№1(41)
март, 2016

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Современное медицинское образование
- Биоэтика
- История медицины
- Гастроэнтерология
- Офтальмология
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам

№ 1 (41) март, 2016

УЧРЕДИТЕЛИ

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

ИЗДАТЕЛЬ ВЫПУСКА	ООО «Ремедиум Приволжье»
Заведующая редакцией	Лариса Запорожская
Коммерческий директор	Валерия Шишлова
Рекламный отдел	Татьяна Никулина
	Татьяна Новоселова
Ответственный секретарь	Елена Мутовкина
Оформление, верстка	Маргарита Ламовская
Корректор	Татьяна Андреева
Перевод на англ. язык	Юлия Назаркина

Адрес редакции: 603022
Нижний Новгород,
ул. Пушкина, 20, стр. 4, 12-й этаж.
Тел.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77-29585
от 21 сентября 2007 г.

ISSN: 1997-7689

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

• *Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.* • *Рукописи не возвращаются.* • *Любое воспроизведение опубликованных материалов без пис ьменного согласия редакции не допускается.* • *При перепечатке ссылка на журнал обязательна.*
• *Материалы, помеченные знаком **«R»**, публикуются на правах рекламы.* • *За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.*

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2
Тел. 439-44-99
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

Цена свободная.
© **Медицинский альманах, 2016**

9 771997 768525

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Шкарин Вячеслав Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, президент НижГМА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ:
Шахов Борис Евгеньевич – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ректор НижГМА

НАУЧНЫЕ РЕДАКТОРЫ:
Абелевич Александр Исакович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии НижГМА

Алексеева Ольга Поликарповна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней НижГМА, директор гастроэнтерологического центра Приволжского федерального округа при ГБУЗ НОКБ им. Н.А. Семашко, руководитель отделения ПФО Российской гастроэнтерологической ассоциации

Атдуев Вагиф Ахмедович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии ФОИС НижГМА, главный специалист по урологии ПОМЦ

Боровкова Людмила Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии НижГМА

Ковалишена Ольга Васильевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института профилактической медицины НижГМА

Кононова Светлана Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, член-корреспондент РАЕН, декан фармацевтического факультета НижГМА

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ НижГМА

Разгулин Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по взаимодействию с практическим здравоохранением НижГМА

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой эндокринологии и терапии ФОИС НижГМА

Терентьев Игорь Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе НижГМА, заведующий кафедрой онкологии ФПКВ НижГМА

Халецкая Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии НижГМА

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук.

№ 1(41) march, 2016

FOUNDER

State Educational Institution of Higher Professional Education Nizhny Novgorod State Medical academy of the Russian Ministry of Health

Limited company «The REMEDIUM GROUP»

EDITOR of PUBLICATION Limited company «Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager Valeria Shishlova
Advertising department Tatiana Nikulina, Tatiana Novoselova

Executive secretary Elena Mutovkina
Design, making-up Margarita Lamovskaya
Proof-reader Tatiana Andreeva
Translation into English Julia Nazarkina

Editorial Office:
603022 Nizhny Novgorod,
Pushkina-str., 20, office 4.
Tel.: (831) 411-19-83(85).
E-mail: medalmanac@medalmanac.ru

Periodical is registered by Federal Service of supervision of law's observance in sphere of mass media and cultural heritage's protection.

Evidence of registration of mass media
ПИ №ФС 77-29585
From the 21st of September 2007

ISSN: 1997-7689

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

Author's articles do not obligatory reflect editorial viewpoint. Manuscripts are not returned. Any reproduction of published materials is not allowed without editorial written consent. While reprinting reference to journal is obligatory.
*Marked with the sign **«R»** materials are published as advertisements. The editorial staff is not responsible for contents of advertisements materials.*

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2016

9 771997 768525

Reviewed scientific-practical medical journal

MEDICAL ALMANAC

www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

SHKARIN V.V. –
Doctor of Medical Science, Professor, Correspondind Member of RAS,
President of Nizhny Novgorod State Medical Academy

THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

CHAIRMAN

Shakhov Boris Evgenievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Honoured Worker of Science of RF,
Rector of Nizhny Novgorod State Medical Academy

SCIENTIFIC EDITORS

Abelevich Alexandr Isakovich –
Doctor of Medical Science, Professor of General Surgery Department of NNSMA

Alexeeva Olga Polikarpovna –
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Internal Diseases Department of NNSMA,
Supervisor of Gastroenterological Center

Atduev Vagif Ahmedovich –
Doctor of Medical Science, Professor of Surgery Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA, Head Specialist of Urology of POMC

Borovkova Ludmila Vasilievna – Doctor of Medical Science,
Professor, Head of Obstetrics and Gynaecology Department NNSMA

Khaletskaya Olga Vladimirovna –
Doctor of Medical Science, Professor, Head of Hospital Paediatrics Department NNSMA

Kovalishena Olga Vasilievna – Doctor of Medical Science,
Deputy Director of Science of NNSMA scientific-research institute of prophylactic medicine.

Kononova Svetlana Vladimirovna – Doctor of Pharmaceutical Science, Professor,
Corresponding Member of RANS, Dean of Pharmaceutical Faculty of NNSMA

Pozdnyakova Marina Alexandrovna – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Preventive Medicine Department of the Center of Skills Raising and Professional Retraining of Specialists of NNSMA

Razgulin Sergey Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector for cooperation with applied health service of NNSMA

Strongin Leonid Grigorievich – Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector of International Relations, Head of Endocrinology and Therapy Department of the Faculty of Overseas Admission of NNSMA

Terentiev Igor Georgievich –
Doctor of Medical Science, Professor, Pro-rector of Scientific Work of NNSMA,
Head of Oncology Department of the Center of Skills Raising
and Professional Retraining of Specialists of NNSMA

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

Баранов Александр Александрович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Научный центр здоровья детей РАН (Москва)

Беленков Юрий Никитич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, директор НОКЦ «Метаболический синдром» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Волков Анатолий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР (Нижний Новгород)

Гафуров Бахтияр Гафурович – доктор медицинских наук, профессор, академик Евроазиатской академии наук, заведующий кафедрой неврологии Ташкентского института усовершенствования врачей Минздрава Республики Узбекистан (Ташкент)

Гончаров Сергей Федорович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, генерал-майор медицинской службы, заведующий кафедрой медицины катастроф ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», директор ФГБУ «Всероссийский центр медицины катастроф "Защита"» (Москва)

Денисов Игорь Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой семейной медицины, советник ректора Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Ишмухаметов Айдар Айратович – доктор медицинских наук, профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва)

Канцевой Сергей Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, Школа медицины Мэрилендского университета, директор отделения терапевтической эндоскопии Института гастроэнтерологии в Медицинском центре (Балтимор, Мэриленд, США)

Котельников Геннадий Петрович – доктор медицинских наук, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, Заслуженный деятель науки РФ, ректор СамГМУ (Самара)

Мариевский Виктор Федорович – доктор медицинских наук, профессор, Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского Академии наук Украины (Киев)

Оганов Рафаэль Гегамович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАЕН, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава РФ (Москва)

Покровский Валентин Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат Государственной премии РФ, премий Правительства РФ, директор Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава РФ (Москва)

Присакарь Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемицану (Кишинёв)

Сергиенко Валерий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Шабров Александр Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, действительный член РАН, действительный член РАЕН, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами семейной медицины, клинической фармакологии и клинической лабораторной диагностики лечебного факультета Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Шмальтц Ахим Андреас – доктор медицины, медицинский факультет университета г. Эссен (Германия)

Baranov Alexandr Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Scientific Center of Children's Health of RAS (Moscow)

Belenkov Yuriy Nikitich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of Hospital Therapy Department №1 of Medical Faculty of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Volkov Anatoliy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Laureate of the State Prize of USSR (Nizhny Novgorod)

Gafurov Bahtiyar Gafurovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of Euroasiatic Academy of Sciences, Head of Neurology Department of Tashkent Institute of Doctors' Advanced Training of Uzbekistan Ministry of Health (Tashkent)

Goncharov Sergey Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Major General Medical Service, Head of Disaster Medicine of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Director of the Russian Centre for Disaster Medicine «Protection» (Moscow)

Denisov Igor Nikolaevich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Head of the Department of Family Medicine, Advisor to the Rector of First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Ishmuhametov Aidar Airatovich – Doctor of Medical Science, Professor, First MSMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

Kantsevoy Sergey Veniaminovich – Doctor of Medical Science, Professor, University of Maryland School of Medicine, Director of Therapeutic Endoscopy, Institute for Digestive Health and Liver Disease at Mercy Medical Center (Baltimore, Maryland, USA)

Kotelnikov Gennadiy Petrovich – Doctor of Medical Science, Member of RAS, Laureate of the State prize of RF, Honoured Worker of Science of RF, Rector of SamSMU (Samara)

Marievskij Viktor Fedorovich – Doctor of Medical Science, Professor, Epidemiology and Infectious Diseases Institute named after L.V. Gromashevskij of Ukraine Academy of Sciences (Kiev)

Oganov Raphael Gegamovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Member of RANS, State Scientific Research Center of Preventive Medicine of Ministry of Health and Social Development of RF (Moscow)

Pokrovskij Valentin Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, Laureate of the State Prize of RF, of Prizes of RF Government, Head of Central Scientific Research Institute of Epidemiology of Russian Ministry of Health (Moscow)

Prisakar Viorel Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Head of Epidemiology Department of State Medical and Pharmaceutical University named after N. Testemitsanu (Kishinev)

Sergienko Valeriy Ivanovich – Doctor of Medical Science, Professor, Member of RAS, the Head of Scientific Research Institute of Physicochemical Medicine (Moscow)

Shabrov Alexandr Vladimirovich – Doctor of Medical Science, Professor, Full Member of RAS, Full Member of RANS, Head of the Department of Hospital Therapy with courses of Family Medicine, Clinical Pharmacology and laboratory diagnosis of the medical faculty of Saint-Petersburg SMA named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg)

Shmaltts Ahim Andreas – Doctor of Medicine, Medical Faculty of Essen University (Germany)

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ЖУРНАЛЕ «МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ»

Редакция журнала «Медицинский альманах» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы. К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5–3 см. В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. В начале статьи также необходимо указать **шифр соответствующей специальности научных работников** (согласно Номенклатуре СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ НАУЧНЫХ РАБОТНИКОВ, утв. Приказом Министерства образования и науки РФ от 25 февраля 2009 г. № 59, в ред. Приказов Минобрнауки РФ от 11.08.2009 № 294, от 10.01.2012 № 5). Для каждой статьи допустимо указать 1-3 шифра. Перечень специальностей научных работников вы можете найти на сайте ВАК, в разделе «Справочные материалы» *http://vak.ed.gov.ru/help_desk*. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. **Отдельно нужно указать фамилию, полное имя, отчество, должность, регалии и контакты всех авторов. А также полный адрес, телефон и e-mail автора, с которым редакция будет вести диалог.**

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Больший объем статей с оригинальными исследованиями допускается в индивидуальном порядке, по решению редколлегии. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 1/4 страницы машинописи. В конце резюме, с красной строки нужно указать 3–5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. Каждый рисунок/фото – формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата word. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с указанием номера рисунка, с объяснением значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение»; 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель(и) работы» содержит 2–3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов, с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p (p=..., а не p<....). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т. е. со значением p, например (r=0,435; p=0,006).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. **Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье.** Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. **Список литературы должен быть оформлен в соответствии с ГОСТом Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления». Дата введения в действие 01. 01. 2009 г.**

ВНИМАНИЕ!
В соответствии с новыми требованиями названия русских источников литературы должны быть продублированы в ЛАТИНСКОЙ ТРАНСКРИПЦИИ, то есть записью русского текста с помощью латинского алфавита! Названия зарубежных источников остаются в неизменном виде на английском языке.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе WORD (текст набирается без абзацных отступов, без переносов), присылать на CD-диске и (или) e-mail редакции с отметкой «Для Медицинского альманаха».

Полная версия требований к рукописям представлена на сайте журнала **www.medalmanac.ru.**

Редакционным советом ведётся планомерная работа по повышению качества издания в соответствии с международными требованиями и критериям ВАК Минобрнауки России к научным журналам. Обращаем внимание авторов, что все полученные материалы проходят экспертную оценку (институт рецензирования). В публикациях будет указано место работы автора и контактная информация. Редакция предоставляет рецензии авторам рукописей и экспертным советам в ВАК по запросам. Поддерживая политику информационной открытости и доступности научных материалов издания, журнал «Медицинский альманах» размещает статьи на своем сайте **www.medalmanac.ru** и имеет полнотекстовую сетевую версию в электронной библиотеке **www.elibrary.ru** /система Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)/.

Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается.

Организация здравоохранения и общественное здоровье

Health management and Public Health

Код специальности ВАК: 14.02.03

И.В. Подушкина, С.Е. Квасов, А.М. Абанин, В.В. Матвеева, А.В. Щедривый
Мета-анализ возможностей использования аппаратно-программных комплексов для исследования и оценки функциональных резервов организма лиц опасных профессий.....10

I.V. Podushkina, S.E. Kvasov, A.M. Abanin, V.V. Matveeva, A.V. Shchedriviy
Meta-analysis of possibilities of using software-hardware complexes for the study and evaluation of functional organism reserves of the people having dangerous jobs.....10

И.А. Сухарева
Сравнительная характеристика заболеваемости, смертности и ожидаемой продолжительности жизни мужчин и женщин в Республике Крым 14

I.A. Sukhareva
Comparative characteristics of morbidity rate, mortality and expected life duration of men and women in the Crimea.....14

Современное медицинское образование

Modern medical education

В.М. Леванов, Е.Ю. Мамонова, О.И. Орлов, И.А. Камаев
Применение телемедицинских технологий в целях дистанционного обучения медицинского персонала здравпунктов крупной нефтегазодобывающей компании.....18

V.M. Levanov, E.Yu. Mamonova, O.I. Orlov, I.A. Kamaev
Application of telemedicine technologies for the purpose of distant training of medical staff of healthcare units of a large oil and gas producing company.....18

В.Н. Никитин, Т.Н. Педан
Формирование профессиональных компетенций обучающихся стоматологического факультета в процессе изучения дисциплины «Хирургические болезни» 21

V.N. Nikitin, T.N. Pedan
Forming professional competence of stomatological faculty students in the process of studying «Surgical Diseases» discipline.....21

Биоэтика

Bioethics

Код специальности ВАК: 14.02.05 09.00.05

Г.Г. Хубулава
О философии «врачебной ошибки».....26

G.G. Khubulava
On the philosophy of «Doctor's Error».....26

История медицины

History of medicine

Код специальности ВАК: 07.00.10

К 70-летию Леонида Григорьевича Стронгина.....30

To the 70th anniversary of Leonid Grigorievich Strongin.....30

Д.А. Изуткин
Проблема причинности в работе Авиценны «Канон врачебной науки».....31

D.A. Izutkin
Issue of reasons in the study of Avicenna «Canon of Medicinal Science».....31

Гастроэнтерология

Gastroenterology

Код специальности ВАК: 14.01.28

Д.А. Чижиков, Т.В. Копытова, В.И. Борисов
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки: фокус на идиопатические язвы и вегетативную регуляцию 34

Т.А. Гриценко, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук
Перспективы применения препаратов висмута в терапии H. pylori-ассоциированной язвенной болезни желудка у лиц, получающих цитостатическую терапию ... 39

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, Л.М. Мосина, В.М. Курусин
Изменения пристеночной микробиоты желудка в зависимости от стадии атрофии слизистой оболочки на фоне активного воспалительного процесса 44

А.Л. Вёрткин
Эффективность ребамипида как гастро- и энтеропротективного лекарственного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки 48

С.И. Зверева, Е.А. Рябова
Тактика ведения пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 49

Г.М. Барванян
Особенности организации медицинской помощи больным с обструктивными заболеваниями поджелудочной железы в Республике Коми 53

Н.В. Шилова
Алгоритм ведения желчнокаменной болезни с включением российских препаратов Эксхол® и Спарекс® 57

С.В. Оковитый, С.В. Радько
Нарушение энергетического обеспечения гепатоцитов при жировой болезни печени 58

В.А. Максимов, С.Е. Бунтин, В.Г. Бунтина, Е.Е. Мысенкова, К.Н. Самарцев
О влиянии Одестона на моторную функцию билиарного тракта у больных с физико-химической стадией желчнокаменной болезни 59

П.В. Селивёрстов
Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне неалкогольной жировой болезни печени 61

А.Т. Рахимов
Токсемия и детоксикационная функция легких у больных с острым токсическим гепатитом, осложненным острой печеночной недостаточностью 63

D.A. Chizhikov, T.V. Kopytova, V.I. Borisov
Gastric ulcer and duodenal ulcer: focus on idiopathic ulcers and vegetative regulation 34

T.A. Gritsenko, I.L. Davydkin, A.M. Osadchuk
Prospects of application of bismuth drugs in the treatment of H. pylori-associated gastric ulcer in the case of patients undergoing cytostatic therapy 39

L.V. Matveeva, R.Kh. Kapkaeva, L.M. Mosina, V.M. Kurusin
Change of parietal gastric microbiota depending on the stage of mucous coat atrophy against the background of active inflammation 44

A.L. Vertkin
Efficiency of rebamipid as gastric and enteroprotective medicine for the tratment and prophylaxis of erosive and ulcer lesions of stomach and small intestine 48

S.I. Zvereva, E.A. Ryabova
Tactics of administring patients having gastroesophageal reflux disease 49

G.M. Barvanyan
Peculiarities of organizing medical assistance to patients having obstructive diseases of pancreas in Komi Republic 53

N.V. Shilova
Algorithm of administering cholelithiasis with the inclusion of Russian drugs Эксхол® (Exhol®) and Спарекс® (Sparex®) 57

S.V. Okovitiy, S.V. Radko
Disorder of energetic provision of hepatocytes in the case of fatty liver disease 58

V.A. Maksimov, S.E. Buntin, V.G. Buntina, E.E. Mysenkova, K.N. Samartsev
On the influence of Odeston on motoric function of biliary tract of the patients having physical and chemical stage of cholelithiasis 59

P.V. Seliverstov
Obesity as risk factor of the development of cardic and vascular complications agansit the background of non-alcoholic fatty liver disease 61

A.T. Rakhimov
Toxemia and detoxication function of lungs of patients having acute toxic hepatitis complicated with acute liver insufficiency 63

Н.А. Мешков, Р.С. Рахманов, Е.А. Вальцева, А.В. Загайнова, А.Н. Русскова, Т.В. Алтер, С.А. Разгулин
Эпидемиолого-гигиеническая оценка риска заболеваемости острыми кишечными инфекциями населения в зоне строительства гидротехнического сооружения 64

В.Г. Кукес, Е.А. Смолярчук, С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова
Опыт применения Лавакола® в лечении хронических запоров 68

Е.Ю. Еремина
Можно ли достичь эффекта минимальным лекарственным воздействием при «перекресте» функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника? 70

В.К. Веревщиков
Алгоритм выбора средства для нормализации качественного и количественного состава микрофлоры кишечника 71

Л.А. Харитонова, Т.В. Кучеря
Опыт применения пробиотика «Бак-Сет Форте» в педиатрической практике 72

В.Л. Мартынов, А.Г. Семенов, Н.Ю. Орлинская, А.А. Бодров, В.А. Курилов, А.С. Авдеев, Н.Н. Печилин
Преимущества нового аппаратного линейного отсроченного межкишечного компрессионного анастомоза перед лигатурным 74

А.А. Митраков, Н.Н. Митракова, В.Н. Дубровин, В.М. Терехов, А.В. Пешкин, В.А. Кряжов
Роль эндоклипирования и лигирования в профилактике осложнений эндоскопического удаления полипов толстой кишки 78

И.А. Макаров, И.А. Умнягина, И.А. Потапова, Н.В. Мокеева, М.А. Сапожникова
Состояние кальциево-фосфорно-магниевого обмена у профессиональных легочных больных 82

N.A. Meshkov, R.S. Rakhmanov, E.A. Valtseva, A.V. Zagainova, A.N. Russkova, T.V. Alter, S.A. Razgulin
Epidemiological hygienic evaluation of risk of morbidity with acute intestinal infections of the population in the area of construction of hydrotehnical structure 64

V.G. Kukes, E.A. Smolyarchuk, S.Yu. Serebrova, D.O. Kurguzova
Experience of application of Лавакола® (Lavakol®) in the treatment of chronic constipation 68

E.Yu. Eremina
Is it possible to reach the effect by minimum drug influence in the case of «overlapping» of functional dyspepsia and irritable bowel syndrome? 70

V.K. Verevshchikov
Algorithm of selection of media for normalization of quality and quantity composition of intestinal microflora 71

L.A. Kharitonova, T.V. Kucherya
Experience of application of Bak-Set Forte probiotic in pediatrics 72

V.L. Martynov, A.G. Semenov, N.Yu. Orlinskaya, A.A. Bodrov, V.A. Kurilov, A.S. Avdeev, N.N. Pechilin
Advantages of new instrumental linear deterred interintestinal compression anastomosis before ligature 74

A.A. Mitrakov, N.N. Mitrakova, V.N. Dubrovin, V.M. Terekhov, A.V. Peshkin, V.A. Kryazhov
Role of endoscopy and ligation in prophylaxis of complications of endoscopic removal of large intestine polyps 78

I.A. Makarov, I.A. Umnyagina, I.A. Potapova, N.V. Mokeeva, M.A. Sapozhnikova
Condition of calcium phosphorus magnesium exchange of the patients having occupational pulmonary diseases 82

Офтальмология

Ophthalmology

Код специальности ВАК: 14.01.07

А.А. Зохан, Е.Б. Никифорова, Е.В. Карлова, М.А. Полунина
Организация специализированной офтальмологической помощи и скрининга на глаукому в отдаленных районах Самарской области ... 85

А.Н. Амиров, О.Г. Зверева
Транспальпебральная тонометрия при скрининге населения на глаукому 88

И.В. Жданович, А.С. Разгулин, В.В. Столярова
Патогенетические основы терапии послеоперационного транзиторного роговично-коньюнктивального ксероза ... 89

A.A. Zokhan, E.B. Nikiforova, E.V. Karlova, M.A. Polunina
Organization of specialized ophtalmological aid and screening of glaucoma in remote districts of Samara Region 85

A.N. Amirov, O.G. Zvereva
Transpalpebral tonometry in the course of population screening with regard to glaucoma 88

I.V. Zhdanovich, A.S. Razgulin, V.V. Stolyarova
Pathogenetic basics of therapy of post-surgical transit corneoconjunctival xerosis 89

Т.В. Гаврилова, А.Ю. Конькова, Д.Ю. Соснин, М.В. Черешнева
Определение уровня прокальцитонина в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с увеитами.....92

С.Л. Кузнецов, Р.С. Галеев, Т.Р. Галеев
Новый способ имплантации эспандера капсульного мешка хрусталика. Предварительные результаты.....96

Ю.А. Борзилова, Л.А. Болдырева, Р.Р. Валеева, М.В. Гацу, С.Г. Григорьев, С.В. Рубан, А.Ю. Улитина, И.В. Шлык
Уровень VEGF-A в слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией в различные сроки после панретинальной лазеркоагуляции.....100

А.С. Измайлов, Т.В. Коцур
Применение диодного лазера (0,8 мкм) в режимах микрофотокоагуляции и лазерной коагуляции высокой плотности для лечения диабетического макулярного отека.....103

Н.П. Паштаев, Н.А. Маслова, Б.В. Гаглоев, Н.А. Поздеева, Н.М. Тихонов
Результаты комплексного лечения пациентов с хронической рецидивирующей центральной серозной хориоретинопатией.....105

М.А. Ковалевская, О.В. Донкарева, Е.С. Богатырева, С.С. Шкарин
Анализ динамики цветоощущения при привычно-избыточном напряжении аккомодации у детей.....108

T.V. Gavrilova, A.Yu. Konkova, D.Yu. Sosnin, M.V. Chereshneva
Determination of the level of procalcitonin in blood serum and lacrimal fluid of the patients with uveitis.....92

S.L. Kuznetsov, R.S. Galeev, T.R. Galeev
New way of implanting expander of capsule sach of lens of eye. Preliminary results.....96

Yu.A. Borzilova, L.A. Boldyreva, R.R. Valeeva, M.V. Gatsu, S.G. Grigoriev, S.V. Ruban, A.Yu. Ulitina, I.V. Shlyk
Level of VEGF-A in lacrimal fluid of the patients having diabetic retinopathy within different terms after panretinal laser coagulation.....100

A.S. Izmailov, T.V. Kotsur
Application of diode laser (0.8 mcm) in the regime of microphotocoagulation and laser coagulation of high density for the tratment of diabetic macular edema.....103

N.P. Pashtaev, N.A. Maslova, B.V. Gagloev, N.A. Pozdeeva, N.M. Tikhonov
Results of comprehensive treatment of the patients having chronic recurrent central serous chorioretinopathy.....105

M.A. Kovalevskaya, O.V. Donkareva, E.S. Bogatyreva, S.S. Shkarin
Analysis of dynamics of colour perception in the course of regular excessive accommodation tension of children.....108

Фармация Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.00

Н.Б. Ростова, Э.С. Иванова, Н.А. Гудилина, О.В. Киселева
Антиретровирусная терапия: подходы к лечению и реальная практика назначений при лечении ВИЧ-инфицированных пациентов.....112

А.Л. Голованенко, Е.С. Березина, И.В. Алексеева, Г.А. Павлова, Р.Г. Першина
Создание рациональной лекарственной формы для лечения кариеса дентина.....116

В.М. Коробко, А.К. Мартусевич, С.П. Перетягин, Н.Б. Мельникова
Порошок нитрофурала и цитохрома *c* как потенциальный источник монооксида азота на ране.....119

П.В. Афанасьева, А.В. Куркина, В.М. Рыжов, Л.В. Тарасенко
Морфолого-анатомическое исследование корней календулы лекарственной.....124

Т.С. Шестакова, В.Д. Белоногова, В.М. Петриченко
Спектрофотометрический метод определения содержания флавоноидов в траве Veronica charnaedrys (Scrophulariaceae).....127

N.B. Rostova, E.S. Ivanova, N.A. Gudilina, O.V. Kiseleva
Antiretroviral therapy: approach to the treatment and real practice of appointment in the course of HIV-infected patients treatment.....112

A.L. Golovanenko, E.S. Berezina, I.V. Alekseeva, G.A. Pavlova, R.G. Pershina
Creation of reasonable medicine form for the treatment of dentine caries.....116

V.M. Korobko, A.K. Matrusevich, S.P. Peretyagin, N.B. Melnikova
Nitrofural powder and cytochrome *c* as potential source of nitrogen monoxide on a wound.....119

P.V. Afanasieva, A.V. Kurkina, V.M. Ryzhov, L.V. Tarasenko
Morphological-anatomic study of the roots of calendula officinalis.....124

T.S. Shestakova, V.D. Belonogova, V.M. Petrichenko
Spectrophotometric method of determining the content of flavonoids in the herb of Veronica charnaedrys (Scrophulariaceae).....127

Исследования по диссертационным темам

Study of theses topics

Код специальности ВАК: 31.08.62

Е.Б. Шахов, Б.Е. Шахов, Д.В. Волков, Д.В. Петров, А.С. Новиков
Сравнительная оценка основных функциональных показателей миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом после эндоваскулярной коррекции в условиях вспомогательного кровообращения 131

E.B. Shakhov, B.E. Shakhov, D.V. Volkov, D.V. Petrov, A.S. Novikov
Comparative evaluation of basic functional indicators of myocardium of the left ventricle in the case of patients having acute coronary syndrome after endovascular correction under conditions of assist blood circulation 131

Код специальности ВАК: 14.03.03

А.Г. Кутихин, Е.А. Великанова, Т.В. Глушкова, Д.Е. Филипьев, А.С. Головкин, А.А. Ломзов, Д.В. Пышный, Ю.А. Живодков, Е.В. Григорьев, Е.Б. Брусина, О.Л. Барбараш
Роль кальций-фосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: отсутствие прямой кальцификации тканей и изменения конформации антикальцифицирующих белков. 135

A.G. Kutikhin, E.A. Velikanova, T.V. Glushkova, D.E. Filipiev, A.S. Golovkin, A.A. Lomzov, D.V. Pyshniy, Yu.A. Zhivodkov, E.V. Grigoriev, E.B. Brusina, O.L. Barbarash
The role of calcium and phosphorus bionic elements in pathogenesis of aterosclerosis: lack of direct calcification of tissues and change of conformation of anticalcificating proteins. 135

Код специальности ВАК: 14.03.03

Г.А. Бояринов, Л.В. Бояринова, А.В. Дерюгина, Р.Р. Зайцев, О.Д. Соловьева, Е.И. Яковлева
Фармакологическая коррекция изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. 139

G.A. Boyarinov, L.V. Boyarinova, A.V. Deryugina, R.R. Zaitsev, O.D. Solovieva, E.I. Yakovleva
Pharmacological correction of changes of vascular-thrombocyte hemostasis in the course of cerebrocranial dmage. 139

Код специальности ВАК: 14.03.03

Л.Р. Диленян
Антропогенетическая и онтогенетическая модель гемодинамического обеспечения соматического состояния у человека: общие подходы и характеристика. 145

L.R. Dilenyan
Antropogenetic and ontogenetic model of hemodynamics of providing somatic condition of a human being: general approaches and characteristics 145

Код специальности ВАК: 14.01.17

В.В. Проничев, С.Н. Стяжкина, А.Ю. Михайлов
Язвенный дефект как одно из проявлений приобретённой дисплазии соединительной ткани. 150

V.V. Pronichev, S.N. Styazhkina, A.Yu. Mikhailov
Ulcer defect as one of the traits of the acquired dysplasia of connective tissue. 150

Код специальности ВАК: 31.05.03

А.В. Московский, Л.А. Воропаева, Ю.Н. Уруков, С.В. Леженина, О.В. Скворцов, В.В. Альцев
Практическая значимость оценки клеточного и гуморального иммунитета при сочетании осложнённого кариеса и пародонтита 154

A.V. Moskovskiy, L.A. Voropaeva, Yu.N. Urukov, S.V. Lezhenina, O.V. Skvortsov, V.V. Alcev
The practical importance of the cellular and humoral immunity evaluation in complicated caries and periodontitis patients. 154

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Код специальности ВАК: 14.02.03

УДК: 614.2:004.9:612.1/.8

МЕТА-АНАЛИЗ ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АППАРАТНО-ПРОГРАММНЫХ КОМПЛЕКСОВ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

И.В. Подушкина, С.Е. Квасов, А.М. Абанин, В.В. Матвеева, А.В. Щедривый,
ГАОУ ДПО «Нижегородский областной центр повышения квалификации специалистов здравоохранения»

Абанин Алексей Михайлович *– e-mail: abanin.am1@gmail.com*

В данной статье по литературным источникам проведен мета-анализ объективных методов диагностики функционального состояния организма лиц опасных профессий. Отражены возможности использования основных групп аппаратно-программных комплексов, представленных на российском рынке. Показана необходимость комплексной (всесторонней) оценки функциональных резервов организма с помощью известных компьютерных диагностических систем.

Ключевые слова: функциональные резервы организма, аппаратно-программный комплекс, вариабельность ритма сердца, электропунктурная диагностика.

In the article the meta-analysis of objective methods of diagnostics of a functional condition of the organism of persons of dangerous professions was carried out by reference sources. The possibilities of use of the main groups of hardware-software complexes presented in the Russian market have been considered. The need for a comprehensive assessment of functional reserves of a human organism by means of the known computer diagnostic systems has been shown.

Key words: functional reserves of ahuman organism, hardware-software complex, variability of cardiacrhythm, electropuncture diagnostics.

В настоящее время приоритетной задачей медицины в области профилактики неинфекционных заболеваний является создание системы эффективной диагностики, включающей, наряду с классическими нозологическими клинико-инструментальными методами исследования, оценку и мониторинг функциональных резервов организма (далее – ФРО) [1–5]. Разработка медицинских технологий преморбидной и ранней диагностики стрессогенных расстройств и создание на их основе эффективных персонифицированных программ увеличения ФРО [1–5] и оздоровления лиц групп риска – актуальная задача здравоохранения в целом. Необходимость скорейшего возвращения лиц опасных профессий к своим служебным обязанностям требует поиска и разработки новых объективных методов диагностики функционального состояния [5, 6].

К современным методам и средствам контроля ФРО предъявляются определенные требования, основанные на донозологическом подходе [1, 4]:

1. достаточность набора средств определения и оценки уровня функционирования наиболее важных систем организма: сердечно-сосудистой, дыхательной, центральной нервной, опорно-двигательного аппарата и психоэмоциональной сферы;

2. возможность оценивать степень напряжения регуляторных механизмов соответствующих систем в покое и при нагрузке;

3. надежная верификация и известность широкому кругу специалистов каждой из применяемых методик;

4. наличие итоговой обобщенной (интегральной) оценки уровня ФРО (с учетом профиля личности исследуемого);

5. расширяемость и адаптируемость к разным видам деятельности, без нарушения итоговой оценки ФРО;

6. автоматизация выполнения тестов, обработки результатов и формирования рекомендаций, поддержка принятия решений медицинскими специалистами, а также неинвазивность, достаточная информативность, быстрота и удобство обследования [1, 4].

Это означает, что современная методика оценки ФРО должна базироваться на комплексном, интегральном, полипараметрическом подходе [7], который может отразить объективные изменения, происходящие в функциональном состоянии, с целью их своевременной коррекции [5, 6].

К сожалению, такой комплексной автоматизированной системы на сегодняшний день нет, однако для реализации заявленных целей на российском рынке имеется большой арсенал аппаратно-программных комплексов (АПК), которые можно условно объединить в три направления [8]. Первое направление диагностических комплексов основано на методах анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) («Варикард», «Карди», «Ритм-Экспресс», «Омега-С», «Здоровье-Экспресс», «Психофизиолог» и др.), второе – на различных вариантах акупунктурных методов [8] («Диакомс», «Медискрин», «РОФЭС», «Евразия», «РУНО» и др.), третье – на оригинальных методах изучения электропроводности тканей организма или электрической активности сердца («AMCAT», «ESTECK-COMPLEX», D&Kh др.).

Средства первого направления ориентированы на исследование уровня функционирования сердечно-сосудистой системы путем оценки ВРС, позволяющее проводить количественное определение влияния на ритм сердца каждого из звеньев (центрального, вегетативного, гуморального, рефлекторного), тем самым оценивая на этой основе текущее функциональное состояние организма и его адаптационные резервы [5, 6, 9]. Метод оценки ВРС основан на распознавании и измерении временных интервалов между R-зубцами (R-R-интервалы) электрокардиограммы с построением динамических рядов кардиоинтервалов и анализом полученных числовых рядов различными математическими методами [5, 6, 9]. Математический анализ сердечного ритма дает исходную характеристику психофизиологического состояния организма, процесса адаптации организма к окружающей среде, что отражает состояние вегетативного гомеостаза [1, 13, 15]. Одним из важных достоинств методики является возможность получения комплексной оценки функционального состояния организма на основе специально вычисляемого показателя активности регуляторных систем (ПАРС) [2], тем самым определяя «цену» срочной (кратковременной) и долговременной адаптации [9].

АПК «Варикард», «Карди» сочетают в себе эти возможности, при этом обеспечивают оперативную обработку данных с формированием медико-физиологических заключений о функциональном состоянии системы вегетативной регуляции кровообращения и позволяют проводить оценку стрессорного эффекта воздействия на организм факторов окружающей среды, обеспечивают сохранение результатов анализа ВРС и исходных данных (электрокардиографического сигнала и динамического ряда кардиоинтервалов) в банке данных с возможностью обращения к ним для более подробного анализа или сравнительной оценки. В АПК «Варикард» для удобства наглядного отображения результаты оценки функционального состояния представлены схемой типа «Светофор». В ней предусмотрены зелёная, жёлтая и красная зоны состояний, которые соответственно характеризуют нормальное состояние человека, донозологические (переходные между здоровьем и болезнью состояния) и предпатологические состояния, требующие внимания врача.

Особо необходимо отметить АПК «Истоки здоровья», который позволяет проводить разностороннюю комплексную оценку ФРО по трём составляющим – физическим, психическим и адаптационным резервам. В АПК включены: вариант теста вариационной кардиоинтервалометрии по Р.М. Баевскому [9], тест ПЗМР по Т.Д. Лоскутовой [10], тест цветовых выборов по Л.Н. Собчик [11], тест тревожности по Спилбергеру-Ханину [12], тест общей реактивности по Л.Х. Гаркави [13], тест физических возможностей по Г.Л. Апанасенко [14] и некоторые другие. Кроме этого, в ходе исследования оценивается должная ЧСС в покое, уровень испытываемого сердечно-сосудистого стресса и тип вегетативной регуляции сердечного ритма, что позволяет контролировать корректность проведения теста и соотнести результаты с индивидуально оптимальным уровнем регуляции сердечного ритма в покое.

Ряд других известных АПК («Психофизиолог» и др.) осуществляют многоуровневый контроль функционального состояния организма за счет комплексной оценки психофизиологических и психодиагностических показателей.

Таким образом, метод оценки ВРС позволяет проводить своевременную объективную оценку ФРО на этапе донозологической диагностики и может применяться для оценки эффективности проводимой реабилитации у лиц опасных профессий в качестве метода скрининга [5, 6, 9].

Средства второго направления позволяют косвенно оценить состояние «энергетики организма» в целом и интерпретировать это состояние как оценку ФРО в соответствии с представлениями восточной медицины [8, 15]. Связь точек акупунктуры с вегетативной нервной системой (ВНС) позволяет использовать их в качестве маркеров функционального состояния вегетативных отделов соответствующего сегмента спинного мозга [5, 8, 16]. Поэтому все методы электропунктурной диагностики по своим задачам и целям разделяются на два основных вида: диагностика состояния точек акупунктуры и меридианная диагностика [5, 8]. Определяемые в ходе исследования электропунктурные показатели обеспечивают возможность выбора соответствующей дифференцированной лечебной тактики с последующим динамическим контролем функционального состояния организма в процессе реабилитации [5, 16].

Задачей первого вида методов является диагностика электрофизиологических свойств кожи в области точек акупунктуры и сопоставление этих свойств с состоянием определенных частей внутренних органов [8]. При этом определенным значениям электропроводности соответствует определенное состояние органа или системы, к которой относится каждая из биологически активных точек. Примером является электропунктурная диагностика по методу Р. Фолля.

Среди методов электропунктурной диагностики особое распространение получила методика вегетативного резонансного теста (ВРТ), основанного на электропунктурной диагностике по Р. Фоллю и биоэлектронной функциональной диагностике по В. Шмидту и Х. Пфлауму [5, 16]. Показатели

ВРТ позволяют оценивать динамику электрокожной проводимости, играющей ведущую роль в развитии адаптационных реакций в ходе реабилитации, вырабатывать оптимальные алгоритмы лечения с учетом функциональных особенностей конкретного пациента, а также проводить оценку психофизиологического и психоэмоционального состояния организма [5, 16]. Примером является диагностический прибор «Акутест D» (без подключения к компьютеру). АПК «Акутест DC» позволяет проводить диагностику под управлением персонального компьютера, фиксируя результаты измерений в базе данных программы.

Отличительной особенностью АПК «Диакомс» является высокая скорость обработки результатов диагностики, широкие возможности анализа данных и создание диагностических правил, оценки психофизиологического состояния пациентов, предупреждения психологических срывов, а также осуществление динамического наблюдения за состоянием здоровья и оценки эффективности проводимой психологической коррекции и лечения.

Известный на российском рынке АПК «РОФЭС» имеет возможность автоматизированно осуществлять диагностические выводы о состоянии систем жизнедеятельности организма человека, его текущем и прогнозируемом психофизиологическом состоянии, личностных характеристиках индивидуума по данным электропунктурной диагностики. Полученный протокол исследования включает психоэмоциональный портрет личности, интегральные характеристики процесса адаптации человека (функциональное состояние, адаптационный потенциал, вегето-эмоциональный тонус), психологические тесты Спилбергера-Ханина и СМОЛ (сокращённый многопрофильный опросник личности). Расширены возможности компьютерной обработки результатов, а именно возможность хранить и отображать индивидуальные и групповые результаты тестирования, отображать динамику изменений результатов тестирования респондентов, осуществлять научно-статистическую обработку результатов тестирования и обмен данными в режиме электронной почты между аналогичными системами. Кроме того, в диагностический модуль заложены три методики измерения и анализа получаемых данных – корпоральный, Су Джок-метод, вертебрология.

Представителем меридианной диагностики является компьютеризированный комплекс нейрофункциональной диагностики и терапии «POINTS» для оценки состояния ВНС с формированием вегетативного профиля пациента. Во время непродолжительной диагностики осуществляют однократное измерение в точках – пособниках правых и левых ветвей акупунктурных каналов, расположенных вокруг лучезапястных и голеностопных суставов.

Экспресс-диагностика на АПК «Медискрин» (2–3 минуты, достоверность свыше 85% [15]) позволяет выявлять формирующиеся нарушения в функциональных системах организма с указанием их причин, определять необходимые инструментальные методы диагностики заболевания на ранней стадии развития, а также оценивать эффективность проводимых лечебных и оздоровительных мероприятий.

АПК «Евразия» обеспечивает подробный анализ о состоянии меридианов по правому и левому каналам и связанных с ними систем и органов, а также различные рекомендации по акупунктурному воздействию, необходимому дополнительному инструментальному обследованию, применению пищевых добавок и другой оздоровительной продукции.

Таким образом, применение методик электропунктурной диагностики позволяет в режиме скрининга проводить оценку исходного функционального состояния организма для последующего определения дифференцированной тактики и оценки эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий у лиц опасных профессий [5, 16].

Средства третьего направления основаны на оригинальных методах изучения электропроводности тканей организма или электрической активности сердца. Так, АПК «Амсат-Коверт» позволяет проводить интегральную и дифференциальную графическую и топическую оценку функционального состояния организма, позвоночного столба и сопряженного с ним сегментарно-неврального аппарата, а также висцеральных органов человека на применение функциональных нагрузочных проб и тестовых испытаний, что особенно важно для определения резервов компенсации и защиты организма пациента.

Особый интерес представляют АПК системы нелинейного анализа (NLS), основанные на спектральном анализе вихревых магнитных полей биологических организмов. Разработанный Институтом прикладной психофизики АПК «Метатрон» позволяет сформировать заданную биоэлектрическую активность нейронов головного мозга, усиливать слабозаметные на фоне статистических флуктуаций сигналы и извлекать содержащуюся в них информацию. АПК «Метатрон» определённым образом «пеленгует» эти излучения по месту их происхождения, обрабатывает, создавая компьютерную виртуальную модель организма в определённых цветах. Метод позволят проводить медикаментозное тестирование, дает возможность записать частотные колебания любого препарата и сравнить с имеющимися в памяти компьютера препаратами, тем самым выявить наиболее эффективно действующее лекарственное средство.

В настоящее время на российском рынке появился АПК «ТЭТОС», представляющий собой физиотерапевтический комплекс с ЭЭГ-диагностикой и корригирующим воздействием модулированным микротоком через ЭЭГ-электроды. АПК является диагностико-терапевтическим комплексом для транскраниальной электротерапии с обратной связью, который восстанавливает нарушенные функции организма человека, воздействуя электросигналами на структуры головного мозга, ответственные за регуляцию гомеостаза. АПК позволяет проводить исходный анализ биоэлектрической активности мозга с дальнейшим выбором тактики коррекции выявленных нарушений и проведением транскраниальной электроимпульсной терапии.

Таким образом, из приведенного сравнительного анализа эффективности аппаратно-программных комплексов для оценки ФРО следует то, что часть из них делает акцент на психофизиологические, другая часть – на физиологические параметры. Поэтому только грамотное сочетание результатов обследования на АПК из разных направлений позволит в полном объеме провести комплексную оценку ФРО, как для своевременной последующей коррекции выявленных функциональных отклонений (нарушений), так и для контроля эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий у лиц опасных профессий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Разумов А.Н., Бобровницкий И.П., Разинкин С.М. Концепция охраны здоровья здорового человека и программно-целевые подходы к ее реализации в системе здравоохранения Российской Федерации. Вестник восстановительной медицины. 2003. № 3. С. 4-9.

Razumov A.N., Bobrovnickiy I.P., Razinkin S.M. Koncepciya okhrany zdorov'ya zdorovogo cheloveka i programmno-celevye podkhody k eyo realizacii v sisteme zdravookhraneniya Rossiyskoy Federacii. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2003. № 3. S. 4-9.

2. Преображенский В.Н., Ушаков И.Б., Лядов К.И. Активационная терапия в системе медицинской реабилитации лиц опасных профессий. М.: Паритет Граф, 2000. 319 с.

Preobrazhenskiy V.N., Ushakov I.B., Lyadov K.I. Aktivacionnaya terapiya v sisteme medicinskoy reabilitacii lic opasnykh professiy. M.: Paritet Graf, 2000. 319 s.

3. Беганова Т.В. Реализация национальной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний в Российской Федерации у лиц опасных профессий, имеющих факторы риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний: автореф. дис. ... док. мед. наук: 05.26.02 / Беганова Татьяна Викторовна. М. 2011. 47 с.

Beganova T.V. Realizaciya nacional'noy strategii profilaktiki neinfekcionnykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federacii u lic opasnykh professiy, imeyuschikh faktory riska formirovaniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy: avtoref. dis. … dok. med. nauk: 05.26.02 / Beganova Tat'yana Viktorovna. M. 2011. 47 s.

4. Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Применение аппаратно-программного комплекса оценки функциональных резервов для анализа эффективности лечения. Вестник восстановительной медицины. 2011. № 6. С. 7-9.

Bobrovnickiy I.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Yu. Primenenie apparatno-programmnogo kompleksa ocenki funkcional'nykh rezervov dlya analiza effektivnosti lecheniya. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2011. № 6. S. 7-9.

5. Матвеева В.В. Немедикаментозная восстановительная коррекция вегетативных дисфункций у лиц опасных профессий с использованием метода аппаратного биоуправления: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.11 / Матвеева Виктория Владимировна. М. 2013. 144 с.

Matveeva V.V. Nemedikamentoznaya vosstanovitel'naya korrekciya vegetativnykh disfunkciy u lic opasnykh professiy s ispol'zovaniem metoda apparatnogo bioupravleniya: avtoref. dis. … kand. med. nauk: 14.03.11 / Matveeva Viktoriya Vladimirovna. M. 2013. 144 s.

6. Полякова А.Г., Матвеева В.В. Дифференцированный подход немедикаментозной реабилитации лиц опасных профессий с различными формами вегетативной дисфункции. Современные проблемы науки и образования (электронный журнал). 2013. № 2. URL: www.science-education.ru / 108-8729.

Polyakova A.G., Matveeva V.V. Differencirovanniy podkhod nemedikamentoznoy reabilitacii lic opasnykh professiy s razlichnymi formami vegetativnoy disfunkcii. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (elektronnyy zhurnal). 2013. № 2. URL: www.science-education.ru / 108-8729.

7. Нагапетян В.К., Бадтиева В.А. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у лиц с мягкой артериальной гипертонией при воздействии музыкальной ритмической терапией. Здравница-2006: мат-лы Междунар. конгр. М. 2006. 160 с.

Nagapetyan V.K., Badtieva V.A. Dinamika pokazateley variabel'nosti serdechnogo ritma u lic s myagkoy arterial'noy gipertoniey pri vozdeystvii muzykal'noy ritmicheskoy terapiey. Zdravnica-2006: mat-ly Mezhdunar. kongr. M. 2006. 160 s.

8. Бойцов И.В. Место нейрофункциональной диагностики среди пунктурных методов исследования. Рефлексология. М. 2004. № 2. С. 12-17.

Boycov I.V. Mesto neyrofunkcional'noy diagnostiki sredi punkturnykh metodov issledovaniya. Refleksologiya. M. 2004. № 2. S. 12-17.

9. Баевский Р.М., Сыркин А.Л. Оценка адаптационных возможностей организма и проблема восстановительной медицины. Вестник восстановительной медицины. 2004. № 2. С. 18-22.

Baevskiy R.M., Syrkin A.L. Ocenka adaptacionnykh vozmozhnostey organizma i problema vosstanovitel'noy mediciny. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2004. № 2. S. 18-22.

10. Лоскутова Т.Д. Оценка функционального состояния центральной нервной системы человека по параметрам простой двигательной реакции. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова. 1975. № 1. С. 25-28.

Loskutova T.D. Ocenka funkcional'nogo sostoyaniya central'noy nervnoy sistemy cheloveka po parametram prostoy dvigatel'noy reakcii. Fiziol. zhurn. SSSR im. I.M. Sechenova. 1975. № 1. S. 25-28.

11. Собчик Л.Н. Ведение в психологию индивидуальности. М. 1997. 480 с.

Sobchik L.N. Vedenie v psikhologiyu individual'nosti. M. 1997. 480 s.

12. Ханин Ю.Л. Психология общения в спорте. М. 1980. 208 с.

Khanin Yu.L. Psikhologiya obscheniya v sporte. M. 1980. 208 s.

13. Полевщиков М.М. и др. Определение наступления утомления человека при выполнении физической нагрузки психофизиологическими методами. Вестник восстановительной медицины. 2010. № 3. С. 22-24.

Polevschikov M.M. i dr. Opredelenie nastupleniya utomleniya cheloveka pri vypolnenii fizicheskoy nagruzki psikhofiziologicheskimi metodami. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2010. № 3. S. 22-24.

14. Апанасенко Г.Л. Индивидуальное здоровье: сущность, механизмы, проявления. Физкультура в профилактике, лечении и реабилитации. 2006. Т. 16. № 1. С. 66-69.

Apanasenko G.L. Individual'noe zdorov'e: suschnost', mekhanizmy, proyavleniya. Fizkul'tura v profilaktike, lechenii i reabilitacii. 2006. T. 16. № 1. S. 66-69.

15. Вогралик В.Г. Основы традиционной восточной рефлексодиагностики и пунктурной адаптационно-энергезирующей терапии: Ци-Гун. Смоленск. 2001. 334 с.

Vogralik V.G. Osnovy tradicionnoy vostochnoy refleksodiagnostiki i punkturnoy adaptacionno-energeziruyuschey terapii: Ci-Gun. Smolensk. 2001. 334 s.

16. Полякова А.Г., Матвеева В.В. Способ определения психовегетативных нарушений. Патент 2489085 Российская Федерация, МПК A61 B5/05 (2006.01) (РФ) 2012118138/14; заявл. 03.05.2012; опубл. 10.08.2013.

Polyakova A.G., Matveeva V.V. Sposob opredeleniya psikhovegetativnykh narusheniy. Patent 2489085 Rossiyskaya Federaciya, MPK A61 B5/05 (2006.01) (RF) 2012118138/14; zayavl. 03.05.2012; opubl. 10.08.2013.

УДК: 614.2+614.1:314.4-055.2-055.1(470+571)

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ, СМЕРТНОСТИ И ОЖИДАЕМОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

И.А. Сухарева,
Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского,
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского, Республика Крым, г. Симферополь

Сухарева Ирина Александровна *– e-mail: sukhareva_irina@mail.ru*

Проанализированы заболеваемость, смертность и ожидаемая продолжительность жизни мужчин и женщин в сравнительном аспекте в Республике Крым за 2008–2013 гг. Выявлено, что мужчины обращались за медицинской помощью по поводу заболеваний значительно реже, чем женщины. В целом смертность мужчин была выше, чем у женщин, особенно от болезней органов дыхания, травм и отравлений. Максимальная смертность мужчин наблюдалась в молодом (15–19 лет) и активном работоспособном возрасте (20–24 года). Определено, что средняя продолжительность жизни мужчин Республики Крым была на 10 лет ниже, чем у женщин, и на 12–13 лет ниже, чем у мужчин в экономически развитых странах мира.

Ключевые слова: заболеваемость, смертность, продолжительность жизни, мужчины, женщины, Республика Крым.

In article analyzed the health outcomes, mortality and life expectancy of men and women in a comparative perspective in the Republic of Crimea in 2008–2013. It was revealed that man sought medical help for diseases much less frequently than women. Overall, the death rate of men was higher than women, especially from respiratory diseases, injuries and poisonings. Maximum mortality was observed in young men (15–19 years) and active working age (20–24 years). Male life expectancy in Republic of Crimea was 10 years less than women, and 12–13 years lower than for men in developed countries.

Key words: morbidity, mortality, life expectancy, men, women, Republic of Crimea.

Введение

В последнее десятилетие проблемой современной России, так же, как и Украины, стала чрезмерно высокая смертность мужчин трудоспособного возраста [1–3]. Установлено, что избыточная смертность мужчин трудоспособного возраста – главная составляющая низкой продолжительности жизни населения стран постсоветского пространства [1, 4]. Поэтому среди задач, обозначенных в Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года, особенно актуальной определена задача по сокращению уровня смертности, прежде всего граждан трудоспособного возраста, и увеличению продолжительности жизни населения [5].

Цель исследования: проанализировать заболеваемость, смертность и ожидаемую продолжительность жизни мужчин и женщин в Республике Крым (РК), с целью выявления гендерных различий за период 2008–2013 гг.

Материал и методы

Характеристика здоровья мужчин и женщин осуществлялась на основании данных о первичной заболеваемости по обращаемости за медицинской помощью, данных об общей смертности и по основным причинам, а также средней продолжительности предстоящей жизни. Анализировались данные официальной государственной статистики РК. Статистический анализ полученных материалов проводился с использованием Microsoft Excel (2007). Расчет проводился методом наименьших квадратов. При этом достоверность различий между показателями заболеваемости мужчин и женщин определялась при помощи t-критерия Стьюдента и критерия знаков Z. Полученные результаты рассматривались как статистически значимые при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ данных о заболеваемости мужчин и женщин РК в 2008 и 2013 гг. в разрезе отдельных классов заболеваний и отдельных наиболее важных нозологий представлен в таблице 1.

Из приведенных в таблице 1 данных следует, что в целом и по причине отдельных заболеваний женщины обращались за медицинской помощью значительно чаще, как в 2008, так и в 2013 г., а по некоторым заболеваниям разница в обращениях за медицинской помощью женщин была в 2 и более раз больше, чем у мужчин, так по поводу болезней мочеполовой системы разница варьировала почти в 4 раза. Мужчины достоверно чаще женщин обращались за помощью по поводу расстройства психики, болезней уха, органов дыхания, язвенной болезни желудка, кожи и особенно травм и отравлений.

На рис. 1. показана динамика заболеваемости мужчин и женщин по поводу всех заболеваний с 2008 по 2013 г.

Как видно из рисунка, обращаемость за медицинской помощью мужчин и женщин на протяжении пяти лет то незначительно повышалась, то снижалась. Расчеты методом наименьших квадратов показали, что за этот период времени темпы снижения обращаемости за медицинской помощью у мужчин в среднем за год составили 1,2%, а у женщин – 0,8% ($p<0,05$). Эти незначительные темпы изменений показывают, что обращаемость за медицинской помощью и у мужчин, и у женщин за этот период практически не изменилась. Расчеты выявили, что по сравнению с мужчинами женщины в среднем за год обращались за медицинской помощью в 563 случаях на 10 тыс. населения, или на 11% чаще. Женщины более внимательно следят

ТАБЛИЦА 1.
Первичная заболеваемость мужчин и женщин РК в 2008 и 2013 гг. (на 10 тыс. населения)

Болезни	2008			2013		
	жен-щины	мужчины		жен-щины	мужчины	
	‰‰	‰‰	% раз-личий	‰‰	‰‰	% раз-личий
Все болезни	5668,4	5044,3	89	5535,0	4813,1	87
в том числе: - инфекционные	313,2	284,3	59	321,9	276,8	86
- новообразования	97,2	55,9	57	97,0	56,7	58
- крови	26,7	23,3	87	27,1	21,7	80
- эндокринной системы	163,1	70,5	43	144,7	68,2	47
из них: сахарный диабет	29,6	17,4	59	31,6	19,7	62
- расстройства психики	82,2	99,6	121	52,2	75,0	144
- нервной системы	60,8	61,7	101	55,9	51,5	92
- глаз	243,4	199,7	82	232,6	201,8	87
- уха	175,2	207,2	118	198,0	209,0	105
- системы кровообращения	629,1	432,3	69	439,4	375,4	85
из них: гипертония	302,4	196,1	65	206,4	172,6	84
- органов дыхания	1952,0	2033,3	104	2013,7	2126,5	106
- органов пищеварения	117,2	117,9	101	110,1	101,0	92
из них: язва желудка	6,2	11,0	177	5,5	8,4	153
- кожи	302,2	437,1	113	358,9	383,5	107
- костно-мышечной системы	182,5	181,7	100	175,0	172,0	98
- мочеполовой системы	578,5	95,3	16	619,4	106,1	17
- травмы и отравления	391,8	703,0	179	418,5	547,2	131

РИС. 1.
Первичная обращаемость мужчин и женщин за медицинской помощью в РК в 2008–2013 гг.

за своим здоровьем, чем мужчины, и они, как правило, обращаются к врачам по поводу любого случая заболевания, чего нельзя сказать о мужчинах. В то же время, как это видно из таблицы 1, при психических расстройства, болезнях уха, органов дыхания, язве желудка, травмах мужчины в РК обращаются к врачам чаще женщин.

Смертность считается одним из важнейших демографических показателей, характеризующих здоровье населения [4].

В таблице 2 представлены данные об общей смертности по основным причинам мужчин и женщин РК в 2006 и 2013 гг. Из таблицы следует, что на протяжении последних семи лет смертность мужчин была значительно выше, чем у женщин: в 2006 г. – на 31%, а в 2013 г. – на 14%. Смерт-

ТАБЛИЦА 2.
Общая и по основным причинам смертность мужчин и женщин РК в 2006–2013 гг. (на 100 тыс. населения)

Причины смертности	2006			2013		
	жен-щины	мужчины		жен-щины	мужчины	
	‰‰‰	‰‰‰	% раз-личий	‰‰‰	‰‰‰	% раз-личий
Всего	1356,2	1781,2	131	1298,8	1477,4	114
в т. ч.: - новообразования	154,5	216,9	140	172,4	224,3	130
- болезни органов кровообращения	1028,1	1029,5	100	978,9	876,9	89
- болезни органов дыхания	17,7	68,9	389	12,4	42,0	339
- травмы и отравления	65,9	251,2	381	40,3	169,2	420

РИС. 2.
Динамика смертности мужчин и женщин РК с 2008 по 2013 год.

ность мужчин особенно высока при новообразованиях (на 40% и 30% в указанные годы), по причинам болезней органов дыхания она превосходит женскую в 3,9 и 3,3 раза соответственно по годам, по причинам травм и отравлений – в 3,8 и 4,2 раза соответственно.

И если обращаемость за медицинской помощью за этот период времени у мужчин была значительно ниже, чем у женщин (рис. 1), то смертность мужчин значительно превосходит смертность женщин, что говорит о важности своевременной медицинской помощи в сохранении здоровья человека. На рис. 2. представлена динамика смертности мужчин и женщин РК с 2008 по 2013 год.

На этом рисунке хорошо видно, что, несмотря на снижение показателя смертности, как мужчин, так и женщин, разница в уровнях смертности остается существенной на протяжении всех лет исследования (2008–2013 гг.) и у мужчин она значительно выше.

Не меньший интерес представляют повозрастные различия в смертности мужчин и женщин. Эти данные представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, во всех возрастных группах смертность мужчин существенно выше смертности женщин, но особенно в молодом и работоспособном возрастах. Так, юноши в возрасте 15–19 лет умирают чаще девушек этого возраста в 3 раза. Особенно высока смертность мужчин в возрасте 20–24 года – почти в 4 раза выше смертности женщин.

ТАБЛИЦА 3.

Повозрастные показатели смертности у мужчин и женщин РК в среднем за 2012 – 2013 гг. (на 100 тыс. населения)

Возраст, лет	женщины	мужчины	
	‰ооо	‰ооо	% различий
0-4	174,7	221,9	127
5-9	18,6	21,4	115
10-14	23,1	35,6	154
15-19	24,5	74,5	304
20-24	44,7	149,6	335
25-29	66,6	238,0	357
30-39	185,8	538,5	290
40-49	335,2	963,0	287
50-59	608,5	1652,1	271
60-69	1379,3	3436,2	249
70 и более	6762,1	8860,8	131
Всего	1293,1	1481,2	114

ТАБЛИЦА 4.

Ожидаемая продолжительность жизни при рождении мужчин и женщин в РК, Украине и экономически развитых странах мира (в среднем) в 2011 г.

Пол	В среднем по 20 экономически развитым странам мира	АР Крым		Украина	
		СОПЖ	Разница с экономически развитыми странами	СОПЖ	Разница с экономически развитыми странами
женщины	83	75	8	76	7
мужчины	78	65	13	66	12
разница	5	10	-	10	-

Комплексным показателем оценки состояния здоровья может быть средняя продолжительность предстоящей жизни – величина, кумулирующая повозрастные показатели смертности и являющаяся более надежным показателем общественного здоровья, чем смертность. Мы сравнили среднюю продолжительность жизни мужчин и женщин РК и Украины в целом со средней продолжительностью жизни в среднем в 20 экономически развитых странах мира [4, 6]. Результаты этого сравнения представлены в таблице 4. Средняя ожидаемая продолжительность жизни (СОПЖ) оценивалась при рождении и выражалась в годах.

Как видно из таблицы 4, средняя продолжительность жизни в 20 экономически развитых странах мира в 2011 г. у женщин составляла 83 года, а у мужчин – 78 лет (разница 5 лет). В РК в этот период у женщин средняя продолжительность жизни была 75 лет, а у мужчин – 65 лет (разница в 10 лет). В целом на Украине средняя продолжительность жизни у женщин составляла 76 лет, а у мужчин – 66 лет (разница в 10 лет).

Такая же тенденция отмечается и в Российской Федерации, где женщины доживают до 73 лет, в то время как мужчины – до 66,1 года, что отодвигает ее на 129-е место в рейтинге стран по продолжительности жизни населения в целом. В то же время по результатам исследования, опубликованного экспертами ВОЗ, Россия занимает последнее место в Европе по продолжительности жизни мужского населения [7, 8].

У женщин РК по сравнению с женщинами экономически развитых стран разница в средней продолжительности жизни составляет 8 лет, а у мужчин – 13 лет. В целом по Украине эта разница составляет 7 лет и 12 лет соответственно. Эти различия в средней продолжительности жизни населения России, Украины и развитых стран мира разительные и они требуют поиска решения этой проблемы.

В России в 2012 году принята Государственная программа Российской Федерации «Развитие здравоохранения», а на Украине – Резолюция Всеукраинского форума «Здоровая нация» (2007), в которых предусмотрены мероприятия, повышающие до 2020 года мотивацию у населения к здоровому образу жизни. Поэтому достижения медицинской науки, улучшение социально-экономических условий жизни, возрастающая моральная ответственность общества и каждого индивидуума за своё здоровье приведут к значительным успехам в борьбе со смертностью и увеличению средней продолжительности жизни населения.

Выводы

1. Мужчины Республики Крым обращались за медицинской помощью по поводу заболеваний значительно реже, чем женщины, что говорит об их безответственном отношении к своему здоровью.

2. Смертность мужчин на протяжении периода исследования была достоверно выше, чем у женщин, как в целом, так и от некоторых основных причин смерти, таких как болезни органов дыхания, травмы и отравления. Сверхсмертность мужчин наблюдалась в молодом и активном работоспособном возрасте.

3. Средняя продолжительность жизни мужчин Республики Крым была на 10 лет ниже, чем у женщин, и на 13 лет ниже, чем у мужчин в экономически развитых странах мира.

4. Преждевременная смертность мужчин – это наиболее весомая детерминанта потерь человеческого потенциала и сокращения продолжительности жизни населения, угроза социально-экономическому развитию и национальной безопасности. Формирование государственной политики и разработка мероприятий по снижению сверхсмертности мужчин трудоспособного возраста и увеличению продолжительности предстоящей жизни населения должно осуществляться дифференцированно, с учетом гендерных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России 2013 [Электронный ресурс]: банк готовых документов / Федеральная служба государственной статистики. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm (дата обращения: 26.10.2015).

Demograficheskiy ezhegodnik Rossii 2012 [Elektronniy resurs]: bank gotovykh documentov / Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_16/Main.htm (data obrascheniya: 26.10.2015).

2. Об итогах работы Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2013 году и задачах на 2014 год. М. 2014. 110 с.

Ob itogakh raboty Ministerstva zdravookhraneniya Rossiyskoy Federacii v 2013 godu i zadachakh na 2014 god. M. 2014. 110 s.

3. Shkolnikov V., Andreev E., Mc KeeM, Leon D. Components and possible determinants of the decrease in Russian mortality in 2004–2010. Demographic Research. 2013. Vol. 28. Art. 32. P. 917-950.

4. Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире. Научные исследования в целях достижения всеобщего охвата населения медицинскими услугами. 2013. 206 с. [Электронный ресурс] // Официальный сайт ВОЗ. - Режим доступа: URL: who.int/iris/bitstream/10665/85761/17/9789240690868_rus.pdf (дата обращения: 26.10.2015).

Doklad VOZ o sostoyanii zdravookhraneniya v mire. Nauchnye issledovaniya v celyakh dostizheniya vseobschego okhvata naseleniya medicinskimi uslugami. 2013. 206 s. [Elektronniy resurs] // Oficial'niy sayt VOZ. - Rezhim dostupa; URL: who.int/iris/bitstream/10665/85761/17/9789240690868_rus.pdf (data obrascheniya: 26.10.2015).

5. Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 09.10.2007 №1351. Собрание законодательства Российской Федерации. 2007. № 42. С. 5009.

Ob utverzhdenii Koncepcii demograficheskoy politiki Rossiyskoy Federacii na period do 2025 goda: Ukaz Prezidenta RF ot 09.10.2007 № 1351. Sobranie zakonodatel'stva Rossiyskoy Federacii. 2007. № 42. S. 5009.

6. Статистичний щорічник України за 2012 рік / за ред. О.Г. Осауленко. К.: «Август Трейд», 2012. 559 с.

Statistichniy schorichnik Ukrani za 2012 rik /za red O.G. Osaulenko. K.: Avgust Treyd, 2012. 559 s.

7. Средняя продолжительность жизни в России и странах мира в 2013 году. [Электронный ресурс] // Деловая жизнь. - Режим доступа: URL: bs-life.ru/makroekonomika/prodolzitelnost-zizni2013.html (дата обращения: 26.10.2015).

Srednyaya prodolzhitel'nost zhizni v Rossii i stranakh mira v 2013 godu. [Elektronniy resurs] // Delovaya zhizn. - Rezhim dostupa: URL:bslife.ru/makroekonomika/prodolzitelnost-zizni2013.html (data obrascheniya: 26.10.2015).

8. The European Health Report. 2012. 86 с. [Электронный ресурс] // Официальный сайт Европейского бюро ВОЗ. - Режим доступа: URL: www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/197113/EHR2012-Eng.pdf?ua=1 (дата обращения: 26.10.2015).

The European Health Report. 2012. 86 s. [Elektronniy resurs] // Oficial'niy sayt Evropeyskogo byuro VOZ. Rezhim-dostupa: URL:www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/197113/EHR2012Eng.pdf?ua=1 (data obrascheniya: 26.10.2015).

СОВРЕМЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК: 614.23:004.77:378.046.4:681.31:655.71/.72

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ЦЕЛЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ЗДРАВПУНКТОВ КРУПНОЙ НЕФТЕГАЗОДОБЫВАЮЩЕЙ КОМПАНИИ

В.М. Леванов[1], Е.Ю. Мамонова[2], О.И. Орлов[2], И.А. Камаев[1],
[1]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГНЦ РФ ФГБУН «Институт медико-биологических проблем» РАН, г. Н. Новгород

Леванов Владимир Михайлович *– e-mail: levanov53@yandex.ru*

В статье представлен опыт применения дистанционных образовательных технологий для проведения телемедицинских тренингов по обучению медицинского персонала здравпунктов нефтедобывающей компании современным методам профилактики и оказания медицинской помощи. Тренинги были проведены в форме многоточечных сеансов видеоконференцсвязи. Были отработаны технология и методика подготовки и проведения тренингов. Описаны технические и методические аспекты обучения врачей и фельдшеров здравпунктов.

Ключевые слова: тренинги, промышленная медицина, дистанционные образовательные технологии, здравпункт, экстренная медицинская помощь, профилактические осмотры.

The article describes the experience of the application of distance learning technologies for telemedicine trainings for medical staff health centers oil company modern methods of prevention and care. Trainings were conducted in the form of multipoint videoconferencing. It was developed the technology and methods of preparation and holding of trainings. We describe the technical and methodological aspects of training doctors and paramedics health centers.

Key words: training, industrial medicine, distance learning technology, health center, emergency medical care, preventive examinations.

Введение

Обеспечение равной доступности медицинской помощи населению в соответствии с действующими стандартами, независимо от места проживания и трудовой деятельности, является одной из центральных проблем здравоохранения. Особенно актуальна она для медицинского обеспечения граждан, работающих вахтовым методом, тем более что зачастую их трудовая деятельность осуществляется в неблагоприятных и даже экстремальных климатических условиях, сопровождается повышенными производственными рисками для здоровья.

Территориальная удалённость от медицинской инфраструктуры, иногда в отсутствие транспортных магистралей, приводит к тому, что основной объём медицинской помощи, особенно экстренной, приходится на долю медицинского персонала здравпунктов, обслуживающих соответствующие промышленные, транспортные и строительные организации. Положение усугубляется тем, что медицинский персонал здравпунктов, как правило, работает на условиях аутсорсинга, при этом уровень квалификации, опыт работы и практические навыки врачебных и фельдшерских кадров могут существенно различаться, в т. ч. по экстренной медицине.

Среди многочисленных задач промышленной медицины можно выделить две: повышение эффективности комплекса мероприятий, обеспечивающих профилактику заболеваний, и обеспечение качества оказания экстренной медицинской помощи в соответствии с действующими стандартами [1]. Наряду с созданием единой медико-технической базы здравпунктов ведущим звеном в решении этих задач является повышение квалификации медицинских кадров применительно к конкретным условиям их деятельности.

Для крупных компаний, имеющих предприятия и, соответственно, обслуживающих их здравпункты, практически на территории всей страны, включая самые удалённые территории, решение этой задачи традиционными

методами – проведением плановых учебных курсов на клинических базах – крайне затруднено ввиду того, что сопряжено с отвлечением медицинских работников (иногда – единственных медицинских работников здравпунктов) от основной деятельности, перемещениями их на расстояния, измеряемые сотнями и тысячами километров, сопряжёнными с этим командировочными расходами и т. д.

Всё вышеперечисленное в полной мере относится к сети здравпунктов нефтегазодобывающих компаний, расположенных на обширных территориях России, включая Крайний Север, Сибирь, Дальний Восток.

Поэтому после предварительного анализа для достижения поставленной цели было предложено использовать возможности телемедицинских технологий для проведения тренингов по актуальным вопросам медицинской помощи с охватом широкой аудитории медицинских работников первичного звена [2].

Как известно, телемедицинские технологии, в частности видеоконференцсвязь, достаточно широко применяются в мировой и отечественной практике в медицинском образовании врачей и среднего медицинского персонала [3-5], в т. ч. при преподавании вопросов экстренной медицины [6].

Цель исследования заключалась в разработке, апробации и реализации модели проведения дистанционных тренингов для медицинского персонала сети здравпунктов, работающего на условиях аутсорсинга, на основе применения дистанционных образовательных и телемедицинских технологий, для внедрения единых стандартов экстренной медицинской помощи работникам крупной нефтегазодобывающей компании.

Материал и методы

Возможности и условия применения дистанционных образовательных технологий изложены в ряде нормативных актов, таких как федеральные законы № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации» (ст. 13, 16), № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ст. 48, 79, 100), Приказ Минобрнауки от 09.01.2014 г. № 2 «Об утверждении Порядка применения организациями, осуществляющими образовательную деятельность, электронного обучения, дистанционных образовательных технологий при реализации образовательных программ», «Временное положение по организации дистанционного повышения квалификации медицинских кадров», утверждённое Минздравом России 18.12.2002 г., Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации (2001 г.) и др.

Основой проекта стало проведение цикла видеотренингов, организованных из конференц-центра компании с удалёнными предприятиями, входящими в её состав. Телемедицинские тренинги проводились через видеосервер компании по схеме многоточечной видеоконференцсвязи.

Исходя из поставленных задач, были определены следующие темы тренингов: «Сердечно-легочная и церебральная реанимация. Расширенная догоспитальная медицинская помощь при остановке кровообращения», «Расширенная догоспитальная медицинская помощь при травмах», «Профессиональная патология в нефтедобыче», «Регламент профилактических осмотров в нефтяной промышленности».

Для подготовки и проведения тренингов была сформирована рабочая группа, состоящая из учёных и преподавателей ряда научных и образовательных учреждений, имеющих опыт использования телемедицинских технологий в целях обучения медицинских кадров: ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», ФГБУН ГНЦ РФ «Институт медико-биологических проблем» РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда» РАМН, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России.

При обучении использовалась как чисто дистанционная форма (тренинги по сердечно-лёгочной реанимации и травматологии), так и комбинированная (тренинги по профессиональной патологии и профилактическим медицинским осмотрам), при которой часть обучаемых приглашалась в основную учебную аудиторию.

Методологически тренинги содержали теоретическую часть (обзоры нормативных документов, методических материалов), реализованные в форме видеолекций, и основную – практическую – слайд-презентации, видеофрагменты, а также «живые» демонстрации в режиме реального времени практических приёмов оказания медицинской помощи, манипуляций и использования медицинского оборудования. Кроме того, обязательной частью тренингов были интерактивное обсуждение материала, ответы на вопросы, а также контрольная часть в виде тестирования (рис. 1).

РИС. 1.
Методические элементы тренингов.

Результаты и их обсуждение

В ходе подготовки и реализации первого этапа проекта был последовательно решен комплекс задач технического, организационного, методического и педагогического характера.

Основным его содержанием было:

– определение целей, задач и тематики тренингов;
– подбор команды исполнителей;
– разработка и утверждение программ тренингов;
– определение циклограмм тренингов по блокам и модулям;
– написание текстовой части и создание презентаций;
– подготовка видеофрагментов;
– подготовка сценариев, содержания, точек демонстраций on-line;

– презентация тренингов и регламента их организации на расширенном совещании специалистов по вопросам промышленной медицины;

– отработка технических вопросов проведения сеансов многоточечной конференцсвязи с IT-службами компании;

– назначение ответственных менеджеров по регионам;

– проведение полномасштабной репетиции тренингов;

– организация пункта дистанционного технического контроля (во время проведения первых тренингов) на базе Нижегородской медицинской академии в целях оперативной коррекции режимов демонстрации, переключения видеокамер и т. д. (рис. 2).

Этот комплекс предварительных организационно-методических мероприятий позволил успешно провести все тренинги (рис. 3).

На первом этапе, реализованном в 2015 г., в тренингах по сердечно-лёгочной реанимации (СЛР) участвовали более 300 медицинских работников, оказывающих медицинскую помощь на производстве 48 предприятий, при этом медицинский персонал 14 здравпунктов участвовал также в тренингах по травматологии. Продолжительность каждого тренинга составляла от четырех до шести академических часов.

При этом географически проектом были охвачены все основные промышленные районы компании, включая центральные регионы, Сибирь, Дальний Восток, северные территории России. На тренинги по профпатологии и профосмотрам приглашались также руководители социальных служб компании, что позволило обсудить соответствующие вопросы не только дистанционно, но и в виде очной дискуссии с трансляцией на ряд удалённых регионов.

Содержание тренингов определялось их тематикой. Каждый из них включал от 14 до 21 блока, объединённых в 3–4 модуля. Для каждого тренинга была разработана циклограмма (таблица).

С учётом полученного на первом этапе реализации проекта опыта предусмотрено расширение тематики и удалённой аудитории тренингов, увеличение доли их интерактивной части, более широкое использование комбинированной формы проведения с приглашением определённого числа медицинских работников (из ближайших здравпунктов) в основную учебную аудиторию, что позволит организовать общение в процессе обучения не только между тьюторами и медицинскими работниками, но и между разными группами обучаемых, и будет способствовать закреплению полученных знаний и навыков.

С этой же целью наряду с тестированием в ходе будущих тренингов предполагается повторение практических приёмов на фантомах обучаемыми непосредственно в основной аудитории и на здравпунктах.

РИС. 2.
Видеотренинг – многоточечный сеанс видеоконференцсвязи.

Реанимация с применением дефибриллятора (АНД) – наложение электродов

РИС. 3.
Слайд из видеотренинга по сердечно-лёгочной реанимации.

ТАБЛИЦА.
Блок-модульная структура и циклограмма тренинга по профпатологии и профосмотрам

Вводное слово тьютора	5 минут
Цели, задачи, порядок проведения тренинга	10 минут
Модуль 1. Ведущая профессиональная патология в нефтедобывающей и газодобывающей отрасли	60 минут
Блок 1. Основные риски для здоровья в нефтедобывающей и газодобывающей отрасли	15 минут
Блок 2. Профессиональная патология при добыче нефти и газа	20 минут
Блок 3. Социальные и экономические аспекты профпатологии	15 минут
Блок 4. Статистические данные по профпатологии	10 минут
Модуль 2. Нормативная база по профессиональной патологии и профилактическим осмотрам	60 минут
Блок 5. Обзор современной законодательной базы по медицинскому обеспечению работающих	20 минут
Блок 6. Вопросы охраны здоровья работающего населения в Федеральном законе № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» и Трудовом Кодексе РФ	20 минут
Блок 7. Порядок проведения медицинских осмотров в Приказе Минздравсоцразвития РФ от 12.04.2011 г. № 302н	20 минут
Модуль 3. Организация и порядок проведения ПМО	90 минут
Блок 8. Документация и документооборот при проведении профилактических осмотров	20 минут
Блок 9. Диспансеризация и группы здоровья	10 минут
Блок 10. Обязанности работодателя	5 минут
Блок 11. Роль и функции центров профпатологии	10 минут
Блок 12. Роль и функции медицинских организаций при проведении ПМО	15 минут
Блок 13. Частные вопросы профосмотров: допуск и медицинские ограничения к управлению транспортным средством	15 минут
Блок 14. Современные документы Минздрава РФ – изменения в вопросах проведения профосмотров	10 минут
Заключение	5 минут
Подведение итогов и ответы на вопросы	45 минут
Всего	270 минут

Выводы

1. Применение телемедицинских и телеобразовательных технологий в форме видеотренингов является оптимальным инструментом обучения медицинского персонала по актуальным вопросам медицинского обеспечения работников в условиях географической разобщённости медицинской инфраструктуры промышленных компаний.

2. Разработанный алгоритм подготовки тренингов позволяет эффективно подготовить и реализовать программу обучения медицинского персонала здравпунктов, включая технические и организационные аспекты.

3. Предложенная модель проведения телемедицинских тренингов обладает рядом преимуществ, так как позволяет оперативно проводить обучение значительного числа медицинских работников удалённых здравпунктов без отрыва от трудовой деятельности, с привлечением высококвалифицированных преподавательских кадров и минимизацией затрат, связанных с командировочными расходами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина М.Ю. Особенности состояния здоровья и организации медицинской помощи работникам нефтегазодобывающего комплекса в Западной Сибири (социально-гигиеническое исследование): Автореф. дисс. ... к. м. н. М., 2010. 28 с.

Kalinina M.U. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya i organizacii medicinskoi pomoshi rabotnikam neftegazovogo kompleksa v Zapadnoi Sibiri (socialno-gigienicheskoe issledovanie): Avtoref. diss. … k. m. n. M., 2010. 28 s.

2. Переведенцев О.В., Орлов О.И. Применение видеоконференцсвязи в телемедицинских мероприятиях реального времени / Серия «Практическая телемедицина», под общ. ред. акад. А.И. Григорьева. Вып. 6. М.: Фирма «Слово», 2011. 92 с.

Perevedencev O.V., Orlov O.I. Primenenie videokonferencsvyazi v telemedicinskih meropriyatiyah realnogo vremeni / Seriya «Prakticeskaya telemedicine», pod obsh. red. akad. A.I. Grigorieva. Vyp. 6. M.: Firma «Slovo», 2011. 92 s.

3. Зарубина Т.В. О перспективах развития ИТ – образования врачей. Врач и информационные технологии. 2008. № 5. С. 68-70.

Zarubina T.V. O perspektivah IT-obrazovaniya vrachei. Vrach i informacionnye tehnologii. 2008. № 5. S. 68-70.

4. Камаев И.А., Леванов В.М., Паламарчук С.И. и др. Использование современных информационно-образовательных технологий в учебном процессе. Медицинский альманах. 2008. № 1. С. 17-19.

Kamaev I.A., Levanov V.M., Palamarchuk S.I. i dr. Ispolzovanie sovremennyh informacionno-jbrazovatelnyh tehnologii v uchebnom processe. Medicinskiy almanah. 2008. № 1. S. 17-19.

5. Stoker J. The Department of Health and Human Services is under new leadership. Home Health Nurse. 2005. № 23 (12). P. 792.

6. Collette Silva F.S., Pires R., Serpa L., Oliveira C. New Technologies Applied to Education Maneuver Training Basic Cardiopulmonary Resuscitation for Medical Staff /Med-e-Tel 2010 Electronic Proceedings of The International eHealth, Telemedicine and Health ICT Forum for Education, Networking and Business. Luxembourg, 2010. P. 116-117.

УДК: 617-089:378.016:37.04

ФОРМИРОВАНИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ КОМПЕТЕНЦИЙ ОБУЧАЮЩИХСЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА В ПРОЦЕССЕ ИЗУЧЕНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ «ХИРУРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ»

В.Н. Никитин, Т.Н. Педан,
ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет»

Никитин Вячеслав Николаевич *– e-mail: nikitin-1966@inbox.ru*

В статье представлено обоснование и опыт применения технологии формирования профессиональных компетенций обучающихся стоматологического факультета в процессе изучения дисциплины «Хирургические болезни». Проведенное исследование подтвердило эффективность применения технологии «Перепутье» в деятельности преподавателя по формированию профессиональных компетенций. Представленная технология позволяет получить и проанализировать максимальное количество решений поставленной задачи в сжатый временной промежуток за счет коллективного труда. Процесс изучения дисциплины «Хирургические болезни» с применением технологии «Перепутье» показал положительную динамику, является стабильным и управляемым. Технология «Перепутье» может быть рекомендована к применению в педагогической практике.

Ключевые слова: профессиональные компетенции, технология деятельности преподавателя, ситуационные задачи, «Перепутье».

Justification and experience of application of technology of formation of the professional competences which are trained stomatologic faculty in the course of studying of discipline «Surgical diseases» is presented in article. The conducted research confirmed efficiency of application of the Crossroads technology in activity of the teacher of formation of professional competences. The presented technology allows to receive and analyse the maximum quantity of solutions of an objective in the squeezed time interval due to collective work. Process of studying of discipline «Surgical diseases» with application of the Crossroads technology, showed positive dynamics, is stable and operated. The Crossroads technology can be recommended for application in student teaching.

Key words: professional competence, technology teacher activity, situational tasks, crossroads.

Закономерная смена знаниевой парадигмы в высшем профессиональном образовании привела к формированию новой концепции. В рамках деятельностно-компетентностного подхода качество современного образования определяется развитием у обучающихся компетенций, позволяющих выявлять связи между знаниями и ситуациями и применять знания для адекватного решения профессиональных проблем [1]. Модель современного медицинского профессионального образования также ориентирована на создание условий для формирования профессиональной компетентности врача как интегральной способности, позволяющей решать задачи и проблемы профессиональной деятельности с использованием обобщенных знаний, умений, профессионального и личностного жизненного опыта [2]. Проблема формирования профессиональной компетентности будущих врачей является одной из самых актуальных на сегодняшний момент [3]. Подготовка к профессиональной деятельности специалистов-стоматологов регламентируется Федеральным государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования (ФГОС ВПО) по направлению подготовки (специальности) 060201 «Стоматология», утвержденным приказом Министерства образования и науки РФ от 14 января 2011 г. № 16. ФГОС третьего поколения уделяет особое внимание компетенциям, которыми должны овладеть обучающиеся. Новые требования к образованию компетентных специалистов диктуют использование новых подходов и технологий образования. Возможность накопления профессионального опыта на этапе обучения с давних времен применялась в медицинском образовании в виде ситуационных задач, которые традиционно являются объектом критики [4]. Причин две: во-первых, «статичность» рассматриваемой ситуации, во-вторых, ограниченность количества реализованных тренингов в рамках дефицита учебного времени. Таким образом, созрела объективная потребность в поиске и внедрении новых технологий деятельности преподавателя по формированию профессиональных компетенций обучающихся. Наиболее перспективным является модернизация и адаптация к условиям компетентностно-ориентированных образовательных технологий [1], в частности метаморфоза методики применения ситуационных задач.

Цель исследования: разработать и опробовать на практике технологию формирования профессиональных компетенций обучающихся стоматологического факультета в процессе изучения дисциплины «Хирургические болезни».

Материал и методы

Исследовательскую группу составили 45 студентов 3-го курса стоматологического факультета, обучавшихся на кафедре Хирургических болезней и урологии ПДО ОмГМУ в рамках модуля «Хирургические болезни» в осеннем семестре 2014–2015 учебного года.

Критерии включения: добровольное согласие студента на включение в исследование.

На 3-ем курсе стоматологического факультета студенты приступают к освоению клинических общепрофессиональных дисциплин, среди которых наиболее значимыми являются хирургические и внутренние болезни. Кафедра Хирургических болезней и урологии ОмГМУ не формирует узкопрофессиональных компетенций, которыми должен владеть специалист-стоматолог. Однако на кафедре происходит формирование общепрофессиональных компетенций, присущих любой медицинской специальности, занимающейся непосредственно лечебным процессом. Модуль «Хирургические болезни» приближает будущего стоматолога к практическому применению сформированных за годы учебы компетенций. В качестве прогнозируемого результата нами была взята профессиональная компетенция (ПК-22), формируемая в процессе изучения дисциплины «Хирургические болезни» у студентов 3-го курса стоматологического факультета. Формулировка ПК-22: способность и готовность выявлять у пациентов основные патологические симптомы и синдромы заболеваний, используя знания основ медико-биологических и клинических дисциплин с учетом законов течения патологии по органам, системам и организма в целом, анализировать закономерности функционирования различных органов и систем при различных заболеваниях и патологических процессах; выполнять основные диагностические мероприятия по выявлению неотложных и угрожающих жизни состояний. Перечень компонентов: знания, умения, владения. Уровни сформированности компетенции: пороговый и повышенный.

В основе разработанной нами технологии формирования профессиональных компетенций обучающихся стоматологического факультета лежат принципы проблемно-ориентированной технологии и методики применения ситуационных задач. Основной деятельностью студентов на практических занятиях по дисциплине «Хирургические болезни» является решение ситуационных задач различных уровней сложности в группе и индивидуально. Именно индивидуальное решение сложной проблемной ситуации отличает нашу технологию от традиционной проблемно-ориентированной, а динамичность развития предлагаемой ситуации является отличием от традиционных ситуационных задач.

Технология «Перепутье» по формированию профессиональных компетенций обучающихся стоматологического факультета в процессе изучения модуля «Хирургические болезни» рассчитана, как минимум, на два стандартных академических часа и включает три этапа:

1. мотивационно-целевой этап, ориентированный на мотивацию студентов к решению ситуационных задач, т. е. на осознание и принятие обучающимися цели учебного занятия, а также понимание ими собственных возможностей для достижения положительных результатов;

2. содержательно-деятельностный этап, направленный на изучение теоретического материала, организацию самостоятельного решения предложенных ситуаций разного уровня сложности в группах и индивидуально и обоснование полученных результатов;

3. рефлексивно-оценочный этап, предполагающий создание ситуаций для самостоятельного анализа и оценки студентами результатов своей работы, выявлению причин допущенных ошибок и определению корректирующих действий.

Схема предложенной технологии может быть представлена в виде «дорожной карты» (рис. 1).

Первый лист «дорожной карты» (лист первого уровня сложности) представлен ситуационной задачей, решить

РИС. 1.
Схема реализации технологии «Перепутье».

которую предстоит всей группе обучаемых, то есть на базе совместного обсуждения принимается наиболее правильное, по мнению коллектива, решение поставленной задачи.

Моделируемая ситуация может быть отождествлена с реальным консилиумом, проводимым группой высокопрофессиональных специалистов по поводу сложного клинического случая. Председательствует на консилиуме обычно наиболее авторитетный и уважаемый из приглашенных специалистов. В нашем случае роль председателя (модератора) отводится либо старосте группы, либо наиболее успевающему по данной специальности обучаемому. Председатель выслушивает поочередно мнение всех участников консилиума, затем резюмирует и предоставляет общее мнение по решению поставленной задачи. Мнения отдельных членов группы, отличающиеся от общего решения, также учитываются и озвучиваются при ответе.

Прохождение первого уровня позволит способствовать формированию коммуникационных возможностей обучаемых, развитию лидерских качеств у председательствующего и способности вырабатывать наиболее правильное коллективное решение, сохраняя при этом индивидуальность – то есть умению работать в коллективе. А также закрепит приобретенные знания, умения и навыки по обсуждаемому вопросу в виде компетенции.

Далее, группа делится на три подгруппы, каждой из которых выдаются ситуационные задачи (листы второго уровня сложности: второй, третий и четвертый листы «дорожной карты»), вытекающие из решения первого листа «дорожной карты». Решить предложенные задачи предстоит каждой подгруппе обучаемых, так же на базе совместного обсуждения принимаются наиболее правильные, по мнению коллектива, решения поставленных задач. Отдельные мнения членов подгруппы, отличающиеся от общего решения, также учитываются и озвучиваются при ответе.

Моделируемая ситуация может быть отождествлена с реально существующим малым консилиумом, проводимым группой высокопрофессиональных специалистов из трех человек, по поводу сложного клинического случая. Председательствует на консилиуме так же наиболее авторитетный и уважаемый из приглашенных специалистов. В нашем случае роль модератора будет отведена наиболее успевающему по данной специальности обучаемому в подгруппе. Здесь также происходит коллективная работа, но уже в меньшем составе, что в большей степени позволит раскрыть индивидуальные возможности обучаемых.

Каждая из подгрупп, решив свою задачу, получает три варианта дальнейшего развития ситуации (листы третьего уровня сложности: пятый, шестой, седьмой, восьмой, девятый, десятый, одиннадцатый, двенадцатый и тринадцатый листы «дорожной карты»). В итоге каждый член группы получает свою ситуационную задачу, что позволит показать личные знания, умения, навыки и будет способствовать формированию заданной компетенции.

Представленная технология позволяет максимально приблизить обучаемых к действительности, формируя коммуникативные навыки коллективной работы, а также постоянную психологическую готовность к различным вариантам развития заданной ситуации, в отличие от применяемых в образовательном процессе типичных ситуационных задач и «кейсов», предоставив возможность получить и проанализировать максимальное количество решений поставленной задачи в сжатый временной промежуток за счет коллективного и индивидуального труда.

Разработанная технология была апробирована в учебном процессе на занятиях студентов 3-го курса стоматологического факультета, обучавшихся на кафедре Хирургических болезней и урологии ПДО ОмГМУ в осеннем семестре 2014–2015 учебного года.

Для оперативного контроля динамики формирования компетенции (ПК-22) применен анализ с использованием стандартного фонда оценочных средств.

Методы контроля качества формирования компетенции:

а) при вхождении в педагогический эксперимент:

– знания – тесты, позволяющие определить междисциплинарные связи по формированию остаточных знаний;

– умения – простейшие ситуационные задачи доклинического уровня;

– навыки – владение простейшими мануальными способами обследования пациента;

б) по завершении педагогического эксперимента:

– знания – тесты, разработанные на кафедре, с углубленным знанием изучаемых нозологий;

– умения – типичные ситуационные задачи, разработанные на кафедре, с углубленным знанием изучаемых нозологий;

– навыки – владение способами обследования, курация пациента с хирургическими заболеваниями, оформление учебной истории болезни.

Статистический анализ данных исследования проведен с помощью прикладных компьютерных программ Microsoft Office Excel и STATISTICA 6,0 на операционной платформе Windows XP. Для установления статистической достоверности различий в показателях применялся доверительный интервал (ДИ). Средние величины переменных определялись с учетом 95% ДИ.

Для диагностики стабильности и управляемости учебного процесса по дисциплине «Хирургические болезни», а также в целях улучшения работы системы управления качеством подготовки студентов (интегральный подход) нами был использован статистический метод анализа – построение контрольных карт Шухарта (ККШ).

Результаты исследования

На основании проведенного исследования уровень сформированности знаниевого компонента ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета имеет значимые различия до и после эксперимента (рис. 2). При этом хотелось бы отметить достаточно высокий уровень «остаточных» знаний у студентов (66,7%), обеспеченный изучением анатомии, гистологии, физиологии.

Динамика уровня умений при формировании ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета на этапе освоения модуля «Хирургические болезни» отражена в диаграмме (рис. 3).

Низкий уровень сформированности умений ПК-22 по окончании эксперимента выявлен у одной студентки (2,3%), которая не смогла правильно решить набор «типичных» ситуационных задач во время промежуточной аттестации. Это связанно с объективной причиной, которой явилось большое количество пропусков практических занятий, где и формировались (в том числе и при помощи предложенной технологии) искомые умения.

Изменение уровня навыков (владений) при формировании ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета в результате освоения модуля «Хирургические болезни» отражено в диаграмме (рис. 4).

После освоения модуля «Хирургические болезни» отмечается значительный рост навыкового компонента формируемой профессиональной компетенции (ПК-22), как в пороговом (53,3%), так и в повышенном (44,4%) сегментах. Это обусловлено не только приобретением навыков диагностического и лечебно-профилактического профиля, но и приобретением опыта по их применению. Низкий уровень сформированности навыков (2,3%) по окончании эксперимента принадлежат все той же студентке, допустившей большое количество пропусков практических занятий.

Резюмируя вышеизложенный материал, выявлено, что в ходе изучения дисциплины «Хирургические болезни» в уровне сформированности ПК-22 студентов 3-го курса стоматологического факультета произошли значимые изменения (по сравнению с их исходным уровнем до начала эксперимента), которые свидетельствуют об эффективности предложенной системы деятельности преподавателя с применением технологии «Перепутье».

Расчет контрольной карты Шухарта проводился согласно ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002 [5], исходя из среднего балла студентов при промежуточной аттестации, с учетом уровня сформированности умений, знаниевого и навыкового компонентов профессиональной компетентности (номер п/п соответствует номеру, присвоен-

РИС. 2.
Уровень сформированности знаниевого компонента ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета в осеннем семестре 2014–2015 учебного года.

РИС. 4.
Изменение уровня навыков (владений) при формировании ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета на кафедре Хирургических болезней и урологии ПДО ОмГМУ в осеннем семестре 2014–2015 учебного года.

РИС. 3.
Динамика уровня умений при формировании ПК-22 у студентов 3-го курса стоматологического факультета в осеннем семестре 2014–2015 учебного года.

РИС. 5.
Диаграмма контрольной карты Шухарта, построенная после проведения эксперимента.

ному каждому участнику педагогического эксперимента) и скользящего размаха (разности между нижним и верхним значениями балла у каждого студента). Затем по формулам, приведенным в ГОСТ, рассчитывали числовое значение центральной линии, а также нижнюю и верхнюю контрольные границы, и строили контрольную карту индивидуальных значений (рис. 5).

На рис. 5 видно, что все точки средних баллов студентов входят в интервал расчетных статистических значений между верхней и нижней контрольными границами. Следовательно, процесс изучения дисциплины «Хирургические болезни», построенный на разработанной системе деятельности преподавателя с применением технологии «Перепутье», показал положительную динамику, является стабильным и управляемым.

Обсуждение

Предложенная новация соответствует методическим принципам профессионально ориентированных заданий (П.И. Пидкасистый): профессиональной результативности, продуктивности, конструктивности, когнитивности, самостоятельности.

Отличительными чертами представленной технологии формирования профессиональных компетенций являются системный подход, динамичность развития ситуации и возможность максимального анализа информации в ограниченном бюджете учебного времени. Системный подход позволяет сконцентрировать в рамках одной нозологичес-кой единицы все разнообразие возможных клинических проявлений, сохранив при этом как коллективный (фронтальный и групповой), так и индивидуальный вид деятельности. Кооперация же этих двух видов деятельности позволяет каждому студенту принять участие и приобрести опыт в решении максимального количества профессиональных задач, связанных с изучаемым заболеванием.

Выводы

На основании проведенного исследования с применением технологии «Перепутье» уровень знаний, умений и навыков в «повышенном» сегменте формирования профессиональной компетенции существенно вырос. Процесс изучения дисциплины «Хирургические болезни», построенный на разработанной системе с применением технологии «Перепутье», показал положительную динамику.

Разработанная технология позволяет развивать у студентов умения нестандартно мыслить (находить множество разных вариантов решения при одних и тех же условиях; находить непротиворечивые решения противоречивых ситуаций) и применять знания на практике, аккумулируя опыт для будущей работы в выбранной профессии.

Технология «Перепутье» может быть рекомендована к применению в педагогической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лопанова Е.В., Галянская Е.Г. Организация студентоцентрированного обучения в медицинском вузе. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 8-4. С. 751-754

Lopanova E.V., Galyanskaya E.G., Organizaciya studentocentrirovannogo obucheniya v medicinskom vuze. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2015. № 8-4. S. 751-754

2. Артюхина А.И., Гетман Н.А., Голубчикова М.Г. и др. Компетентностно-ориентированное обучение в медицинском вузе: учеб.-метод. пособие / под ред. Е.В. Лопановой. М.: ФЛИНТА: Наука, 2013. 256 с.

Artyukhina A.I., Getman N.A., Golubchikova M.G. i dr. Kompetentnostno-orientirovannoe obuchenie v medicinskom vuse: ucheb.-metod. posobie / pod red. E.V. Lopanovoy. M.: FLINTA: Nauka, 2013. 256 s.

3. Беликова-Анкваб М.Ф. Коммуникативная компетентность в профессиональной подготовке медицинских работников. Дискуссия. Екатеринбург. 2011. № 7 (15). С. 76-81.

Belikova-Ankvab M.F. Kommunikativnaya kompetentnost' v professional'noy podgotovke medicinskikh rabotnikov. Diskussiya. Ekaterinburg. 2011. № 7 (15). S. 76-81.

4. Всемирная организация здравоохранения. Этические аспекты проведения международных исследований в области здравоохранения. Сборник ситуационных задач. 2012. 214 с. – источник http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789244547724_rus.pdf

Vsemirnaya organizaciya sdravookhraneniya. Eticheskie aspekty provedeniya mezhdunarodnykh issledovaniy v oblasti sdravookhraneniya. Sbornik situacionnykh zadach. 2012. 214 s. – istochnik http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789244547724_rus.pdf

5. ГОСТ Р ИСО 5725-6-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Ч. 6. Использование значений точности на практике. – источник http://www.gosthelp.ru/gost/gost2800.html

GOST R ISO 5725-6-2002. Tochnost' (pravil'nost i precizionnost') metodov i rezul'tatov izmereniy. Ch. 6. Ispol'zovanie znacheniy tochnosti na praktike. – istochnik http://www.gosthelp.ru/gost/gost2800.html

БИОЭТИКА

Код специальности ВАК: 14.02.05 09.00.05

УДК: 171

О ФИЛОСОФИИ «ВРАЧЕБНОЙ ОШИБКИ»

Г.Г. Хубулава,
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Хубулава Григорий Геннадьевич *– e-mail: g.hubulawa@yandex.ru*

Статья раскрывает философско-антропологические основания медицинской диагностики. Ответственность врача за неверный шаг невероятно высока, однако наказание (в том числе и самонаказание) не всегда должно ставить крест на праве врача исполнять свой долг. Каждая врачебная ошибка должна быть подвергнута тщательному анализу во врачебном коллективе дабы сделанные выводы могли лечь в основу последующего опыта.

Ключевые слова: ошибка, ответственность, врач, пациент.

The article reveals the philosophical and anthropological basis of medical diagnosis. Responsibility for the doctor misstep is incredibly high, however, the penalty (including the self-punishment) does not always have to put a cross on the right of a doctor to do his duty. Each medical error must be subjected to scrutiny in a medical team so that the findings could form the basis of subsequent experience.

Key words: blander, the responsibility, the doctor, the patient.

Никакие наши достижения и никакие «благие дела» не делают из нас тех, кто мы есть в той степени, в какой способны на это наши ошибки. Победы и успехи, все присущие нам положительные черты мы делим с родными, с окружением, с плодами культуры и «достойного воспитания», а вот ошибки, проступки, грехи, оговорки, описки уже неотделимы, неотличимы от нас как вина, как боль, как плоть, как собственное наше неповторимое лицо. Наши ошибки – это не опыт, это и есть мы сами. Потому-то, видимо, списывать нашу неловкость и кособокость на тех же родных, воспитание, окружение, делящее с нами успех, считается очень дурно. Может и верно: глупо приписывать людям и обстоятельствам то, что присуще только нам.

Известно, что законодательство, регламентирующее ответственность медиков за врачебные ошибки, появилось еще в глубокой древности. Одним из наиболее известных законодательных актов, дошедших до нас, является высеченный на камне Свод законов Хаммурапи. В нем ответственности за врачебную ошибку отведено три параграфа, где последовательно описываются ошибки врачей во время приготовления отваров, снадобий, а также операции, повлекшие за собою увечье или гибель больного. В соответствии с принципами естественного права, вавилонский врач нес наказание, адекватное вреду, нанесенному вследствие ошибки: пил вредное снадобье, лишался конечности и т. п.

В Древней Индии согласно Своду законов Ману врач за ошибочное лечение подвергался штрафу, размер которого определялся в зависимости от кастового положения больного.

В Древней Греции врачебное мастерство ценилось очень высоко, поэтому медики за ошибки освобождались от ответственности, если больной умирал «против воли врачующего».

Римское право предусматривало наказание врача за грубые ошибки, причем понятие «врачебные ошибки» было весьма широким. Сюда относились и неопытность, и неосторожность врачей, и неоказание медицинской помощи. Римское право уже допускало правомерность смерти больного вследствие тяжести заболевания. Умышленное умерщвление больного, отравление его с помощью яда, аборт, кастрация не относились к профессиональным преступлениям, ответственность медиков за них была такой же, как и других граждан.

В истории Древней Руси врачевание приравнивалось к волхованию и чародейству. Поэтому за врачебные ошибки врач нес ответственность как за умышленное преступление.

Примером может служить умерщвление лекаря Леона, который лечил больного сына великого князя Иоанна III, но не смог его спасти от смерти. В 1686 г. в одном из царских указов лекари предупреждались, что «буде из них кто нарочно или не нарочно кого уморят, а про то сыщется, им быть казненными смертью».

В Англии в XV веке хирург, который нанес ущерб пациенту, представал перед судом мэра города и по приговору последнего подвергался штрафу, тюремному заключению или на определенный срок лишался врачебной практики [1].

«Профессионал – это тот, кто знает все о типичных ошибках в своей области и потому достаточно опытен, чтобы устоять от их совершения» [2], – напоминает нам известный и опытнейший врач-анестезиолог А.П. Зильбер.

Сухим юридическим языком врачебная ошибка ныне квалифицируется как «добросовестное заблуждение» – то есть ситуация, в которой совершающий ошибку и впоследствии несущий за нее ответственность человек не подозревает, что его действие является ошибочным и может повлечь за собой «вредный медицинский эффект».

Этот «эффект», либо неисправимый, либо крайне трудно исправимый, на примере врачебной ошибки (как ни одной другой) иллюстрирует природу понятия ошибки как «ложного шага» (une feux pas), по совершении которого мы уже не вольны «шагнуть обратно».

Попробуем рассмотреть идею врачебной ошибки с точки зрения понятия ценности человеческой жизни. Определимся в терминах: понятие ценности человеческой жизни предполагает отношение к человеку как разумному существу, которому необходима абсолютная полнота физического, социального и личностного бытия. Под физической полноценностью мы понимаем возможность естественной реализации потенциала физического и психологического здоровья. Социальный аспект ценности жизни предполагает не только встроенность личности в господствующую социальную схему и реализацию в рамках этой схемы востребованных обществом профессиональных качеств, но и уважение к человеку со стороны общества как к своему полноценному члену и равноправному участнику социальной жизни. Личностный характер ценности человеческой жизни определяется отношением человека к самому себе и отношением к нему его ближайшего окружения.

Этический феномен врачебной ошибки переводит взаимоотношения врача и больного в ту «скользкую» плоскость, где под вопросом оказывается ценность жизни обоих субъектов взаимоотношений. Страдает и репутация врача в профессиональном сообществе (как часть социальной составляющей ценности жизни), и его отношение к самому себе как к человеку, допустившему промах (то есть личностная составляющая ценности жизни). Под угрозой может оказаться и физический аспект ценности жизни врача в случае угроз (или их реализации) со стороны пациента или его близких, страдающих в результате врачебной ошибки.

Больной, которому в результате этой ошибки, могущей повлечь за собой его инвалидность, повторное длительное лечение или летальный исход, также оказывается в положении, в котором ошибочные действия врача обесценивают жизнь больного. Часто больной и его близкие склонны обвинять врача, допустившего ошибку, в отсутствии профессионализма или обычного человеческого внимания к конкретному больному. Сложность заключается в том, что иногда больной и его близкие могут говорить о врачебной ошибке, будучи недовольными результатами лечения.

Ни один профессионал своего дела не может быть застрахован от ошибки, но так сложилось, что именно врач имеет право на подобную роскошь в меньшей степени, чем другие. Как правило, даже быт практикующего врача (особенно в неотложной медицине) так или иначе связан с реалиями его работы. Поэтому дабы свести к минимуму возможность ошибок, связанных с усталостью и расстройством внимания, врач должен иметь возможность снять с себя груз повседневных бытовых проблем.

В практической деятельности врача неоценимую роль играет его наставник. Под руководством учителя, вселяющего уверенность в ученика, доктор имеет больше возможностей для профессионального роста и развития. Случается и так, что наставник берет ответственность за ошибку ученика на себя.

Благожелательная и спокойная атмосфера в коллективе позволяет специалистам не просто качественно выполнять свою работу, но и учиться друг у друга. Обучение, самосовершенствование – один из аспектов врачебного долга.

Возможность обмена профессиональным опытом между коллегами ценна в любой профессии. В медицине эта возможность кроме всего прочего позволяет избежать повторения чужого горького опыта. Таким образом, работа и общение врачей на различных семинарах и конференциях также является своего рода профилактикой врачебной ошибки. Более того, обмен теоретическим опытом важен, но часто недостаточен для повышения врачом своего профессионального уровня. Увидеть и перенять здесь бывает гораздо важнее, чем просто услышать.

Нельзя сбрасывать со счетов и значения технических, автоматических средств диагностики и поддержания жизнеспособности пациента, к которым прибегает современный врач. С одной стороны, эти средства, безусловно, позволяют не только проводить ряд сложнейших манипуляций, но и облегчить и даже спасти жизнь пациенту в условиях, прежде не оставлявших ему никакой надежды. «Основная польза такой [технологической] медицинской революции – это более высокая рентабельность лечебно-диагностического процесса, охват огромного количества здоровых и больных людей профилактическими, диагностическими и лечебными мерами. В конечном счёте, эффективность, рационализм и экономичность медицины от этого возрастают».

С другой же стороны, излишний «технизм», механицизм, внедренный в лечебный процесс, может не способствовать приобретению врачом нового опыта и росту его личного авторитета в глазах больного, увеличивая дистанцию между взаимозависимыми врачом и пациентом. Действительно, «одна из главных обязанностей врача-госпиталиста – это контроль комфортности больного, т. е. проблемы, не относящиеся к технологии специализированного

отделения, в котором больной не находит человека – врача или сестру, заинтересованных в личности больного, а не в его синдроме! Да и как реализовать личностный контакт – для этого ведь надо разговаривать, а всю соматику можно измерить и зафиксировать точными приборами!» [2] Именно дефицит «личностного контакта», зачастую рискующий превратиться в дефицит клинического опыта, может стать причиной ложного шага со стороны врача.

Врач-труэнт В.И. Даль сообщает нам, что русское слово «врач» происходит от слова «врати» – «говорить». Основой врачевания, как и любой другой социальной науки, является умение врача «успокоить, выслушать и убедить пациента в справедливости своих доводов», в том, что страждущий находится в надежных руках и тут уж воистину «мы в ответе за тех, кого приручили». Своеобразным контрапунктом русскому «врач» является средневековый европейский термин «доктор», восходящий к латинским корням docere – «учить» и discere – «учить, изучать».

Можно сказать, что «врач» увещевающий обязан быть и «доктором», изучающим, знающим. Так же, как знающий должен уметь убеждать. В этой двойственности врачебной природы и открывается нам одна из первичных проблем деонтологии в медицине: сочетание врачом необходимых знаний и навыков с обязательными для его нелегкого труда личностными качествами: чуткостью, вниманием, отзывчивостью, терпением, усердием.

Действия, доведенные до «автоматизма», часто заслуженно считаются признаком врачебного профессионализма. Однако, излишнее доверие автомату нередко вручает судьбу врача и его пациента опасной случайности. Ведь «автомат» – от греческого αὐτόματος – «случайный». А полагающийся на случайность рискует совершить ошибку.

Исходя из ряда причин, в данном очерке мы не возьмемся рассматривать конкретные клинические примеры. Однако природа врачебной ошибки по сути своей может выходить далеко за рамки клинической практики.

Один из известных хирургов начала XX века (по свидетельству И.П. Павлова) вспоминал: «На утреннем обходе один из молодых коллег спросил меня о том, верю ли я в жизнь после смерти. Я отмахнулся от этого вопроса и не преминул пожурить молодого врача за ненаучность его взгляда. Вечером того же дня мне стало известно, что днем ранее у врача, задававшего этот вопрос, умер отец. Осознав, что юноша обращался ко мне, как к старшему и знающему, за утешением, я испытал досаду и стыд за совершенную мною ошибку. Ведь к врачу прежде иного идут за надеждой» [3].

Крайняя опасность врачебной ошибки отнюдь не означает, что риску не место в работе врача. Медицина – это поиск, и ради открытия новых путей борьбы с болезнью врач обязан идти на риск. Одним из хрестоматийных примеров такого риска является открытие Эдвардом Дженнером вакцины от оспы. Дженнер был сельским врачом, когда обратил внимание на то, что доярки, заразившиеся коровьей оспой, не заболевают натуральной, человеческой. Опасная болезнь ограничивается у них появлением на руках оспенных пузырьков (пустул) и лишь иногда сопровождается небольшим недомоганием. Наблюдательный врач задумался над этим интересным явлением. Вскоре он провел опыт: привил себе и 8-летнему Джеймсу Фипсу коровью, а через полтора месяца — человеческую оспу; опыт оказался удачным. Возможность фатальной ошибки в случае Дженнера была велика, но не найди он в себе отваги, чтобы пойти на этот риск, нам бы вряд ли стало известно о вакцинации и множество жизней не было бы спасено.

Врач нередко вынужден идти с открытым забралом против ветряных мельниц. Потому так показательно замечание известного врача Ф. Мэйо: «Чтобы стать хорошим врачом читайте Дон Кихота» [4].

Медицинская практика, разумеется, является крайне рациональным полем деятельности. И все-таки бывает, что самого большого опыта и виртуозного умения недостаточно для решения острой проблемы. В этой ситуации врач, подобно всем нам, прибегает к помощи иррационального. Нередко можно услышать о невероятной интуиции того или иного специалиста. «В человечестве, часть которого мы составляем, интуиция была почти целиком пожертвована в пользу интеллекта... Сохранилась, правда, и интуиция, но смутная и отрывочная. Она походит на почти угасшую лампу, которая вспыхивает время от времени, всего на несколько мгновений. Но, в общем, она вспыхивает именно тогда, когда дело идет о наших жизненных интересах. Ее свет освещает наше Я, нашу свободу, то место, которое мы занимаем в целой вселенной, наше происхождение, а также, может быть, и нашу судьбу; правда, этот свет колеблющийся и слабый, но он все же проясняет ту ночную тьму, в которой оставляет нас интеллект», – пишет Анри Бергсон. Концепцию интуитивного, созданную французским философом, можно кратко представить так: жизнь – это поток (Durée), в котором все убывающее время все прибавляет нам памяти и опыта. Однако в данном потоке за повторением и совершенствованием чужих умений и способностей мы иногда начинаем двигаться против течения, отрицая опыт и память и принимая на веру (justifier) нечто кажущееся и невозможное. Вот эти вспышки безумия, которые, по мнению Бергсона, являются вовсе не неосознанным опытом, а особым даром (сродни музыкальному слуху), и являются интуицией.

«... Наша мысль в своей чисто логической форме неспособна представить себе действительную природу жизни, глубокий смысл эволюционного движения. Жизнь создала ее [мысль] в определенных обстоятельствах для воздействия на определенные предметы; мысль — только проявление, один из видов жизни, — как же может она охватить жизнь?» – спрашивает он. Более того, именно представления Бергсона о связи мира и человека (на наш взгляд) наиболее родственны медицинской практике. В известном смысле врач, как никто другой, осознает, что «человек предстает в единстве с природой, со всей Вселенной, судьбу которой он не только разделяет, но и направляет своими сознательными усилиями, а значит, и несет за нее ответственность...» [5].

Ответственность, уж если не за вселенную, то за жизнь своих пациентов, довлеет над врачом. Но часто именно опыт и возможности конкретного человека играют огромную роль в спасении жизни. Поэтому даже совершенная роковая ошибка, за которую он имеет мужество понести наказание, не должна убивать в нем врача.

В завершение подведем краткий итог сказанному.

Ни один профессионал не застрахован от ошибки. Однако, поскольку врачебная ошибка часто имеет для пациента и врача серьезные последствия, возможность таких ошибок должна быть сведена к минимуму.

Дабы иметь возможность максимально сосредоточиться на волнующей его проблеме, врач, во избежание ошибок, вызванных усталостью и потерей концентрации, должен быть (в идеале) максимально освобожден от повседневных бытовых проблем.

Врач – специалист, обучающийся всю жизнь. Огромное значение имеет также самообразование. Велика в становлении врача роль учителя-наставника и профессионального коллектива. Умение использовать чужой опыт снижает риск ошибок.

В столкновении со своим врагом – болезнью, врач часто обязан идти на риск, сопряженный с использованием новаторских или просто неочевидных методов. Возможность ошибки в случае подобного риска невероятно велика, но вне этого риска невозможны прорывы в борьбе с недугом.

Для решения проблемы лечения болезни в ряде случаев профессионального опыта и мастерства бывает недостаточно. Это обязывает врача к тому, чтобы не просто быть всесторонне развитой личностью, но и «замечать неочевидное».

Несмотря на то что, врачебная ошибка ставит под угрозу понятие ценности жизни как больного, так и врача, она не должна впоследствии становиться непреодолимой преградой между врачом и больным, равно как и между врачом и его коллегами.

Ответственность врача за неверный шаг невероятно высока, однако наказание (в том числе и самонаказание) не всегда должно ставить крест на праве врача исполнять свой долг.

Каждая врачебная ошибка должна быть подвергнута тщательному анализу во врачебном коллективе дабы сделанные выводы могли лечь в основу последующего опыта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.Г. История этики Средних веков. СПб. 2002.
Ivanov V.G. Istoriya etiki Srednikh vekov. SPb. 2002.

2. Зильбер А.П. Этюды медицинского права и этики. СПб. 2008.
Zil'ber A.P. Etyudy medicinskogo prava i etiki. SPb. 2008.

3. Войно-Ясенецкий В.Ф. Исповедую хирургию (1933–1937). М. 2000.
Voyno-Yaseneckiy V.F. Ispoveduyu khirurgiyu (1933–1937). M. 2000.

4. Роум Джеффри. Клиника Мэйо о хронической боли. 2007.
Roum Dzheffri. Klinika Meyo o khronicheskoy boli. 2007.

5. Бергсон Анри. Собрание сочинений Т. 1. Опыт о непосредственных данных сознания. СПб. 1992.
Bergson Anri. Sobraniye sochineniy T. 1. Opyt o neposredstvennykh dannykh soznaniya. SPb. 1992.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Код специальности ВАК: 07.00.10

УДК: 61(061.75)

К 70-ЛЕТИЮ ЛЕОНИДА ГРИГОРЬЕВИЧА СТРОНГИНА

6 марта 2016 года исполнилось 70 лет Леониду Григорьевичу Стронгину – заведующему кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктору медицинских наук, профессору, почетному работнику высшего профессионального образования.

Леонид Григорьевич родился 6 марта 1946 года в городе Дзержинске Горьковской области в семье со славными научными традициями. Отец – Григорий Михайлович Стронгин (1909–1989), известный химик, заслуженный изобретатель РСФСР, дважды лауреат Сталинской премии, создатель незамерзающей противотанковой жидкости, почетный гражданин г. Дзержинска. Дед Леонида Григорьевича – известный российский и советский математик Иван Романович Брайцев (1870–1947), профессор, основатель физико-математического факультета Нижегородского госуниверситета.

За плечами Леонида Григорьевича Стронгина славный трудовой путь. В 1970 г. он окончил Горьковский государственный медицинский институт им С.М. Кирова с отличием, после чего работал ординатором и заведующим терапевтическим отделением медсанчасти химкомбината «Корунд» в г. Дзержинске (1971–1973). Затем по окончании двухлетнего обучения в клинической ординатуре по специальности «Терапия» Леонид Григорьевич трудился врачом в группе советских геологов в Народно-Демократической Республике Йемен (1976–1978). С 1978 года Леонид Григорьевич работает в стенах Нижегородской государственной медицинской академии, в которой прошел трудовой путь от научного сотрудника до заведующего кафедрой и проректора. В 1982 году под руководством профессора Е.П. Камышевой он защитил диссертацию по лечению сахарного диабета, в 1999 году – докторскую диссертацию по применению методов медицинской информатики для оптимизации принятия врачебных решений в клинике внутренних болезней.

Леонид Григорьевич Стронгин внес большой вклад в становление последипломного образования по эндокринологии в Нижегородской области: организовал преподавание эндокринологии и диабетологии на кафедре терапии последипломного образования, создал кафедру эндокринологии и внутренних болезней с лицензированием интернатуры, ординатуры и аспирантуры по эндокринологии. В течение 20 лет (1992–2012) в должности декана факультета обучения иностранных студентов и затем проректора по международной деятельности возглавлял международную службу академии. В этот период впервые в НижГМА началась подготовка иностранных специалистов, академия среди первых вузов страны наладила преподавание с использованием английского языка, реализован российско-ланкийский проект создания медицинского вуза в Шри-Ланке, осуществляющего подготовку врачей по российским стандартам. В 2008 году Леонид Григорьевич стал лауреатом премии Нижнего Новгорода «За разработку концепции преподавания на английском языке в российских вузах» (2008).

Известный клиницист, ведущий специалист Нижнего Новгорода в области эндокринологии, Леонид Григорьевич принимал активное участие в организации эндокринологического отделения городской клинической больницы № 13, открытии на этой базе центра лечения тиреотоксикоза радиойодом, создании областного тиреоидологического и городского эндокринологического центров, разработке методического обеспечения мобильного диабет-центра.

Область научных интересов Л.Г. Стронгина охватывает проблемы эндокринологии, профилактики и ранней диагностики заболеваний внутренних органов, применения информационных технологий в задачах медицинской диагностики и выбора лечения. Леонид Григорьевич принимал непосредственное участие в организации первого в

регионе консультативного автоматизированного диагностического центра Дорожной больницы на станции Горький (1981). Ответственный исполнитель проекта автоматизированной системы «Чайка», внедренной в работу медицинской службы Байкало-Амурской железной дороги (1985). За разработку и внедрение медицинских информационных систем в 1983 и 1984 гг. Леонид Григорьевич награжден медалями ВДНХ. Разработчик автоматизированной системы доврачебной диагностики МАРС, внедренной в семи регионах Российской Федерации (1991–1995). В 2000-х годах Леонид Григорьевич создал научную школу, предметом изучения которой является сочетание сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний (сахарный диабет, субклинический гипотиреоз, болезнь Грейвса). Публикации последующих лет посвящены управлению сахарным диабетом при сердечно-сосудистой патологии, ведению больных сахарным диабетом в критических состояниях, поражениям нижних конечностей при сахарном диабете, терапевтическому обучению больных сахарным диабетом. Л.Г. Стронгин является экспертом в области сердечно-сосудистой безопасности гипогликемизирующих лекарственных препаратов. Им опубликовано более 350 научных работ. Результаты научных исследований регулярно докладываются на крупнейших международных, всероссийских, межрегиональных и региональных форумах. Под руководством Л.Г. Стронгина успешно защищены 21 кандидатская и три докторские диссертации.

Леонид Григорьевич ведёт большую общественную работу: входит в состав Правления Российской Ассоциации эндокринологов, член редакционных советов журналов «Проблемы эндокринологии» и «Диабетография», член редколлегий журналов «Медицинский альманах», «Медиаль», «Эндокринология» и «Лечение и профилактика», Почетный член Нижегородской диабетической лиги, организует популярные в Нижнем Новгороде ежегодные научно-практические конференции «Дни диабета» и «Волга».

Редакция журнала «Медицинский альманах» присоединяется к поздравлениям коллег, учеников и благодарных пациентов. Желаем Леониду Григорьевичу крепкого здоровья, долгих, творческих и плодотворных лет жизни.

Поздравляем с юбилеем!

УДК: 616-092

ПРОБЛЕМА ПРИЧИННОСТИ В РАБОТЕ АВИЦЕННЫ «КАНОН ВРАЧЕБНОЙ НАУКИ»

Д.А. Изуткин,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Изуткин Дмитрий Анатольевич *– e-mail: dan55@mail.ru*

В статье рассматривается проблема причинности, отраженная в главном медицинском труде Авиценны «Канон врачебной науки». Излагаются философские и методологические основы понимания им причинно-следственных связей в материальном мире. Особое внимание обращается на различные причины болезней как результат взаимодействия человека и окружающей среды. Прослеживается идея многофакторности как основа причинности различных патологических процессов.

Ключевые слова: причинность, причинно-следственные связи, болезни, человеческий организм, окружающая среда.

The problem of causality reflected in the treatise «The Canon» of Avicenna is regarded in the article. His philosophical and methodological basics of the cause-effect ties in the material world are narrated. Special attention is drawn to different causes of diseases as a result of the relationship of human and environment. Idea of multifactorial influence as the basis of causality of different pathologic processes is being traced.

Key words: causality, cause-effect ties, diseases, human organism, environment.

Категория причинности (наряду с такими понятиями, как истина, логика, этика и др.) является одной из основополагающих в философии. В словаре философских терминов причинность определяется как «одна из наиболее характерных категорий, ...при помощи которой обозначается объективная, необходимая, генетическая, последовательная во времени связь между двумя явлениями или событиями, предшествующее из которых называется причиной, а последующее – следствием» [1]. К этому следует добавить, что причина (как и истина) носит конкретный характер и, устанавливая тот или иной фактор именно как причину того или иного явления, исследователь тем самым заявляет об определенной неизбежности наступления этого события. Данный подход применяется как в философском, медицинском, социальном, культурном, политическом, экологическом и др. контекстах, так и на уровне экзистенциального человеческого содержания.

Тем не менее, в медицине, в частности, при проведении эпидемиологических исследований чаще всего пользуются понятием «многофакторность», указывая тем самым на т. н. «паутину причинности», имея в виду совокупное влияние и воздействие группы факторов на человеческий организм. В данном случае мы, чаще всего, имеем дело с явлением синергизма (от философского понятия «синергетика» – содействовать, согласованно действовать – прим. авт.), когда один фактор усиливает действие другого, сопряженного с ним фактора, повышая тем самым вероятность определенного исхода. Подобный подход прослеживается в капитальном медицинском труде врача и философа периода восточного

средневековья Абу Али ибн Сины (Авиценны) «Канон врачебной науки» (окончательно завершенного в конце 1020 г.). Тем не менее, чтобы адекватно оценить его взгляды по различным вопросам медицины, в частности понимание им многофакторности различных болезней, необходимо дать общую характеристику арабской медицины эпохи раннего Средневековья.

Следует отметить, что медицина арабских Халифатов в значительной степени основывалась на наследии древнегреческих и древнеримских медицинских традиций, переняв основные представления о строении и функциях человеческого организма, причинах болезней, их протекании и лечении (т. н. «медицина Гиппократа» и «медицина Галена»). Однако окончательное формирование в VII в. монотеистической религии – ислама – существенно повлияло на медицинское мышление арабских врачей и во многом определило их подходы к пониманию и объяснению целого ряда вопросов медицины, в частности анатомии и физиологии человеческого организма. Данное влияние имело неоднозначный характер.

С одной стороны, «симбиоз» исламской религии, философии и медицины в значительной степени способствовал преемственности и развитию ряда идей и традиций, в особенности натурфилософских древнегреческих и древнеримских взглядов по вопросам здоровья, болезней, их лечения и профилактики (это во многом объясняет тот факт, что в Европе в эпоху развитого Средневековья врачи изучали и преподавали медицину, в основном, по переводам трудов Гиппократа, Галена и других медицинских «авторитетов» с арабского языка на латинский). Поэтому, «как это часто встречается в истории науки, интенсивное заимствование, попадающее на плодородную почву оригинальной культуры и традиции, дает интенсивные всходы новых научных взглядов и концепций» [2], а «... подъем ислама как религии и политической силы, соперничающей с христианством, сыграл фундаментальную роль в распространении греческой медицины» [2].

С другой стороны, религиозный запрет на препарирование человеческих трупов в течение многих веков существенно ослабил позиции арабской медицины в познании строения и функционирования человеческого организма. Так, «... в исламе наиболее практичная сторона медицины – анатомия и вскрытия – свелись к интерпретированию текстов, в то время как на Западе анатомические вскрытия были самым ценным источником медицинских знаний ...» [3], а «отсутствие практической значимости анатомии привело к тому, что в средневековом исламе она стала исключительно описательной, или даже спекулятивной» [3].

Таким образом, для арабского медицинского мировоззрения эпохи раннего Средневековья характерен «сплав» религиозных представлений о болезни (болезнь как наказание человеку за его грехи) и рационального мышления в трактовании причин различных заболеваний. Однако, следует отметить, что рациональные и религиозные воззрения на мир и человека в мире, в основном, не противостояли, а взаимно дополняли друг друга, что и нашло отражение во взглядах Авиценны относительно природы болезней и их причин.

Он считал, что первопричиной всего существующего является Бог или Абсолют (т. н. «абсолютно необходимое»). Однако мир сотворен не по воле Бога, а в силу «непреложной необходимости» и, рассматривая причинно-следственные связи относительно болезней, прежде всего, указывает на их материальную основу. В основе его представлений о материальном мире лежат идеи древнегреческой натурфилософии. Так, отмечая, что «врач должен принимать на веру слова природоведа» [4], Авиценна выделяет четыре основных элемента (воздух, земля, вода, огонь) и четыре первичные силы в элементах (теплота, холодность, влажность и сухость). При характеристике натур он уделяет внимание пропорции, уравновешенности. Натура возникает в теле и тело приобретает качество такой натуры. Он выделяет также натуру человека (натуры разных возрастов и полов) и натуру органов.

Авиценна утверждает, что «познание всякой вещи, если оно возникает, достигается и бывает совершенным через познание ее причин ...» [4] и дает следующие определения: «Причиной называется обстоятельство, которое возникает первично и обусловливает бытие того или иного состояния человеческого тела или же устойчивость этого состояния.

Болезнь же есть неестественное состояние человеческого тела, обусловливающее по существу первичным образом расстройство в действии (больного органа). Проявление есть нечто такое, что следует за этим состоянием и оно неестественно...» [4]. В целом, он выделяет четыре группы причин: материальные, действенные, формальные и конечные.

«Материальные причины – это заложенные (в теле) основы, в которых существует здоровье и болезнь. Ближайшая основа – орган или пневма, более отдаленная основа – соки, еще более отдаленная – элементы» [4].

«Действенные причины – это причины, которые изменяют состояние тела человека или сохраняют его неизменным. Таковы состояния воздуха (и то, что с ними связано); еда, вода, напитки..., страна, жилище, телесные и душевные движения и покой..., различия по возрасту, полу, ремеслу, привычкам, а также то, что происходит с человеческим телом и соприкасается с ним» [4].

«Формальные причины – это натуры и возникающие после них силы, а также сочетания» [4].

«Конечные причины – это действия. В познание действий неизбежно входит познание сил, а также познание пневмы, несущей силы...» [4].

Данная классификация в значительной степени отражает приверженность Авиценны парадигмам и взглядам на причины болезней, характерным для древнегреческой (болезнь как следствие нарушения соотношения соков в организме) и древнеримской (учение Галена о пневме) медицины. Однако, он существенно расширяет и углубляет представления о причинно-следственных связях и, в соответствии с этим, выделяет три вида причин состояний человеческого тела: предшествующая, внешняя и связующая. «Предшествующая и связующая причины имеют то общее, что они являются вещами телесными, то есть связаны с соком, или с натурой, или со сложением, а внешняя причина относится к вещам, стоящим вне вещества тела...» [4].

Метод, которым Авиценна пользуется при построении причинно-следственных связей, в значительной степени носит силлогистический характер. Силлогистика была впервые разработана Аристотелем и явилась первой логической теорией. «Силлогизм есть доказательство, состоящее из трех частей: большая посылка, меньшая посылка и заключение» [5]. Силлогизмы – «... высказывания, в которых утверждается или отрицается наличие у предметов некоторого атрибута. ... высказывания о факте наличия или отсутствия у отдельного предмета или нескольких предметов какого-либо свойства (атрибута) и высказывания о характере наличия или отсутствия такого свойства» [1]. Однако, свои силлогистические конструкции Авиценна выстраивает, в основном, по принципу дихотомии, каждый раз подчеркивая, что причина находится либо внутри (организма – прим. автора), либо вовне, по существу, повторяя аналогичное положение Гиппократа о болезни.

В целом, обобщая совокупность факторов, могущих, по мнению Авиценны, служить причинами различных болезней, им выделяется пять основных групп: 1. местность, климат, время года; 2. бытовые условия, в первую очередь, неправильное питание; 3. индивидуальные склонности к болезни (тип телесной конституции); 4. тяжелый, изнурительный труд; 5. душевные потрясения [6]. При этом каждой группе факторов в его труде дается подробная характеристика с точки зрения сопутствующих им объективных условий и субъективных стимулов. Соответствующим образом Авиценна определяет основное содержание и задачи медицины: «...медицина рассматривает элементы, натуры, соки, простые и сложные органы, пневмы и состояния тела – здоровье, болезнь и среднее состояние, а также причины этих состояний: кушанья, напитки, воздух, воду, страну, жилище, ...ремесло, привычки, движения и покой тела и души, возраст пол, ...разумный режим в еде и напитках, выбор воздуха, выбор движения и покоя, а также лечение лекарствами и действия рукой, ведущие к сохранению здоровья, и терапию каждой болезни по отдельности» [4].

Заключение

1. Несомненной заслугой Авиценны следует считать рассмотрение различных вопросов медицины, в частности, о причинах болезней на стыке медицины, философии и религии. Несмотря на значительное влияние Ислама на формирование определенного медицинского мировоззрения, во многих его суждениях и представлениях обнаруживается рациональное мышление.

2. Авиценна одним из первых в истории медицины указал на многофакторность причин болезней. Схожие подходы имели место во взглядах и трудах других известных врачей, особенно периода античности. Однако энциклопедичность его знаний и аналитический характер мышления позволили классифицировать и создать систему представлений о типологии, характере и механизме воздействия на человеческий организм различных факторов и условий внешней среды и образа жизни. Тем самым, он во многом заложил основы исследования проблемы причинности как медико-философского феномена.

3. Рассматривая причины болезней как комплексное явление, Авиценна, тем не менее, недооценивал взаимосвязь человеческого организма и внешней среды. Как было отмечено выше, он акцентировал внимание либо на определенном состоянии этого организма (причина «внутри»), либо на воздействии внешних факторов (причина «вовне»). Что касается механизма развития болезненного процесса, то здесь он практически полностью поддерживал античную теорию «четырех соков организма», хотя и пытался развить ее отдельные положения.

4. В своем главном медицинском труде Авиценна практически не рассматривает явление синергизма применительно к вопросам причин болезней (усиление действия одного фактора под влиянием другого, сопряженного с ним фактора, как было указано выше). Это объясняется тем, что синергизм, как философский принцип в период Раннего Средневековья, носил исключительно богословский характер и касался, прежде всего, «взаимосвязи свободы человеческой воли с действиями Св. Духа» [1]. Научное же обоснование т. н. «синергетические связи» применительно к медико-биологическим процессам, включая проблему причинности, получают только со второй половины XIX века, в основном, благодаря успехам в области естественных наук и развитию философской мысли указанного периода.

В целом следует отметить, что взгляды и представления Авиценны по целому ряду вопросов медицинской теории и практики, отраженные в его энциклопедическом труде «Канон врачебной науки» (как, впрочем, и вопросы медицины, сформулированные другими известными врачами средневекового Востока), послужили связующим звеном между периодом Античности и периодом Раннего и Классического Западноевропейского Средневековья. Это произошло во многом не только на основе почитания роли медицинских «авторитетов», а благодаря преемственности и осмыслению медицинских идей и традиций, сформировавшихся в различные исторические периоды. И в этом плане «мышление Авиценны научно и критично» [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Словарь философских терминов. М.: ИНФРА-М, 2004. С. 449.

Slovar' filosofskikh terminov. M.: INFRA-M, 2004. S. 449.

2. Балалыкин Д.А. Зарождение медицины как науки в период до XVII века. М.: Весть, 2013. С. 256.

Balalykin D.A. Zarozhdenie mediciny kak nauki v period do XVII veka. M.: Vest', 2013. S. 256.

3. Эбрахимнижад Х. Восприятие Галена в средневековой исламской медицине. История медицины. 2015. Т. 2. № 1. С. 33-45.

Ebrakhimnizhad Kh. Vospriyatie Galena v srednevekovoy islamskoy medicine. Istoriya medicini. 2015. T. 2. № 1. S. 33-45.

4. Абу Али ибн Сина. Канон врачебной науки. Ташкент: изд-во «Фан», 1981. 2-е изд. Кн. 1. С. 550.

Abu Ali ibn Sina. Kanon vrachebnoy nauki. Tashkent: izd-vo «Fan», 1981. 2-e izd. Kn. 1. S. 550.

5. Рассел Б. История Западной философии. М.: Академический проект, 2008. С. 1004.

Rassel B. Istoriya Zapadnoy filosofii. M.: Akademicheskiy proekt, 2008. S. 1004.

6. Бородулин Ф.Р. История медицины. Избранные лекции. М.: Медгиз. 1961. С. 437.

Borodulin F.R. Istoriya medicini. Izbrannye lekcii. M.: Medgiz. 1961. S. 437.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Код специальности ВАК: 14.01.28

УДК: 616.33/.34-002.44-06

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ: ФОКУС НА ИДИОПАТИЧЕСКИЕ ЯЗВЫ И ВЕГЕТАТИВНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ (ОБЗОР)

Д.А. Чижиков[1], Т.В. Копытова[2], В.И. Борисов[2],
[1]ГБУЗ ВО «Гороховецкая центральная районная больница», Владимирская область, г. Гороховец,
[2]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Чижиков Дмитрий Алексеевич *– e-mail: Dmach@yandex.ru*

В статье рассматриваются различные литературные данные, с разных сторон освещающие современные взгляды на язвенную болезнь; в частности, на ту ее форму, которая не зависит от H. pylori и от применения нестероидных противовоспалительных препаратов, – идиопатическую язву. В последнее время сообщают об увеличении доли язвенной болезни без участия H. pylori и НПВП. Акцент сделан на роль вегетативной регуляции в патогенезе язвенной болезни. Рассмотрен вопрос о применении методики определения вариабельности ритма сердца для определения вегетативного статуса при язвенной болезни. Рассмотрены особенности лечения язвенной болезни, и в частности идиопатической язвы.

Ключевые слова: язвенная болезнь, идиопатическая язва, вегетативная регуляция, вариабельность ритма сердца.

The article considers various literature data from various points of view covering modern approaches to ulcer, in particular, the form of ulcer which does not depend on H. pylori and on application of nonsteroid anti-inflammatory medicines – idiopathic ulcer. Lately it has been reported of the increase of the part of ulcer without involvement of H. pylori and NAIM (Nonsteroid Anti-Inflammatory Medicines). The stress is placed on the role of vegetative regulation in pathogenesis of ulcer. The issue of application of methods of determining variability of cardiac rhythm is regarded in order to determine vegetative status of ulcer. Peculiarities of treatment of ulcer are considered, in particular, of idiopathic ulcer.

Key words: ulcer, idiopathic ulcer, vegetative regulation, variability of cardiac rhythm.

Условные сокращения:

- ЯБ – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки,
- ЯБДПК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки,
- Hp – Helicobacter pylori,
- ИЯ – идиопатические язвы,
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты,
- ВРС – вариабельность ритма сердца,
- LF/HF – индекс, получаемый при анализе ВСР, соотносящий показатели низких (LF) и высоких частот (HF),
- ВНС – вегетативная нервная система.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки является распространённым заболеванием, сопровождающимся значительной летальностью и грозными осложнениями [1]. ЯБ определяется как дефект в слизистой оболочке желудочно-кишечной слизистой оболочки, с заметной глубиной в подслизистой основе [2]. Национальное руководство по гастроэнтерологии под термином «язвенная болезнь» понимает хроническое рецидивирующее полиэтиологическое заболевание, реализующееся в результате взаимодействия экзогенных и эндогенных факторов [3].

Общепринятой классификации ЯБ нет. В настоящее время выделяют три основные формы [2, 4, 5]:

- Hp-зависимые;
- Язвы, вызванные употреблением нестероидных противовоспалительных препаратов;
- Идиопатические язвы, т. е. не связанные ни с Hp, ни с использованием НПВП.

ЯБ относится к наиболее частым заболеваниям, которыми страдает от 5 до 15%, в среднем 7–10% взрослого населения [6]. По данным ВОЗ «бремя болезни для человека и для общества в целом» (по показателю DALY) для ЯБ по разным странам составляет от 20 до более чем 220 на 100 000 населения [7]. В России каждый десятый житель болен ЯБ, наибольшая заболеваемость – в Приволжском и в Центральном федеральных округах [8].

В Западной популяции доминируют язвы двенадцатиперстной кишки (1:4), а желудочные язвы чаще встречаются в Азии.

Этиология и патогенез

В настоящее время выделяются два фактора, вызывающие ЯБ:

• инфицированность Hp,

• прием НПВП.

Значение Hp.

Одна из последних схем патогенеза ЯБ представлена на рис.

РИС.
Патофизиологические сдвиги при ЯБ по Malfertheiner и соавт. [2]. Условные обозначения: CagA, VacA, IceA, OiPA,BaBA – гены Hp, ассоциированные с повышенной патогенностью микроорганизма.

Часть исследователей подчеркивают неинфекционную природу ЯБ, а Hp-инфекцию рассматривают не как этиологический фактор ЯБ, а как фактор фоновый и патогенетический, ухудшающий ее течение [9].

Рассматриваются возможности других факторов, сопутствующих Hp или носящих самостоятельный характер: наследственная предрасположенность, тип нервной и эндокринной систем, особенности обмена веществ, биохимических реакций, иммунного статуса цитокинового профиля, заинтересованность нейроиммуноэндокринной системы в развитии данного заболевания (апудопатия) [10].

Значение НПВП. Длительный прием НПВП вызывает неблагоприятные желудочно-кишечные симптомы, включая поражения слизистых, кровотечения, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспаление в кишечнике, ведущее к перфорации, стриктуры в тонкой и толстой кишках. При язвенных осложнения, связанных с приемом НПВП, идентификация защитных факторов по-прежнему представляет серьезную проблему [1, 11].

Идиопатические язвы. Сейчас во всем мире наблюдается рост ИЯ, которые не связаны ни с Hp, ни с НПВС [12]. В настоящее время происходит ренессанс в отношении психологического стресса как важного фактора образования язв желудка и двенадцатиперстной кишки [13, 14].

К подтверждению участия фактора стресса относят информацию о том, что ЯБ страдает только человек, а количество больных ЯБ и ее грозных осложнений значительно возрастает во время военных конфликтов, экономической депрессии и т. п. [9]. После землетрясения в Японии в 2011 году количество ИЯ увеличилось более чем в 2 раза [4, 15].

Низкая вагусная активность является связующим механизмом, с помощью которого психологические факторы влияют на функцию ЖКТ и вызывают дискомфорт в эпигастральной области. У больных до и после нервно-психического стресса отмечено снижение тонуса блуждающего нерва и повышение активности симпатической нервной системы. Изменение вагусной активности связано с фактором хронического стресса, что может затрагивать функцию вегетативной нервной системы и нарушать нейрогуморальную и нейромышечную активность желудка. Вегетативная нервная система оказывает влияние на состояние всего организма, обуславливает специфичность проявления различных признаков у различных индивидуумов. Вегетативные нарушения при ЯБ встречаются у 75–82% больных ЯБ [16].

По данным разных авторов при ЯБ имеются разнонаправленные вегетативные сдвиги [16]. Одни авторы нашли преобладание тонуса парасимпатического отдела [17], другие отмечают повышение тонуса симпатической нервной системы [16]. В третьей группе работ склоняются к мнению, что дисбаланс ВНС предшествует возникновению ЯБ [18].

Диагностические возможности

Диагностика ЯБ обычно производится путём опроса больного на наличие диспептических жалоб и симптомов и затем выполнения инструментальных и лабораторных тестов, подтверждающих или опровергающих наличие язвы и инфекции Hp, информации о приеме НПВП. Клиническая симптоматика язвенной болезни имеет отличия в зависимости от наличия Hp-инфекции и степени обсемененности слизистой [9].

В настоящее время общепринятым инструментальным диагностическим критерием ЯБ является визуализация язвы при эндоскопии [19].

Диагностика при инфицировании Hp. Hp – это грамотрицательный, микроаэрофильный, медленно растущий, спиральной формы, жгутиковый микроорганизм, который поражает более половины мировой человеческой популяции. Колонизация Hp сама по себе не вызывает никаких симптомов, и меньше чем у 20% всех инфицированных пациентов развиваются симптомы из-за этой инфекции [20]. В то же время примерно у 10% инфицированных развивается язвенная болезнь. Клинические исходы инфекции определяются генетической предрасположенностью, вирулентностью бактериальных факторов и условиями окружающей среды [10]. Hp имеет высокий уровень генетического разнообразия, которое может быть важной предпосылкой адаптации желудка к условиям, а также для клинического исхода [21]. Некоторые авторы рассматривают Hp-инфекцию не как этиологическую причину ЯБ, а как фоновый и патогенетический фактор, ухудшающий ее течение [9].

По данным литературы ни один метод не является самостоятельным «золотым стандартом» для диагностики инфекции Hp. Например, недостатком серологических тестов является длительное существование антител после эрадикационной терапии. Результатом может быть

значительный промежуток времени между проведением эрадикационной терапии и подтверждением значительного снижения титров антител [22].

Максимальное количество положительных результатов выявлено при использовании цитологического метода, минимальное — при исследовании с помощью ПЦР. У большинства (до 90%) инфицированных носителей Hp не обнаруживается никаких симптомов заболеваний [23].

Диагностика при употреблении НПВП основывается на анамнестических данных о приеме данного класса лекарств и, дополнительно, на лабораторных способах определения их уровня в сыворотке крови [5].

Диагностика стрессовых факторов и вегетативных сдвигов.

Факт наличия психоэмоционального стресса может быть подтвержден данными анамнеза. Имеются различные опросники, позволяющие фиксировать психическое напряжение [24].

В качестве простого и эффективного способа оценки состояния ВНС и определения уровня психического стресса предложен анализ вариабельности ритма сердца (ВРС), основанный на исследованиях ряда временных интервалов между сокращениями сердца [16]. Он дает возможность оценивать баланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС [25]. Получаемые в ходе анализа показатели дают представление как о раздельной активности симпатического и парасимпатического отделов ВНС, так и могут быть использованы в качестве индекса симпатико-парасимпатического баланса (например, индекс LF/HF, соотносящий показатели низких (LF) и высоких частот (HF) ВСР) [26].

Опыт применения анализа ВРС для изучения вегетативного статуса в целях диагностики типов ЯБ.

Метод кардиоритмографии расширяет представления о вегетативных дисфункциях у больных с эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Определяемая с помощью кардиоритмографии вегетативная дистония достоверно чаще выявляется у пациентов с ЯБ, чем у здоровых людей [27].

Показатели временного и спектрального анализа ВСР у пациентов с ЯБ в стадии обострения отражают состояние гиперсимпатикотонии. У пациентов с ЯБ в фазе обострения, не ассоциированной с Hp, отмечается более значительное преобладание тонуса парасимпатического отдела ВНС по сравнению с пациентами, инфицированными Hp [28].

Для большинства пациентов с впервые выявленной язвой была характерна симпатикотония, у больных с легким течением показатели находились в пределах стандартных отклонений величин. У больных средней и тяжелой степени тяжести отмечалась парасимпатикотония в состоянии покоя [16].

У больных с клиническими и эндоскопическими признаками ЯБДПК у 21,3% преобладал тонус симпатической нервной системы, а у 61,2% – парасимпатической [29]. Противоположные данные на изменение индекса LF/HF: «снижение индекса ночью у пациентов с острой язвой» [30] и «LF/HF ночью было значительно выше, чем у здоровых» [31]. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов с ЯБ парасимпатическая модуляция оказалась выше, в основном за счет снижения LF. Имеется связь между показателями спектрального анализа ВРС и секрецией желудочного сока [32].

На основании анализа параметров вариабельности ритма сердца сделан вывод о снижении адаптационного потенциала у больных ЯБ, особенно в группе Hp-негативных, недостаточной активности вегетативной нервной системы у больных с ЯБ [33].

У большинства обследованных обнаружено чрезмерное напряжение обоих отделов вегетативной нервной системы при вегетативном обеспечении деятельности, а у 68,4% их них нарушены баланс и соотношение между ними [34].

Анализ ВСР показал уменьшенную амплитуду низкочастотной мощности в течение приема омепразола по сравнению со временем лечения ранитидином и плаунатолом [35].

Отклонения в вегетативной деятельности сохраняются даже после эрадикации Hp. Это означает, что изменения вегетативной регуляции могут быть независимым фактором риска в формировании хронической язвы в дополнение к инфицированию Hp [31].

Пептическая язва изменяет симпато-вагальный баланс в пользу симпатической активности [36].

Имеются достоверные отличия в показателях ВСР у больных ЯБ с различным течением [37]. Для большинства пациентов с впервые выявленной язвой была характерна симпатикотония, у больных с легким течением показатели находились в пределах стандартных отклонений величин. У больных средней и тяжелой степени тяжести отмечалась парасимпатикотония в состоянии покоя [38].

В состоянии покоя при легком и средне-тяжелом течении тонус симпатического звена снижен, а при тяжелом – повышен [39]. У больных ЯБДПК выявлена высокая частота признаков вегетативной дисфункции, которая проявляется преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы [40].

При ЯБДПК в 33,3% случаев наблюдалась парасимпатикотония, особенно у больных с длительным анамнезом заболевания и с осложненным течением (75%). У больных с коротким анамнезом заболевания (<5 лет), без осложнений, отмечалась симпатикотония, что указывает на адекватные адаптационные способности организма. В вегетативном обеспечении у большинства больных с ЯБ (57–70%) доминируют парасимпатические влияния. Однако целый ряд современных исследователей ставит под сомнение абсолютную обязательность ваготонии при ЯБ и отмечают более частое преобладание симпатического тонуса, высокое напряжение регуляторных систем на фоне повышения активности центрального контура регуляции [16].

Проблема идиопатических язв

По данным литературы в последние годы отмечается рост ИЯ как в относительных, так и в абсолютных цифрах [41]. Их доля составляет по разным данным 10–50% от общего количества язвенных заболеваний [5, 23, 42].

ИЯ, как правило, имеет более тяжелое течение. Уровень смертности и рецидивов кровотечения при Hp-негативных язвах двенадцатиперстной кишки выше [5, 43]. Для симптоматических гастродуоденальных язв характерны своеобразие клинического течения, высокий процент угрожающих жизни осложнений (перфорации, кровотечения), трудность диагностики, что заставляет выделять их обособленно [44].

Для постановки диагноза «идиопатическая язва» необходимо исключение двух основных причин, вызывающих образование гастродуоденальных язв: Hp и применение НПВП [45]. Отсутствие Hp при диагностике ЯБ является важным, поскольку отпадает необходимость искоренения

инфекции и делает этих пациентов группой повышенного риска развития язвенных осложнений [46].

Особенности лечения ЯБ

Согласно IV Маастритскому соглашению [19] и V Московскому соглашению [47], выбор варианта лечения зависит от выявления Hp и наличия индивидуальной непереносимости больными тех или иных препаратов, а также чувствительности штаммов Hp к препаратам. Тактика ведения больных отличается при разных типах язв [48]. При ЯБ, ассоциированной с Hp, в основном назначают различные варианты тройной терапии или квадритерапии Hp-инфекции с подключением антисекреторного препарата (ингибитора протонной помпы) и гастропротектора (препарат висмута). Медикаментозная терапия ЯБ, неассоциированной с Hp (в т. ч. ИЯ), включает применение только антисекреторного препарата (ингибитора протонной помпы/блокатора H2-рецепторов) и гастропротектора (препарат висмута/сукральфат). Антациды могут применяться в комплексной терапии как симптоматические средства и в монотерапии – до проведения pH-метрии и диагностики HP [19, 47]. Особенности ведения больных с ИЯ: они более устойчивы к стандартной терапии, могут быть связаны с более частыми осложнениями и рецидив может потребовать длительной поддерживающей терапии [49].

В то же время, в современных схемах лечения не предусмотрено применение патогенетической терапии, направленной на нормализацию вегетативных сдвигов, которые, как показано выше, могут иметь существенную роль в становлении процесса заболевания (и особенно ИЯ). Возможно, что применение соответствующих гармонизирующих ВНС средств могло бы быть важным дополнением к существующим схемам лечения с учетом появления признаков снижения эффективности последних и проявления побочных действий лекарств. Снижение эффективности часто обусловлено приобретенной фармакорезистентностью, например, при проведении антибактериальной терапии Hp-инфекции [50]. Среди многих побочных действий лекарств можно указать на гиперсекрецию соляной кислоты в желудке [51].

Заключение

Проблемы ЯБ в настоящее время интенсивно изучаются и, признавая мультифакторный характер патологии, ряд авторов указывают на важное значение отклонений вегетативной регуляции в патогенезе заболевания. Результаты большинства исследований при язвенной болезни доказывают, что активизация симпатического отдела ВНС и понижение парасимпатической активности при идиопатической язве являются результатом стресса. Вышеприведенные данные указывают на необходимость исследования вегетативной нервной системы при ЯБ в целях выяснения патогенеза, улучшения диагностики, мониторинга эффективности лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cryer B., Mahaffey K.W. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. J. Multidiscip. Healthc. 2014. Vol. 7. P. 137-146.

2. Malfertheiner P., Chan F.K., McColl K. El. Peptic ulcer disease. Lancet. 2009. Vol. 374. № 9699. P. 1449-1461.

3. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 700 с.

Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterologiya: nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media, 2008. 700 s.

4. Iijima K. et al. Helicobacter pylori-negative, non-steroidal anti-inflammatory drug: negative idiopathic ulcers in Asia. World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 3. P. 706-713.

5. Gisbert J.P., Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2009. Vol. 30. № 8. P. 791-815.

6. Feinstein L.B. et al. Trends in hospitalizations for peptic ulcer disease, United States, 1998-2005. Emerg Infect Dis. 2010. Vol. 16. P. 1410-1418.

7. WHO. WHO | Disease and injury country estimates. Www.Who.Int. World Health Organization, 2008.

8. Абдулхаков Р.А., Абдулхаков С.Р. Современные подходы к эрадикационной терапии. Все ли вопросы решены? Вестник современной клинической медицины. 2010. Т. 3. № 3. С. 40-44.

Abdulkhakov R.A., Abdulkhakov S.R. Sovremennye podkhody k eradikacionnoy terapii. Vse li voprosy resheny? Vestnik sovremennoy klinicheskoy mediciny. 2010. T. 3. № 3. S. 40-44.

9. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения. Клиническая медицина. 2012. № 8. С. 11-18.

Cimmerman Ya.S. Yazvennaya bolezn': aktual'nye problemy etiologii, patogeneza, differencirovannogo lecheniya. Klinicheskaya medicina. 2012. № 8. S. 11-18.

10. Hagym si K., Tulassay Z. Helicobacter pylori infection: New pathogenetic and clinical aspects. World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 21. P. 6386-6399.

11. Sinha M. et al. Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. Mediators Inflamm. 2013. Vol. 2013. P. 209-258.

12. Kanno T. et al. A multicenter prospective study on the prevalence of Helicobacter pylori-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 30. № 5. P. 842-848.

13. Levenstein S., Rosenstock S. Psychological Stress Increases Risk for Peptic Ulcer, Regardless of< i> Helicobacter pylori</i> Infection or use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Clin. 2014.

14. Melinder C. et al. Decreased stress resilience in young men significantly increases the risk of subsequent peptic ulcer disease - a prospective study of 233 093 men in Sweden. Aliment. Pharmacol. Ther. 2015. Vol. 41. № 10. P. 1005-1015.

15. Kanno T. et al. Accommodation in a refugee shelter as a risk factor for peptic ulcer bleeding after the Great East Japan Earthquake: a case-control study of 329 patients. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 50. № 1. P. 1-10.

16. Антонян В.В., Панов А.А., Антонян С.В. Особенности вегетативного статуса у больных гастродуоденальными эрозиями. Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6. № 1. С. 135-139.

Antonyan V.V., Panov A.A., Antonyan S.V. Osobennosti vegetativnogo statusa u bol'nykh gastroduodenal'nymi eroziyami. Astrakhanskiy medicinskiy zhurnal. 2011. T. 6. № 1. S. 135-139.

17. Kosyns'kyĭ O.V. Application of spectral analysis of the heart rhythm variability for estimation of the autonomic nervous system state in patients with ulcer disease. Klin. khirurhiia. 2006. № 2. P. 8-10.

18. Оноприев В.И., Коротько Г.Г., Фаустов Л.А. Язвенная болезнь существует // XXXIX сессия «Мультидисциплинарный подход к гастроэнтерологическим проблемам». 2013. С. 32-33.

Onopriev V.I., Korot'ko G.G., Faustov L.A. Yazvennaya bolezn' suschestvuet // XXXIX sessiya «Mul'tidisciplinarnyy podkhod k gastroenterologicheskim problemam». 2013. S. 32-33.

19. Malfertheiner P. et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012. Vol. 61. № 5. P. 646-664.

20. Mishra S. Is Helicobacter pylori good or bad? Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2013. Vol. 32. № 3. P. 301-304.

21. Roesler B.M., Rabelo-Gonçalves E.M.A., Zeitune J.M.R. Virulence Factors of Helicobacter pylori: A Review. Clin. Med. Insights. Gastroenterol. 2014. Vol. 7. P. 9-17.

22. Garza-González E. et al. A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 6. P. 1438-1449.

23. Araújo M.B., Borini P., Guimar es R.C. ETIOPATHOGENESIS OF PEPTIC ULCER: back to the past? Arq. Gastroenterol. 2014. Vol. 51. P. 155-161.

24. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. МИА. М. 2000. 622 с.

Veyn A.M., Voznesenskaya T.G., Vorob'eva O.V. Vegetativnye rasstroystva: klinika, lechenie, diagnostika. MIA. M.. 2000. 622 s.

25. Макаров Л.М. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 2. С. 6-71.

Makarov L.M. Nacional'nye Rossiyskie rekomendacii po primeneniyu metodiki kholterovskogo monitorirovaniya v klinicheskoy praktike. Rossiyjskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2014. T. 2. S. 6-71.

26. Thayer J.F. et al. A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. Neurosci. Biobehav. Rev. 2012. Vol. 36. P. 747-756.

27. Зурнаджьянц В.А. и др. Дисфункция вегетативной нервной системы и ее роль в патогенезе язвенной болезни желудка. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2010. Т. 2. С. 55-61.

Zurnadzh'yanc V.A. i dr. Disfunkciya vegetativnoy nervnoy sistemy i ee rol' v patogeneze yazvennoy bolezni zheludka. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii. 2010. T. 2. S. 55-61.

28. Карпович О.А., Якубчик Т.Н. Helicobacter pylori и состояние вегетативной нервной системы у пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Гродненские гастроэнтерологические чтения. 2012. Т. 15. № 797. С. 66-69.

Karpovich O.A., Yakubchik T.N. Helicobacter pylori i sostoyanie vegetativnoy nervnoy sistemy u pacientov s yazvennoy bolezn'yu zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki. Grodnenskie gastroenterologicheskie chteniya. 2012. T. 15. № 797. S. 66-69.

29. Циммерман Я.С., Кочурова И.А., Владимирский Е.В. Физиотерапевтическое лечение язвенной болезни. Клиническая медицина. 2003. № 7. С. 35-41.

Cimmerman Ya.S., Kochurova I.A., Vladimirskiy E.V. Fizioterapevticheskoe lechenie yazvennoy bolezni. Klinicheskaya medicina. 2003. № 7. S. 35-41.

30. Коркушко О.В. и др. Суточные ритмы вегетативной регуляции и интрагастрального pH у практически здоровых людей разного возраста. Проблемы старения и долголетия. 2008. Т. 17. № 1. С. 43-52.

Korkushko O.V. i dr. Sutochnye ritmy vegetativnoy regulyacii i intragastral'nogo pH u prakticheski zdorovykh lyudey raznogo vozrasta. Problemy stareniya i dolgoletiya. 2008. T. 17. № 1. S. 43-52.

31. Katoh K. et al. Autonomic nervous activity before and after eradication of Helicobacter pylori in patients with chronic duodenal ulcer. Aliment. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 16. Sup. 2. P. 180-186.

32. Lucini D. et al. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients insights from spectral analysis of heart rate variability. Autonomic neuroscience: basic & clinical. 2000. Vol. 84. № 3. P. 122-129.

33. Черкас А.П., Семен Х.О. Особенности параметров вариабельности ритма сердца и гистологической структуры слизистой оболочки желудка в зависимости от инфицированности Helicobacter pylori у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и здоровых волонтеров. Сучасна гастроентерологія. 2006. Т. 30. № 4. С. 44-49.

Cherkas A.P., Semen Kh.O. Osobennosti parametrov variabel'nosti ritma serdca i gistologicheskoy struktury slizistoy obolochki zheludka v zavisimosti ot inficirovannosti Helicobacter pylori u bol'nykh yazvennoy bolezn'yu dvenadcatiperstnoy kishki i zdorovykh volonterov. Suchasna gastroenterologiya. 2006. T. 30. № 4. S. 44-49.

34. Кочурова И.А., Циммерман И.С., Владимирский Е.В. Патогенетические основы применения СКЭНАР-терапии в комплексном лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Рефлексология. 2005. Т. 3. № 7. С. 43-47.

Kochurova I.A., Cimmerman I.S., Vladimirskiy E.V. Patogeneticheskie osnovy primeneniya SKENAR-terapii v kompleksnom lechenii yazvennoy bolezni dvenadcatiperstnoy kishki. Refleksologiya. 2005. T. 3. № 7. S. 43-47.

35. Ooie T. et al. H2-blocker modulates heart rate variability. Heart and vessels. 1999. Vol. 14. № 3. P. 137-142.

36. Ohtsuka K., Nishimura M., Yoshimura M. [Usefulness of heart rate variability for evaluating cardiac autonomic nervous function]. Rinsho byori. The Japanese journal of clinical pathology. 1998. Vol. 46. № 10. P. 1025-1029.

37. Минаков Э.В., Романов М.М. Анализ динамики состояния систем регуляции и клинико-морфологических показателей больных язвенной болезнью в стадии обострения. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2000. № 4. С. 23-32.

Minakov E.V., Romanov M.M. Analiz dinamiki sostoyaniya sistem regulyacii i kliniko-morfologicheskikh pokazateley bol'nykh yazvennoy bolezn'yu v stadii obostreniya. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2000. № 4. S. 23-32.

38. Кузьмина А.Ю., Курилович С.А., Гусева И.А. Вегетативное обеспечение при патологии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Вестник НГУ. 2003. Т. 1. № 1. С. 38-44.

Kuz'mina A.Yu., Kurilovich S.A., Guseva I.A. Vegetativnoe obespechenie pri patologii verkhnego otdela zheludochno-kishechnogo trakta. Vestnik NGU. 2003. T. 1. № 1. S. 38-44.

39. Белобородова Э.И. и др. Психофизиологические аспекты язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста. Клиническая медицина. 2002. № 7. С. 36-39.

Beloborodova E.I. i dr. Psikhofiziologicheskie aspekty yazvennoy bolezni dvenadcatiperstnoy kishki u lic molodogo vozrasta. Klinicheskaya medicina. 2002. № 7. S. 36-39.

40. Никула Т. Варіабельність серцевого ритму у хворих на виразкову хворобу та можливість корекції вегетативної дисфункції" адаптолом. Сучасна гастроентерологія. 2007. Т. 5. № 37. С. 89-91.

Nikula T. Variabel'nist' sercevogo ritmu u hvorikh na virazkovu khvorobu ta mozhlivist' korekcii vegetativnoi disfunkcii adaptolom. Suchasna gastroenterologiya. 2007. T. 5. № 37. S. 89-91.

41. Chu K.-M. et al. Patients with Helicobacter pylori positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics. World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11. № 23. P. 3518-3522.

42. Rew J. Non-Helicobacter pylori, Non-NSAIDs. Korean J Med. 2014. Vol. 86. P. 678-685.

43. Goenka M.K. et al. Helicobacter pylori negative, non-steroidal anti-inflammatory drug-negative peptic ulcers in India. Indian J. Gastroenterol. 2011. Vol. 30. № 1. P. 33-37.

44. Фадеенко Г.Д., Фролова-Романюк Э.Ю. Вторичные поражения желудка в практике врача-терапевта. Мистецтво Ликування. 2006. Т. 8. № 34.

Fadeenko G.D., Frolova-Romanyuk E.Yu. Vtorichnye porazheniya zheludka v praktike vracha-terapevta. Mistectvo Likuvannya. 2006. T. 8. № 34.

45. Majumdar D., Bebb J., Atherton J. Helicobacter pylori infection and peptic ulcers. Medicine (Baltimore). 2011. Vol. 39. № 3. P. 154-161.

46. McColl K.E.L. Helicobacter pylori-negative nonsteroidal anti-inflammatory drug-negative ulcer. Gastroenterol. Clin. North Am. 2009. Vol. 38. № 2. P. 353-361.

47. Решения и Резолюции 13 Съезда НОГР - НОГР 2014 [Electronic resource]. URL: http://www.nogr2013.com/%D1%80%D0%B5%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%B8-13-%D1%81%D1%8A%D0%B5%D0%B7%D0%B4%D0%B0-%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80/ (accessed: 14.07.2015).

Resheniya i Rezolyucii 13 S'ezda NOGR - NOGR 2014 [Electronic resource]. URL: http://www.nogr2013.com/%D1%80%D0%B5%D1%88%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B8-%D1%80%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D0%BB%D1%8E%D1%86%D0%B8%D0%B8-13-%D1%81%D1%8A%D0%B5%D0%B7%D0%B4%D0%B0-%D0%BD%D0%BE%D0%B3%D1%80/ (accessed: 14.07.2015).

48. Laine L., Jensen D.M. Management of patients with ulcer bleeding. Am. J. Gastroenterol. 2012. Vol. 107. P. 345-360.

49. Калинин А.В., Логинов А.Ф. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Фарматека. 2010. Т. 2. № 196. С. 38-45.

Kalinin A.V., Loginov A.F. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy. Farmateka. 2010. T. 2. № 196. S. 38-45.

50. Stein M. et al. Helicobacter pylori CagA: From Pathogenic Mechanisms to Its Use as an Anti-Cancer Vaccine. Front. Immunol. 2013. Vol. 4. P. 328.

51. Zullo A. et al. Helicobacter pylori eradication and reflux disease onset: did gastric acid get "crazy"? World J. Gastroenterol. 2013. Vol. 19. № 6. P. 786-789.

УДК: 615.03/.39:616.33-002.44:615.28

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ВИСМУТА В ТЕРАПИИ H. PYLORI-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА У ЛИЦ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЦИТОСТАТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Т.А. Гриценко, И.Л. Давыдкин, А.М. Осадчук,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Гриценко Тарас Алексеевич *– e-mail: taras876@mail.ru*

Целью исследования явилось определение эффективности применения препаратов висмута у пациентов с язвенной болезнью желудка, получающих цитостатическую терапию. Язвенная болезнь желудка у лиц, получающих полихимиотерапию, характеризуется выраженным диспепсическим синдромом, далеко зашедшими стадиями и относительно невысокой степенью хронического гастрита и обсемененности H. pylori слизистой оболочки желудка. У пациентов, получающих полихимиотерапию, определяется значительный уровень дисрегенераторных изменений в виде атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии слизистой оболочки желудка, связанных с грубыми нарушениями процессов клеточного гомеостаза, находящихся под контролем регуляторных молекул PCNA, Bcl-2, NF-kB и тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А). В подгруппе пациентов, получающих в составе схемы лечения язвенной болезни препараты висмута, реже определялись нарушения стула (p<0,05), верифицировались более низкие показатели экспрессии фактора NF-kB (p<0,05). При этом скорость заживления язвенных дефектов в подгруппе пациентов, получающих в составе терапии препараты висмута, достоверно не различалась (p>0,05) от времени рубцевания язвенных дефектов в подгруппе лиц, лечившихся без препаратов висмута.

Ключевые слова: язвенная болезнь желудка, полихимиотерапия, Bcl-2, PCNA, нейрокинин А, Nf-kB, субстанция Р, препараты висмута.

The aim of the study was to determine the efficacy of the bismuth drugs in patients with gastric ulcer, receiving cytotoxic therapy. Peptic ulcer, in patients receiving combination chemotherapy, dyspeptic syndrome is characterized by severe, advanced stage and a relatively low degree of chronic gastritis and H. pylori contamination of the gastric mucosa. In patients receiving combination chemotherapy is determined by a significant level of violation of regeneration in the form of atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia of the gastric mucosa associated with serious violations of cell homeostasis, under the control of regulatory molecules PCNA, Bcl-2, NF-kB and tachykinins (substance P, neurokinin A). In the subgroup of patients receiving regimens as part of peptic ulcer drugs bismuth less determined violations of the chair (p <0,05) were verified lower rates of expression of factor NF-kB (p<0,05). The rate of healing of ulcers in the subgroup of patients receiving the therapy as part of bismuth preparations did not differ significantly (p>0,05) occasionally scarring ulcers in the subgroup of those treated without drugs bismuth.

Key words: Peptic ulcer, chemotherapy, Bcl-2, PCNA, neurokinin A, NF-kB, substance P, bismuth preparations.

Введение

Язвенная болезнь (ЯБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний в терапевтической и гастроэнтерологической практике. Считается, что 7–10% взрослого населения Земли страдает язвенной болезнью [1]. Как правило, ЯБ ассоциируется с H. pylori, инфицированность населения которыми в России превышает 50% [1]. Существуют группы населения, заболеваемость которых ЯБ превышает среднепопуляционную. В ульцерогенезе могут участвовать различные факторы: прием лекарственных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, цитостатики) [2], туберкулез [3], хроническая обструктивная болезнь легких, цирроз печени, ишемическая болезнь сердца, анемия [4], холецистэктомия [5], сопровождающаяся дуоденогастральным рефлюксом [5]. Указанные группы пациентов, как правило, инфицированы H. pylori, роль которых в ульцерогенезе может конкурировать с прочими факторами, способствующими формированию язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Патогенез язв, связанных с воздействием нескольких патологических факторов, недостаточно изучен, что препятствует разработке эффективных схем лечения данного заболевания. Однако наличие различных повреждающих факторов в патогенезе ЯБ диктует необходимость применение в схемах лечения цитопротективных препаратов, наиболее перспективными из которых являются препараты висмута [6]. Показано, что в возникновении и обострении ЯБ особое место принадлежит нарушению функции диффузной эндокринной системы и экспрессии молекул, регулирующих процесс клеточного обновления эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка (СОЖ) (Bcl-2, Ki-67) [7]. Установлена роль PCNA, Bcl-2, NF-Kb и тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А) в патогенезе эрозивной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных, получающих полихимиотерапию (ПХТ) [8]. При этом значение указанных регуляторных молекул в патогенезе язвенной болезни у пациентов, получающих цитостатическую терапию, не известно [9]. Определение указанных аспектов ульцерогенеза позволит оптимизировать противоязвенную терапию и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования: определить эффективность применения препаратов висмута у пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ), получающих цитостатическую терапию.

Материал и методы

Всего обследованы 82 больных с ЯБЖ. Первую группу – 30 человек – составили больные с ЯБЖ. Вторую группу – 52 больных с ЯБЖ, страдающих гемобластозами, в периоде полной клинико-гематологической ремиссии заболевания и получающих поддерживающую ПХТ ($ЯБЖ_{пхт}$). В качестве контрольной группы обследованы 30 практически здоровых лиц, предъявляющих жалобы недостаточные для постановки диагноза функциональной диспепсии и с отсутствием макроскопических и микроскопических признаков хронического гастрита.

В группу пациентов с ЯБЖ включались лица, имеющие язвенный анамнез и на период настоящего обследования имеющие рецидив заболевания, инфицированные H. pylori в возрасте от 60 до 74 лет. В первой группе больных с ЯБЖ проводилась эрадикационная терапия в соответствии с Маастрихтскими соглашениями IV (2010) [10] по схеме амоксициллин в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки и омепразол 20 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней.

Во второй группе пациентов с ЯБЖ выделены две подгруппы. В первой подгруппе ($ЯБЖ_{пхт1}$) – 30 человек – проводилась эрадикационная терапия первой линии по выше приведенной схеме. Во второй подгруппе ($ЯБЖ_{пхт2}$) – 22 человека – проводилась эрадикационная терапия по схеме амоксициллин по 1000 мг 2 раза в сутки, кларитромицин по 500 мг 2 раза в сутки, омепразол 20 мг 2 раза в сутки и препараты висмута в дозе 120 мг 4 раза в сутки в течение 10 дней. При отсутствии эффекта от проведенной эрадикации у всех пациентов назначалась эрадикационная квадротерапия. При сохранении маркеров H. pylori после второй линии терапии назначалась третья схема, с учетом чувствительности H. pylori к антибиотикам. В первой группе и первой подгруппе больных с ЯБЖ, получающих ПХТ, назначался омепразол в дозе 20 мг 2 раза в сутки вплоть до констатации факта рубцевания язвенного дефекта. Во второй подгруппе проводилась терапия омепразолом в дозе 20 мг 2 раза в сутки и препаратами висмута в дозе 120 мг 4 раза в сутки вплоть до констатации факта рубцевания язвенного дефекта.

Все больные с ЯБЖ обследованы по единой программе до назначения эрадикационной терапии и после заживления язвенных дефектов и достижения элиминации H. pylori. Лица контрольной группы обследованы однократно. Всем пациентам выполнялась фиброгастродуоденоскопия, дополненная хромоэндоскопией с метиленовым синим. Диагноз ЯБ устанавливался по наличию язвенного дефекта после выполнения общего морфологического исследования. Морфологические признаки сопутствующего хронического гастрита оценивались по классификации OLGA (2008). Для определения H. pylori использовались два метода: гистологический с окраской по Романовскому-Гимзе и быстрый уреазный тест. Контроль эрадикации проводился спустя 4–6 недель после окончания приема антибиотиков и не менее чем через 2 недели после последнего употребления ИПП. В соответствии с существующими рекомендациями, при отсутствии рубцевания язв в течение 6 недель, их признавали труднорубцующимися [11]. Оценка размеров язвенных дефектов проводилась в соответствии с классификацией А.Л. Гребенева и А.А. Шептулина (1995). Степень выраженности диспепсического синдрома оценивалась по 10-балльной шкале с помощью опросника ВАШ.

Морфологические и иммуногистохимические исследования проводились в НИИ акушерства, гинекологии и репродукции им. Д.О. Отта в лаборатории патоморфологии под руководством Заслуженного деятеля наук РФ профессора И.М. Кветного. Биоптаты забирались из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка. Биопсийный материал фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине (pH 7.2), последующую обработку проводили с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020 по стандартной методике с изготовлением парафиновых блоков. Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для иммуногистохимического исследования использовали первичные антитела: Rabbit polyclonal Anti-NF-kB p65 antibody «Abcam» (разведение 1:100, время инкубации 1 час при комнатной температуре); Rabbit monoclonal Anti-Substance P antibody «Abcam» (разведение 1:50, время инкубации 1 час при комнатной температуре); Rabbit polyclonal Anti-Neurokinin A antibody «Abcam» (разведение 1:200, время инкубации 1 час при

ТАБЛИЦА 1.

Клинические симптомы у пациентов с язвенной болезнью желудка в динамике заболевания

Клинический признак	ЯБЖ, n=30 (100%)		$ЯБЖ_{пхт1}$, n=30 (100%)		$ЯБЖ_{пхт1}$, n=22 (100%)	
	О	Р	О	Р	О	Р
Боль/дискомфорт в эпигастрии	30 (100%)	4 (13,3%)*	30 (100%)	9 (30%) *, ***	22 (100%)	5 (22,7%) *
Пищеводная боль	4 (13,3%)	- (-%)*	6 (20%)	- (-%)*	4 (18,8%)	-(-%)*
Отрыжка	16 (53,3%)	9 (30%)*	19 (63,3%)	14 (46,7%) *, ***	12 (54,5%)	8 (36,4%) *
Изжога	12 (40%)	7 (23,3%)*	18 (60%) **	9 (30%)*	12 (54,5%)	5 (22,7%) *
Тошнота	10 (33,3%)	2 (6,7%)*	16 (53,3%) **	8 (26,7%) *, ***	11 (50%)	6 (27,3%) *, ***
Рвота	3 (10%)	- (-%)	7 (23,3%) **	2 (6,7%)*	4 (18,8%)	2 (9,1%)
Снижение аппетита	10 (33,3%)	2 (6,7%)*	19 (63,3%) **	8 (26,7%) *, ***	13 (59,1%)	3 (13,6%) *
Нарушение стула: запор	11 (36,7%)	9 (30%)	6 (20%) **	7 (23,3%)	5 (22,7%) **	4 (18,2%)
Понос	4 (13,3%)	2 (6,7%)	9 (30%) **	6 (20%) ***	5 (22,7%)	-(-%) *, ****
Похудание	11 (36,7%)	- (-%)*	20 (66,7%) **	5 (16,7%) *, ***	13 (59,1%)	3 (13,6%) *, ***
Оценка диспепсического синдрома по ВАШ, баллы	5,0±0,43	0,63±0,4	6,1±0,4 **	1,1±0,5 *	5,8±0,7 **	0,54±0,4 *

Примечание: *знаком «О» показаны признаки в периоде обострения ЯБЖ; знаком «Р» – в периоде ремиссии. Знаком «*» отмечены достоверные различия (p<0,05) между анализируемыми симптомами в периоде обострения и ремиссии заболевания. Знаком «**» отмечены достоверные различия (p<0,05) между соответствующими симптомами в периоде обострения ЯБЖ и $ЯБЖ_{пхт1}$. Знаком «***» отмечены достоверные различия (p<0,05) между анализируемыми симптомами в периоде ремиссии ЯБЖ и $ЯБЖ_{пхт1}$, соответственно. Знаком «****»отмечены достоверные различия (p<0,05) между анализируемыми симптомами в периоде ремиссии $ЯБЖ_{пхт1}$ и $ЯБЖ_{пхт2}$, соответственно.*

ТАБЛИЦА 2.

Морфологическая характеристика слизистой оболочки желудка у пациентов с язвенной болезнью желудка

Тип морфологических изменений	ЯБЖ n=30 (100%)	ЯБЖ n=30 (100%)	ЯБЖ$_{пхт1}$ n=30 (100%)	ЯБЖ$_{пхт1}$ n=30 (100%)	ЯБЖ$_{пхт2}$ n=22 (100%)	ЯБЖ$_{пхт2}$ n=22 (100%)
	0	Р	0	Р	0	Р
Язвенный дефект:						
мелкий	9 (30%)	- (-%)*	5 (16,7%)**	- (-%)*	6 (27,3%)	- (-%)*
средний	13 (43,3%)	-(-%)*	14 (46,7%)	- (-%)*	11 (50%)	- (-%)*
крупный	7 (23,3%)	-(-%)*	9 (30%)	- (-%)*	5 (22,7%)	- (-%)*
гигантский	1 (3,3%)	-(-%)	2 (6,7%)	- (-%)*	- (-%)	- (-%)
Стадия гастрита:						
I стадия	8 (26,7%)	8 (26,7%)	- (-%)**	- (-%)***	- (-%)**	- (-%)
II стадия	9 (30%)	9 (30%)	13 (43,3%)**	13 (43,3%)***	11 (50%)	11 (50%)
III стадия	9 (30%)	9 (30%)	14 (46,7%)**	14 (46,7%)***	9 (40,9%)	9 (40,9%)
IV стадия	4 (13,3%)	4 (13,3%)	3 (10%)	3 (10%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)
Степень гастрита:						
I степень	- (-%)	10 (33,3%)*	- (-%)	15 (50%)*,***	- (-%)**	17 (77,3%)*
II-степень	5 (16,7%)*	2 (6,7%)	20 (66,7%)**	3 (6,7%)*	15 (68,2%)**	3 (13,6%)*
III-степень	8 (26,7%)	- (-%)*	10 (33,3%)	3 (10%)*	7 (31,8%)	2 (9,1%)*
IV степень	17 (56,7%)*	-(-%)*	- (-%)**	- (-%)	- (-%)	- (-%)
Обсемененность СОЖ H. pylori:						
I степень	10 (33,3%)	- (-%)*	16 (53,3%)**	- (-%)*	13 (59,1%)	- (-%)*
II степень	18 (60%)	- (-%)*	11 (36,7%)**	- (-%)*	8 (36,4%)	- (-%)*
III степень	2 (6,7%)	- (-%)	3 (10%)	- (-%)	1 (5,5%)	- (-%)
Кишечная метаплазия:						
полная	17 (56,7%)	17 (56,7%)	23 (76,7%)**	23 (76,7%)***	14 (63,4%)	14 (63,4%)
неполная	14 (46,7%)	14 (46,7%)	19 (63,3%)**	19 (63,3%)***	12 (54,5%)	12 (54,5%)
	3 (10%)	3 (10%)	4 (13,3%)	4 (13,3%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)
Кишечная метаплазия:						
незначительная	11 (36,7%)	11 (36,7%)	12 (40%)	12 (40%)	8 (36,4%)	8 (36,4%)
умеренная	4 (13,3%)*	4 (13,3%)	8 (26,7%)**	8 (26,7%)***	5 (22,7%)	5 (22,7%)
выраженная	2 (6,7%)	2 (6,7%)	3 (10%)	3 (10%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)
Дисплазия:	14 (46,7%)	14 (46,7%)	20 (66,7%)**	20 (66,7%)***	12 (54,5%)	12 (54,5%)
I степень	10 (33,3%)	10 (33,3%)	9 (30%)	9 (30%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)
II степень	4 (13,3%)	4 (13,3%)	9 (30%)**	9 (30%)***	6 (27,3%)	6 (27,3%)
III степень	- (-%)	- (-%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)

Примечание: *знаком «0» показаны признаки в периоде обострения ЯБЖ; знаком «Р» – в периоде ремиссии. Знаком «*» отмечены достоверные различия (p<0,05) между анализируемыми показателями в периоде обострения и ремиссии заболевания. Знаком «**» отмечены достоверные различия (p<0,05) между соответствующими показателями в периоде обострения ЯБЖ и ЯБЖ$_{пхт1}$. Знаком «***» отмечены достоверные различия (p<0,05) между анализируемыми показателями в периоде ремиссии ЯБЖ и ЯБЖ$_{пхт1}$, соответственно. В группах ЯБЖ $_{пхт1}$ и ЯБЖ$_{пхт2}$ достоверных различий в анализируемых показателях не выявлялось.*

ТАБЛИЦА 3.

Иммуногистохимические показатели пациентов с язвенной болезнью желудка в динамике заболевания

Показатель		Практически здоровые, n=30	ЯБЖ, n=30	ЯБЖ$_{пхт1}$, n=30	ЯБЖ$_{пхт2}$, n=22
PCNA	О.Р.	0,31±0,01	0,17±0,01* 0,2±0,01**	0,13±0,01 *** 0,18±0,03**	0,14±0,01 **** 0,19±0,01**
	%	4,8±0,13	19,6±0,57* 10,7±0,27**	14,7±0,42 *** 10,3±0,3**	14,1±0,72 **** 10,7±0,6**
Bcl-2	О.Р.	0	0,09±0,005* 0,09±0,004	0,09±0,004 0,09±0,005	0,1±0,01 0,1±0,01
	%	0	5,4±0,32 * 2,53±0,1 **	8,8±0,21 *** 3,31±0,09 **,****	8,34±0,47 **** 3,51±0,2 **
Нейрокинин А	О.Р.	0,12±0,01	0,19±0,01* 0,1±0,004**	0,2±0,01 0,1±0,005**	0,21±0,01* 0,1±0,01
	%	21,6±0,56	16,8±0,43* 19,5±0,47 **	14,73±0,41 ** 17,8±0,41 **,****	14,56±0,89 **** 18,17±0,97 **
Субстанция Р	О.Р.	0	0,23±0,02* 0,07±0,005**	0,2±0,01 0,06±0,005**	0,19±0,01 0,07±0,007**
	%	0	3,36±0,10* 0,98±0,08**	2,6±0,1*** 0,78±0,05**	2,63±0,17 0,92±0,09**
Фактор NF-kB	О.Р.	0,22±0,01	0,11±0,01* 0,12±0,006	0,13±0,01 *** 0,14±0,01 ****	0,14±0,01 0,12±0,01 **,*****
	%	0,51±0,01	4,51±0,13* 1,97±0,05 **	6,6±0,2 **** 2,81±0,1 **,****	6,73±0,4 2,07±0,13 **,*****

Примечание: *знаком «*» показаны достоверные различия (p<0,05) между группой практически здоровых и пациентами с ЯБЖ; знаком «**» показаны достоверные различия (p<0,05) между периодом, предшествующим назначению лечения и после достижения ремиссии заболевания и элиминации H. pylori; знаком «***» показаны достоверные различия (p<0,05) между группами пациентов с ЯБЖ и ЯБЖ$_{пхт1}$ в фазе обострения заболевания; знаком «****» показаны достоверные различия (p<0,05) между группам пациентов с ЯБЖ и ЯБЖ$_{пхт1}$ в фазе ремиссии заболевания; знаком «*****» показаны достоверные различия (p<0,05) между группам пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ и ЯБЖ$_{пхт2}$ в фазе ремиссии заболевания.*

комнатной температуре); Monoclonal Mouse Anti-Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) «DACO» (разведение 1:200, время инкубации 30 минут при комнатной температуре); Monoclonal Mouse Anti-Human BCL2 Oncoprotein «DACO» (разведение 1:100, время инкубации 1 час при комнатной температуре).

В качестве негативного контроля производилась иммуногистохимическая реакция без использования первичных антител. Специфичность антител подтверждали в контрольных экспериментах.

Исследования проводились на депарафинизированных и дегидратированных срезах с использованием авидин-биотинового иммунопероксидазного метода. Температурная демаскировка антигенов проводилась с использованием 0,01М цитратного буфера pH=6,0 под давлением. С целью блокады эндогенной пероксидазы стекла помещали в 3% раствор перекиси водорода на 10 минут. Для промывки использовался трис-NaCl-буфер pH 7,6. В качестве вторичных антител использовали антитела конъюгированные с полимером, маркированным пероксидазой (универсальный набор DAKO EnVision™ + System). Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса DAB+ и субстратного буфера.

Оценка результатов иммуногистохимического окрашивания проводилась с помощью морфометрического исследования с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «Videotest Morphology 5.2». В каждом случае анализировали пять полей зрения при увеличении 200х и 400х.

Осуществлялось измерение двух параметров – оптической плотности и площади экспрессии. Оптическая плотность

выражалась в условных единицах (у.е.). Площадь экспрессии рассчитывалась как отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, выраженной в процентах. ФГДС, морфологические и иммуногистохимические исследования выполнялись перед началом лечения и далее после достижения клинико-эндоскопической ремиссии заболевания.

Обработка данных. Обработка полученных данных производилась в программе Microsoft Excel 5,0 for Windows и SPSS 21.0 for Windows операционной системы Windows 2010. Определялись средние значения, стандартное отклонение, ошибка средней арифметической. Нормальность распределения исследуемых показателей определялась по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В большинстве случаев выявлено близкое к нормальному распределение признаков исследуемых показателей. При сравнении средних показателей между исследуемыми группами применяли t-критерий Стьюдента. Результаты считались статистически значимыми при $p<0,05$. Для наибольшей объективности оценки результатов мы проводили динамическое сравнение показателей первой группы больных и первой подгруппы второй группы, так как они были равных размеров. Также мы провели сравнения показателей двух подгрупп больных в динамике: при обострении и ремиссии ЯБЖ. Соответственно, больных с ЯБЖ$_{пхт1}$ и с ЯБЖ$_{пхт2}$.

Результаты исследования

Анализ проведенных исследований свидетельствовал о схожести клинических проявлений ЯБЖ у пациентов, получающих ПХТ (ЯБЖ$_{пхт1}$), и у больных с изолированным течением ЯБЖ. Тем не менее, пациенты с ЯБЖ, получающие ПХТ, достоверно чаще ($p<0,05$) предъявляли жалобы на изжогу, тошноту, рвоту, снижение аппетита, похудание, нарушение стула. У пациентов, получающих ПХТ, достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировался диарейный синдром и реже – запор ($p<0,05$). При этом суммарный уровень диспепсического синдрома по шкале ВАШ у пациентов, страдающих ЯБЖ$_{пхт1}$, был достоверно выше ($p<0,05$) по сравнению с больными с ЯБЖ. Следует отметить, что у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ редуцирование клинической симптоматики происходило значительно медленнее (таблица 1). При этом у 13 (43,3%) пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ определялись труднорубцующиеся язвы, тогда как в группе больных с ЯБЖ – лишь у 4 (13,3%) пациентов. В подгруппе с ЯБЖ$_{пхт2}$ у 6 (27,3%) лиц определялись труднорубцующиеся язвы, что достоверно не различалось ($p<0,05$) от встречаемости труднорубцующихся язв в подгруппе ЯБЖ$_{пхт1}$.

В периоде ремиссии ЯБЖ в группе пациентов, получающих ПХТ (ЯБЖ$_{пхт1}$), достоверно чаще ($p<0,05$) определялись дискомфорт в эпигастральной области, отрыжка, изжога, тошнота, снижение аппетита, диарейный синдром и жалобы на похудание, что объяснялось побочными действиями назначаемых препаратов. Суммарный уровень диспепсического синдрома у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ значимо отличался ($p<0,05$) от такового при ЯБЖ (таблица 1). Сравнения клинических признаков заболевания в подгруппах пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ и ЯБЖ$_{пхт2}$ не выявляло статистически значимых различий ($p>0,05$). При достижении ремиссии в группе пациентов с ЯБЖ$_{пхт2}$ достоверно реже ($p<0,05$) определялось нарушение стула в виде диарейного синдрома.

При эндоскопическом исследовании у 9 (30%) пациентов с ЯБЖ определялись небольшие язвенные дефекты, у 13 (43,3%) – средние, у 7 (23,3%) – крупные и у 1 (3,3%) – гигантские. При этом средний размер язвенного дефекта составил 15,6±0,28 мм. Мелкие язвы определялись у 5 (16,7%) пациентов с ЯБЖпхт, средние – у 14 (46,7%), крупные – у 9 (30%) и у 2 (6,7%) - гигантские. Средний размер язвенного дефекта у пациентов, страдающих ЯБЖ$_{пхт1,}$ составил 18,3±0,29 мм, что достоверно не различалось ($p<0,05$) с размерами язв у пациентов, не получающих ПХТ.

При морфологическом исследовании СОЖ у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ достоверно чаще ($p<0,05$) выявлялись атрофические изменения тела желудка, при этом степень выраженности воспалительных изменений была достоверно ниже ($p<0,05$). Так, у пациентов с ЯБЖ$_{пхт}$ чаще ($p<0,05$) верифицировались II и III стадии хронического гастрита, тогда как I стадия регистрировалась реже ($p<0,05$). У больных с ЯБЖ$_{пхт}$ достоверно чаще ($p<0,05$) определялась II степень хронического гастрита и достоверно реже ($p<0,05$) – IV степень. Также у пациентов с ЯБЖ$_{пхт}$ чаще ($p<0,05$) верифицировалась I степень обсемененности H. pylori и достоверно чаще ($p<0,05$) – II степень. В периоде ремиссии ЯБЖ частота определения дисрегенераторных нарушений СОЖ (атрофия, кишечная метаплазия, дисплазия) в группах больных с ЯБЖ$_{пхт1}$ и ЯБЖ не различалась ($p>0,05$) от таковых в периоде обострения заболевания (таблица 2). При сравнении эндоскопических и морфологических признаков заболевания в подгруппах пациентов в фазе обострения и ремиссии ЯБЖ$_{пхт1}$ и ЯБЖ$_{пхт2}$ достоверных различий не наблюдалось ($p>0,05$).

У пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ определялись достоверно более низкие ($p<0,05$) показатели экспрессии PCNA, субстанции P и нейрокинина A и достоверно более высокие ($p<0,05$) показатели экспрессии Bcl-2 и фактора Nf-kB по сравнению с группой больных с ЯБЖ (рис. 1,2). В периоде ремиссии ЯБ у больных обеих групп все анализируемые иммуногистохимические показатели имели тенденцию к нормализации. Тем не менее, их значения во всех случаях достоверно отличалось от таковых у практически здоровых лиц (таблица 3). При сопоставлении результатов иммуногистохимических исследований в подгруппах ЯБЖ$_{пхт1}$ и ЯБЖ$_{пхт2}$ достоверных различий не выявлялось ($p>0,05$) ни по одному из признаков. При констатации ремиссии у пациентов с ЯБЖ$_{пхт2}$ определялись достоверно более низкие показатели экспрессии фактора NF-kB по сравнению с таковыми у больных в подгруппе ЯБЖ$_{пхт1}$. Остальные исследуемые иммуногистохимические показатели в фазе ремиссии ЯБЖ у лиц, получающих в составе терапии препараты висмута, и у больных, у которых в составе схемы лечения препараты висмута не включались, статистически не различались ($p>0,05$).

Обсуждение

Наши данные свидетельствуют о более выраженном диспепсическом синдроме у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$, что объяснялось способностью ПХТ оказывать эметогенный эффект. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у всех пациентов с ЯБЖ пожилого возраста развитие заболевания патогенетически связано с предшествующим H. pylori-ассоциированным атрофическим гастритом. Следует отметить, что у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ верифицируется более глубокая стадия ($p<0,05$) и более низкая степень ($p<0,05$) хронического гастрита на фоне меньшей степени обсемененности ($p<0,05$) СОЖ H. pylori. Это свидетельствует о том, что в основе

РИС. 1.
Язва желудка. Экспрессия нейрокинина А. Иммуногистохимический метод. Увеличение х400.

РИС. 2.
Язва желудка экспрессия NF-Kb. Иммуногистохимический метод. Увеличение х 400.

прогрессирования хронического гастрита у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ лежит не только воспалительный процесс, связанный с действием H. pylori-инфекции, но и цитостатический эффект химиотерапии, нарушающей процессы клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ. Эту точку зрения подтверждает обнаружение более низких значений (p<0,05) пролиферативного потенциала эпителиоцитов СОЖ, связанного с экспрессией молекулы PCNA у больных, страдающих ЯБЖ$_{пхт1}$; более высокие (p<0,05) показатели экспрессии Bcl-2 и NF-kB, свидетельствующих о высокой степени дисрегенераторных изменений СОЖ и относительно низких показателей экспрессии тахикининов (p<0,05), объясняющих меньшую степень выраженности воспалительной реакции у таких пациентов. Большая степень нарушений экспрессии исследуемой группы регуляторных молекул у пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ сопровождается частым (p<0,05) обнаружением далеко зашедших стадий хронического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии эпителия СОЖ, замедленной эволюцией клинико-эндоскопической картины ЯБЖ$_{пхт1,}$ частым (p<0,05) возникновением труднорубцующихся язв. Выявленные нарушения процессов клеточного обновления способны затруднить восстановление СОЖ даже после достижения элиминации H. pylori [12]. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что у всех пациентов с ЯБ после заживления язвенных дефектов и достижения элиминации H. pylori анализируемые иммуногистохимические показатели остаются в значительной степени измененными. При этом экспрессия тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А) может поддерживать существование описанного в литературе так называемого «эксхеликобактерного гастрита», способного к длительной персистенции, а нарушенная экспрессия Bcl-2, PCNA, NF-kB – прогрессирование хронического гастрита, даже в отсутствии H. pylori [13, 14]. В подгруппе пациентов с ЯБЖ$_{пхт2}$, в схему лечения которых включались препараты висмута, достоверно реже встречалось нарушение стула в виде диарейного синдрома (p<0,05), что объяснялось способностью данной группы препаратов адсорбировать бактериальные токсины, подавлять рост патологической микрофлоры и снижать продукцию провоспалительных простагландинов, усиливающих перистальтику кишечника [15]. У больных, принимающих в схеме терапии препараты висмута, определялись достоверно более низкие (p<0,05) показатели экспрессии фактора NF-kB, что свидетельствует о положительном влиянии данной группы препаратов на процесс клеточного гомеостаза СОЖ. При этом достоверных различий в эволюции эндоскопических и морфологических проявлений ЯБЖ в различных подгруппах пациентов с ЯБЖ, получающих ПХТ, получено не было (p>0,05).

Заключение

ЯБЖ у лиц, получающих ПХТ, характеризуется выраженным диспепсическим синдромом, далеко зашедшими стадиями и относительно невысокой степенью хронического гастрита и обсемененности H. pylori СОЖ в соответствии с классификацией OLGA (2008). У пациентов с ЯБЖ$_{пхт1}$ определяется значительный уровень дисрегенераторных изменений в виде атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии СОЖ, связанных с грубыми нарушениями процессов клеточного гомеостаза эпителиоцитов СОЖ, находящихся под контролем регуляторных молекул PCNA, Bcl-2, NF-kB и тахикининов (субстанция Р, нейрокинин А). В подгруппе пациентов, получающих в составе схемы лечения ЯБЖ препараты висмута, реже определялись нарушения стула (p<0,05), верифицировались более низкие показатели экспрессии фактора NF-kB (p<0,05). Относительно низкие показатели экспрессии NF-kB в подгруппе лиц, лечившихся препаратами висмута, свидетельствуют о большей степени восстановления клеточного гомеостаза эпителиальных клеток СОЖ. При этом скорость заживления язвенных дефектов в подгруппе пациентов, получающих в составе терапии препараты висмута, достоверно не различалась (p>0,05) от времени рубцевания язвенных дефектов в подгруппе лиц, лечившихся без препаратов висмута.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шептулин А.А. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание /под. ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной, М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011. С. 113-126.

Sheptulin A.A. Yazvennaya bolezn' zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki. Gastroenterologiya. Nacional'noe rukovodstvo: kratkoe izdanie /pod. red. V.T. Ivashkina, T.L. Lapinoy, M.: GEOTAR-Media. 2011. S. 113-126.

2. Логинов А.Ф., Илларионова Ю.В., Алдиярова М.А. Пантопразол (Контролок) в профилактике и лечении изъязвлений верхних отделов желудочно-кишечного тракта, обусловленных приемом ульцерогенных медикаментов. Фарматека. 2011. № 12 (225). С. 30-37.

Loginov A.F., Illarionova Yu.V., Aldiyarova M.A. Pantoprazol (Kontrolok) v profilaktike i lechenii iz'yazvleniy verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta, obuslovlennykh priemom ul'cerogennykh medikamentov. Farmateka. 2011. № 12 (225). S. 30-37.

3. Скворцова Е.С., Осадчук А.М., Бородулина Е.А. Особенности течения инфильтративного туберкулеза легких у ВИЧ-инфицированных больных, страдающих HP-ассоциированной и HP-негативной язвенной болезнью. Медицинский Альманах. Май. 2013. № 2 (26). С. 90-93.

Skvorcova E.S., Osadchuk A.M., Borodulina E.A. Osobennosti techeniya infil'trativnogo tuberkulyoza legkikh u VICh-inficirovannykh bol'nykh, stradayuschikh HP-associirovannoy i HP-negativnoy yazvennoy bolezn'yu. Medicinskiy Al'manakh. May. 2013. № 2 (26). S. 90-93.

4. Калинин А.В., Логинов А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы. Фарматека. 2010. № 2. С. 38-45.

Kalinin A.V., Loginov A.V. Simptomaticheskie gastroduodenal'nye yazvy. Farmateka. 2010. № 2. S. 38-45.

5. Федоров В.Э., Козлова И.В., Граушкина Е.В. Состояние пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки после холецистэктомии. Медицинский Альманах. 2010. № 1 (10). С. 140-142.

Fedorov V.E., Kozlova I.V., Graushkina E.V. Sostoyanie pischevoda, zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki posle kholecistektomii. Medicinskiy Al'manakh. 2010. № 1 (10). S. 140-142.

6. Яковенко А.В., Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. и др. Цитопротекторы в терапии заболеваний желудка. Оптимальный подход к выбору препарата. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2006. № 2. С. 56-59.

Yakovenko A.V., Grigor'ev P.Ya., Yakovenko E.P. i dr. Citoprotektory v terapii zabolevaniy zheludka. Optimal'nyy podkhod k vyboru preparata. Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2006. № 2. S. 56-59.

7. Комаров Ф.И., Осадчук А.М., Осадчук М.А., Коган Н.Ю., Кветной И.М. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. Клиническая медицина. 2007. Т. 85. № 10. С. 48-52.

Komarov F.I., Osadchuk A.M., Osadchuk M.A., Kogan N.Yu., Kvetnoy I.M. Osobennosti apoptoznoy aktivnosti i expressii regulyatornykh molekul (Ki-67, Bcl-2) epiteliocitov slizistoy obolochki zheludka v realizacii kaskada Korrea. Klinicheskaya medicina. 2007. T. 85. № 10. S. 48-52.

8. Гриценко Т.А., Давыдкин И.Л., Осадчук А.М., Косталанова Ю.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов, получающих полихимиотерапию: клинические, эндоскопические, морфологические и иммуногистохимические особенности. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015. № 2 (114). С. 17-23.

Gricenko T.A., Davydkin I.L., Osadchuk A.M., Kostalanova Yu.V. Gastroezofageal'naya reflyuksnaya bolezn' u pacientov, poluchayuschikh polikhimioterapiyu: klinicheskie, endoskopicheskie, morfologicheskie i immunogistokhimicheskie osobennosti. Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015. № 2 (114). S. 17-23.

9. Ребров А.П., Кашкина Е.И., Антонян А.А., Лякишева Р.В. НПВП-индуцированные гастродуоденальные кровотечения: риск развития и тактика ведения больных. Научно-практическая ревматология. 2008. № 2. С. 13-15.

Rebrov A.P., Kashkina E.I., Antonyan A.A., Lyakisheva R.V. NPVP-inducirovannye gastroduodenal'nye krovotecheniya: risk razvitiya i taktika vedeniya bol'nykh. Nauchno-prakticheskaka revmatologika. 2008. № 2. S. 13-15.

10. Malfertheiner P., Megraud F., O' Morain C.A. et al. European Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV. Florence Concensus Report. Gut. 2012. Vol.61(5). P.646-664.

11. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Бурагина Т.А. Факторы риска развития и лечение труднорубцующихся язв желудка и 12-перстной кишки. Фарматека. 2010. № 15. С. 39-43.

Maev I.V., Kazyulin A.N., Dicheva D.T., Buragina T.A. Faktory riska razvitiya i lechenie trudnorubcuyuschikhsya yazv zheludka i 12-perstnoy kishki. Farmateka. 2010. № 15. S. 39-43.

12. Козлова И.В., Сущенко М.А. Эффективность метадоксила в лечении патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни печени. Фарматека. 2010. № 15. С. 81-86.

Kozlova I.V., Suschenko M.A. Effektivnost' metadoksila v lechenii patologii gastroduodenal'noy zony pri alkogol'noy bolezni pecheni. Farmateka. 2010. № 15. S. 81-86.

13. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Эксхеликобактерный гастрит: неологизм или клиническая реальность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2004. № 5. С. 55-60.

Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Exkhelikobakterniy gastrit: neologizm ili klinicheskaya real'nost'. Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2004. № 5. S. 55-60.

14. Ливзан М.А., Кононов А.В., Мозговой С.И. Постэрадикационный период хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией Helicobacter pylori. Consilium medicum. 2008. № 8. С. 15-20.

Livzan M.A., Kononov A.V., Mozgovoy S.I. Posteradikacionniy period khronicheskogo gastrita, associirovannogo s infekciey Helicobacter pylori. Consilium medicum. 2008. № 8. S. 15-20.

15. DuPont H.L. Travelers' diarrhea: antimicrobial therapy and chemoprevention. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2005. Vol. 2 (4). P. 191-198.

УДК: 616.33-008.877-002-018.73-002.27

ИЗМЕНЕНИЯ ПРИСТЕНОЧНОЙ МИКРОБИОТЫ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НА ФОНЕ АКТИВНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Л.В. Матвеева, Р.Х. Капкаева, Л.М. Мосина, В.М. Курусин,
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, г. Саранск

Матвеева Любовь Васильевна *– e-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru*

Повреждению желудка может способствовать дисбаланс нормомикробиоценоза с развитием воспаления, нарушением трофики тканей и нейроиммунной регуляции. Цель работы: изучить изменения пристеночной микробиоты желудка на фоне активного воспалительного процесса и оценить их зависимость от стадии атрофии. У обследованных 122 больных хроническим гастритом II–IV степени при сравнении со здоровыми лицами и между собой бактериологическим методом определены дисбиотические изменения желудка, прогрессирующие с нарастанием атрофического процесса, в виде увеличения колонизации кокковыми и палочковидными бактериями, грибами рода Candida.

Ключевые слова: микробиота желудка, Helicobacter pylori, грибы рода Candida, дисбиоз, атрофический гастрит, воспаление.

Damage to the stomach may contribute to an imbalance normomikrobiotsenoza with the development of inflammation, a violation of the trophic tissue and neuroimmune regulation. Purpose – to study changes in parietal gastric microbiota on the background of an active inflammatory process and evaluate their dependence on the stage of atrophy. We studied 122 patients with chronic gastritis II–IV degree when compared with healthy individuals, and between themselves bacteriological method defined disbiotic change stomach, progressive with the increase atrophic process, in the form of increased colonization coccoid and rod-shaped bacteria, fungi genus Candida.

Key words: gastric microbiota, Helicobacter pylori, fungi of the genus Candida, dysbiosis, atrophic gastritis, an inflammation.

Введение

Желудок здорового человека колонизирован относительно небольшим количеством микроорганизмов [1, 2]. К повреждению желудка с развитием воспалительного, атрофического процессов может приводить множество факторов, в том числе персистенция в организме человека некоторых микроорганизмов, способных нарушать баланс нормомикробиоценоза, поддерживать хроническое воспаление, нарушать трофику тканей и нейроиммунную регуляцию.

Согласно иностранным источникам, наиболее распространенными в неизмененном желудке являются стрептококки, микрококки, вейлонеллы, актиномицеты, фузобактерии, нейссерии и др. [3–5]. Присутствуя в желудке, Helicobacter pylori (H. pylori) доминирует в микробиоте, составляя до 94% от общей численности [5].

По данным ряда авторов [1, 6, 7], при обострении хронического гастрита в биоптате слизистой оболочки желудка (СОЖ) преобладают стрептококки (Streptococcus pyogenes), стафилококки, грибы рода Candida, H. pylori, Escherichia coli (E. coli).

Ранее выявлено [2] на фоне избыточного роста мукозной микробиоты СОЖ снижение частоты встречаемости H. pylori в период обострения хронического неатрофического гастрита. Уменьшение количественного уровня хеликобактерий в биоценозе может быть обусловлено изменением среды обитания вследствие поражения СОЖ, а также антагонистическим влиянием размножающихся условно патогенных микроорганизмов [2, 8].

Имеются данные об уменьшении количества H. pylori при атрофии СОЖ и увеличении разнообразия желудочной микробиоты на фоне повышения pH с нарастанием численности Prevotella spp., Rothia spp. и Streptococcus mitis [4, 9]. Существует указание на наличие прямой связи между выраженностью дисбиотических изменений в желудке и степенью обсемененности H. pylori [10].

Цель работы: изучить изменения пристеночной микробиоты желудка на фоне активного воспалительного процесса и оценить их зависимость от стадии атрофии.

Материал и методы

Обследование проводилось на базе Мордовской республиканской клинической больницы, микробиологической лаборатории Республиканской клинической больницы № 4 Саранска.

В контрольную группу по принципу случайной выборки вошли 40 здоровых добровольцев (52,5% мужчин, 47,5% женщин, средний возраст – 38,95±8,02 года), не имеющих на момент обследования признаков обострения гастропатологии.

Больные хроническим гастритом II–IV степени (55,7% мужчин, 44,3% женщин, средний возраст – 43,9±7,5 года) были разделены на группы в зависимости от стадии атрофии, определенной морфологически. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю – 40 больных очагово-атрофическим (I–II ст.) гастритом, в 3-ю – 40 пациентов с распространенным атрофическим (III–IV ст.) гастритом.

При ЭГДС проводили забор гастобиоптатов с пристеночной слизью с последующими микроскопическим, микробиологическим, гистологическим исследованиями.

Наличие и выраженность обсеменения СОЖ H. pylori определяли при микроскопии мазка-отпечатка гастобиоптата, окрашенного по Романовскому-Гимзе.

У обследуемых лиц микробиоту СОЖ исследовали путем посева разведения материала на питательные среды (кровяной, желточно-солевой, геликобактерный агар, среды Эндо, Сабуро и др.) и идентификации по стандартным методикам. Количество микроорганизмов определяли путем подсчета колониеобразующих единиц в 1 г (lg КОЕ/г) с учетом количества посевного материала и разведения.

При статистической обработке результатов расчитывали среднюю арифметическую величину (M), ошибку средней арифметической (m), критерий Стьюдента, степень вероятности различий в группах (p). Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При посеве гастробиоптатов с пристеночной слизью на питательные среды в контрольной группе наиболее часто определялись Staphylococcus epidermidis (в 60%), Streptococcus spp. (в 50%), Lactobacillus spp. (в 47,5%), Bifidobacterium spp. (в 45%), H. pylori (в 40% случаев), Escherichia coli (в 40%). Реже высевались микроорганизмы Corynebacterium spp. (в 22,5%), Candida spp. (в 20%), Micrococcus spp. (в 17,5%). Наименьшая частота высеваемости определялась у Actinomyces spp., Neisseria spp. – в 5% случаев, Staphylococcus aureus – в 2,5% случаев.

В 1-й группе при сравнении со здоровыми лицами отмечалось увеличение колонизации СОЖ микроорганизмами (рис. 1). Аналогично контрольной группе наиболее часто

РИС. 1.
Частота высеваемости (в %) микроорганизмов из гастробиоптатов больных хроническим гастритом.

РИС. 2.
Изменения количества микроорганизмов (в %) в гастробиоптатах больных хроническим гастритом.
Примечание: *средние значения контрольной группы приняты за 100%; * – статистически значимые изменения при сравнении с контрольной группой.*

определялись Staphylococcus epidermidis (в 92,9%) и Streptococcus spp. (в 71,4%). На 3-е и 4-е место переместились H. pylori (в 64,3% случаев) и Escherichia coli (в 54,8%). Частота высеваемости Candida spp. увеличилась до 35,7% (прирост составил 15,7%) на фоне снижения высеваемости Lactobacillus spp. (-11,8%) и Bifidobacterium spp. (-16,4%). Частота встречаемости Micrococcus spp. возросла до 23,8% (+6,3%), Staphylococcus aureus – до 19% (+16,5%), Actinomyces spp. и Neisseria spp. – до 14,3% (+9,3%), Corynebacterium spp. снизилась до 14,3% (-8,2%).

Во 2-й группе превалировала встречаемость Staphylococcus epidermidis (в 87,5%), Streptococcus spp. (в 80%), H. pylori (в 60,0% случаев), Escherichia coli (в 52,5%). Частота высеваемости Candida spp. увеличилась до 42,5% (прирост составил относительно контрольной группы – 22,5%, 1-й группы – 6,8%) на фоне снижения высеваемости Lactobacillus spp. (до 32,5%) и Bifidobacterium spp. (до 25%). Встречаемость Staphylococcus aureus (27,5%) возросла относительно контрольной группы на 25%, относительно 1-й группы – на 8,5%. Частота высеваемости Micrococcus spp. снизилась до 20%, Actinomyces spp., Neisseria spp., Corynebacterium spp. – до 12,5%.

В 3-й группе на 1-е место по частоте высеваемости переместились Streptococcus spp. (в 92,5%), на 2-е – Staphylococcus epidermidis (в 82,5%), на 3-м остался H. pylori (в 57,5% случаев). Встречаемость Candida spp. увеличилась до 50% (прирост составил относительно контрольной группы – 30%, 1-й группы – 14,3%, 2-й группы – 7,5%). Частота высеваемости Escherichia coli снизилась до 42,5%, Lactobacillus spp. – до 32,5%, Bifidobacterium spp. – до 17,5%, Micrococcus spp., Actinomyces spp., Neisseria spp., Corynebacterium spp. – до 10%. Встречаемость Staphylococcus aureus (32,5%) возросла относительно контрольной группы на 30%, 1-й группы – на 13,5%, 2-й группы – на 5%.

У клинически здоровых лиц наибольшие количества определялись у Escherichia coli (3,87 lg КОЕ/г), Lactobacillus spp. (3,71 lg КОЕ/г), Streptococcus spp. (3,68 lg КОЕ/г), H. pylori (3,65 lg КОЕ/г), Corynebacterium spp. (3,41 lg КОЕ/г), Staphylococcus epidermidis (3,27 lg КОЕ/г). В меньших количествах высевались Candida spp. (2,89 lg КОЕ/г), Bifidobacterium spp. (2,80 lg КОЕ/г), Neisseria spp. (2,78 lg КОЕ/г). Наименьшие количества определялись у Micrococcus spp. (2,45 lg КОЕ/г), Actinomyces spp. (2,39 lg КОЕ/г), Staphylococcus aureus (2,3 lg КОЕ/г). Высеваемость H. pylori в достаточно большом количестве у 40,0% здоровых лиц свидетельствует о представительстве его в нормомикробиоценозе желудка. Признаки дисбиоза гастродуоденальной зоны (ГДЗ) не наблюдались.

В 1-й группе при сравнении со здоровыми лицами отмечалось увеличение количества высеваемых микроорганизмов (рис. 2). Наибольшие количества в среднем по группе определились у Staphylococcus epidermidis (3,32±0,37 lg КОЕ/г), H. pylori (2,86±0,30 lg КОЕ/г) и Streptococcus spp. (2,76±0,38 lg КОЕ/г), что было больше значений контрольной группы на 69,4% ($p<0,01$), 95,9% ($p<0,001$), 50,0% ($p<0,05$) соответственно. В меньших количествах высевались Escherichia coli (1,87±0,22 lg КОЕ/г) и Candida spp. (1,19±0,15 lg КОЕ/г), превышая значения здоровых лиц на 19,9% ($p>0,05$) и 101,7% ($p<0,001$). Количество Lactobacillus spp. (1,21±0,14 lg КОЕ/г) было меньше данных контрольной группы на 27,5% ($p<0,05$), Bifidobacterium spp. (0,76±0,12 lg КОЕ/г) – на 39,7% ($p<0,05$), Corynebacterium spp. (0,55±0,07 lg КОЕ/г) – на 3,5% ($p>0,05$). Micrococcus spp. высевались в количестве (0,69±0,07 lg КОЕ/г), превышающем значения здоровых лиц на 50% ($p<0,01$), Staphylococcus aureus (0,50±0,08 lg КОЕ/г) – в 8,3 раза ($p<0,001$), Neisseria spp. (0,45±0,06 lg КОЕ/г) – в 3,2 раза ($p<0,001$) Actinomyces spp. (0,42±0,07 lg КОЕ/г) – в 3,5 раза ($p<0,001$). При комплексной оценке популяционного уровня микрорганизмов I степень дисбактериоза ГДЗ установлена у 26,2% больных, II степень – у 14,3% больных с обострением неатрофического гастрита.

Во 2-й группе наибольшие количества в среднем по группе определились у Staphylococcus epidermidis (3,44±0,41 lg КОЕ/г), Streptococcus spp. (3,26±0,40 lg КОЕ/г), H. pylori (2,99±0,32 lg КОЕ/г), что было больше значений контрольной группы на 75,5% ($p<0,01$), 77,2% ($p<0,01$), 104,8% ($p<0,001$) соответственно. Как и в 1-й группе, в меньших количествах высевались Escherichia coli (1,72±0,20 lg КОЕ/г) и Candida spp. (1,51±0,18 lg КОЕ/г), превышая значения здоровых лиц на 10,3% ($p>0,05$) и 155,9% ($p<0,001$). Количество Lactobacillus spp. (1,03±0,11 lg КОЕ/г) было меньше данных контрольной группы на 38,3% ($p<0,01$), Bifidobacterium spp. (0,57±0,09 lg КОЕ/г) – на 49,4% ($p<0,01$), Corynebacterium spp. (0,49±0,06 lg КОЕ/г) – на 14% ($p>0,05$). Staphylococcus aureus высевались в количестве (0,84±0,12 lg КОЕ/г), превышающем значения здоровых лиц в 14 раз ($p<0,001$), 1-й группы – на 68% ($p<0,05$). Количество Micrococcus spp. (0,61±0,05 lg КОЕ/г) было больше значений контрольной группы на 32,6% ($p<0,05$), Neisseria spp. (0,42±0,06 lg КОЕ/г) – в 3 раза ($p<0,001$) Actinomyces spp. (0,38±0,06 lg КОЕ/г) – в 3,2 раза ($p<0,001$). В итоге I степень дисбактериоза ГДЗ установлена у 45% больных, II степень – у 15% больных с обострением очагово-атрофического гастрита.

При распространенном атрофическом гастрите наибольшее количество в среднем по группе определилось у Streptococcus spp. (4,09±0,36 lg КОЕ/г), что было больше значений контрольной и 1-й групп на 122,3% ($p<0,001$) и 25,5% ($p<0,05$). Staphylococcus epidermidis (3,58±0,40 lg КОЕ/г) и H. pylori (2,84±0,28 lg КОЕ/г) высевались в количествах, превышающих значения здоровых лиц на 82,7% ($p<0,001$) и 94,5% ($p<0,001$). Количество Escherichia coli, увеличенное в 1-й и 2-й группах, с прогрессированием атрофического процесса уменьшалось, достигнув уровня 1,28±0,12 lg КОЕ/г, что было меньше данных контрольной и 1-й групп на 17,9% ($p>0,05$) и 31,6% ($p<0,05$). Противоположная динамика отмечалась при культивировании Candida spp., их количество в 3-й группе (1,99±0,16 lg КОЕ/г) превышало значения здоровых лиц, больных неатрофическим и очагово-атрофическим гастритом, на 237,3% ($p<0,001$), 67,2% ($p<0,01$) и 31,8% ($p<0,05$). Staphylococcus aureus высевались в количестве (1,08±0,15 lg КОЕ/г), превышающем значения здоровых лиц в 18 раз ($p<0,001$), 1-й группы – на 116,0% ($p<0,001$), 2-й группы – на 28,6% ($p>0,05$). Количество Lactobacillus spp. (0,94±0,09 lg КОЕ/г) было меньше данных контрольной группы на 43,7% ($p<0,001$), Corynebacterium spp. (0,40±0,05 lg КОЕ/г) – на 29,8% ($p\leq0,05$), Micrococcus spp. (0,33±0,04 lg КОЕ/г) – на 28,3% ($p<0,05$). Bifidobacterium spp. высевались в количестве (0,34±0,05 lg КОЕ/г), меньшем, чем в

контрольной, 1-й и 2-й группах, – на 73% (p<0,001), 55,3% (p<0,01) и 40,4% (p<0,05) соответственно. Количественный уровень Neisseria spp. (0,36±0,05 lg КОЕ/г) и Actinomyces spp. (0,35±0,05 lg КОЕ/г) превышал значения здоровых лиц в 2,6 и 2,9 раза (p<0,001). При комплексной оценке популяционного уровня микроорганизмов I степень дисбактериоза ГДЗ установлена у 57,5% больных, II степень – у 27,5% больных с обострением распространенного атрофического гастрита.

Заключение

У больных хроническим гастритом II–IV степени при сравнении с клинически здоровыми лицами наблюдаются изменения частоты высеваемости мукозной микробиоты СОЖ в виде увеличения колонизации кокковыми и палочковидными бактериями, грибами рода Candida. Общими признаками для групп сравнения явились повышение встречаемости Staphylococcus aureus – в 7,6–13 раз, Actinomyces spp. и Neisseria spp. – в 2–2,9 раза, Candida spp. – в 1,8–2,5 раза, Streptococcus spp. – в 1,4–1,9 раз, H. pylori – в 1,4–1,6 раза, Staphylococcus epidermidis – в 1,4–1,5 раза при снижении высеваемости Lactobacillus spp. – в 1,3–1,5 раза, Bifidobacterium spp. – в 1,6–2,6 раз, Corynebacterium spp. – в 1,6–2,3 раза. При воспалительном процессе в СОЖ при сравнении с контрольной группой отмечается превалирование кокковых форм микроорганизмов. С нарастанием распространенности и выраженности атрофического процесса в СОЖ происходит снижение частоты высеваемости актиномицетов, кишечной палочки с нормальной сахаролитической активностью, H. pylori, нейссерий, Staphylococcus epidermidis – с сохранением увеличенной встречаемости, бифидобактерий, коринебактерий, лактобацилл – с убыванием относительно морфологически неизмененной СОЖ, увеличение высеваемости Candida spp., Staphylococcus aureus, стрептококков.

У обследованных больных при сравнении с клинически здоровыми лицами наблюдаются и количественные изменения мукозной микробиоты. Общими признаками для групп сравнения явились повышение количества Staphylococcus aureus – в 8,3–18 раз, Actinomyces spp. – в 2,2–3,5 раза, Candida spp. и Neisseria spp. – в 2–3,3 раза, H. pylori – в 1,9–2 раза, Streptococcus spp. – в 1,5–2,2 раза, Staphylococcus epidermidis – в 1,7–1,8 раза, снижение количества Bifidobacterium spp. – в 1,7–3,7 раза, Lactobacillus spp. – в 1,4–1,8 раза.

Таким образом, увеличение распространенности и выраженности атрофического процесса в СОЖ на фоне активного воспаления сопровождается развитием и усилением дисбиотических изменений ГДЗ. Согласно положению IV Маастрихтского соглашения [11], при желудочной гипохлоргидрии, развивающейся при атрофическом гастрите, усиливается колонизация СОЖ негеликобактерными микроорганизмами, способными продуцировать канцерогенные метаболиты. Учитывая полученные и имеющиеся научные данные, определение состава пристеночной микробиоты желудка при II–IV степени хронического гастрита с последующей индивидуальной коррекцией желудочного микробиоценоза потенциально может способствовать регрессу атрофического процесса и канцеропревенции, что требует дополнительных динамических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чернин В.В. Болезни пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки: руководство для врачей. М.: ООО «МИА». 2010. 528 с.

Chernin V.V. Bolezni pischevoda, zheludka i dvenadcatiperstnoy kishki: rukovodstvo dlya vrachey. M.: OOO «MIA». 2010. 528 s.

2. Чернин В.В., Бондаренко В.М., Червинец В.М., Базлов С.Н. Helicobacter pylori как составная часть микробиоценоза мукозной микрофлоры эзофагогастродуоденальной зоны в норме и патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011. № 8. С. 66-72.

Chernin V.V., Bondarenko V.M., Chervinec V.M., Bazlov S.N. Helicobacter pylori kak sostavnaya chast' mikrobiocenoza mukoznoy mikroflory ezofagogastroduodenal'noy zony v norme i patologii. Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2011. № 8. S. 66-72.

3. Zilberstein B., Quintanilha A.G., Santos M.A. et al. Digestive tract microbiota in healthy volunteers. Clinics (Sao Paulo). 2007. Vol. 62. P. 47-54.

4. Li L., Wong G.L., To K.F. et al. Bacterial microbiota profiling in gastritis without Helicobacter pylori infection or non-steroidal anti-inflammatory drug use. PLoS ONE. 2009. Vol. 4. e7985.

5. Engstrand L. Bacterial species as partners and pathogens / edit.: P.J. Heidt, T. Midtvedt, V. Rusch, J. Versalovic. Old Herborn University Foundation, Herborn-Dill, Germany. 2012. P. 45-52.

6. Ведерников В.Е., Захарова Ю.А., Шилкина Т.В. Видовой состав и биологические свойства микрофлоры желудка у пациентов с гастритами. Медицина экстремальных ситуаций. 2011. № 1 (35). С. 90-96.

Vedernikov V.E., Zakharova Yu.A., Shilkina T.V. Vidovoy sostav i biologicheskie svoystva mikroflory zheludka u pacientov s gastritami. Medicina ekstremal'nykh situaciy. 2011. № 1 (35). S. 90-96.

7. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А., Ведерников В.Е. Сравнительная оценка диагностических тестов определения Helicobacter pylori и спектр мукозной микрофлоры желудка при гастрите и язвенной болезни. Клиническая медицина. 2013. Т. 91. № 4. С. 42-48.

Cimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A., Vedernikov V.E. Sravnitel'naya ocenka diagnosticheskikh testov opredeleniya Helicobacter pylori i spektr mukoznoy mikroflory zheludka pri gastrite i yazvennoy bolezni. Klinicheskaya medicina. 2013. T. 91. № 4. S. 42-48.

8. Соколова Г.Н., Потапова В.Б. Клинико-патогенетические аспекты язвенной болезни желудка. М.: Анахарсис. 2009. 328 с.

Sokolova G.N., Potapova V.B. Kliniko-patogeneticheskie aspekty yazvennoy bolezni zheludka. M.: Anakharsis. 2009. 328 s.

9. Dicksved J., Lindberg M., Rosenquist M. et al. Molecular characterization of the stomach microbiota in patients with gastric cancer and in controls. Journal of Medical Microbiology. 2009. Vol. 58. P. 509-516.

10. Мавлянов И.Р., Мустафин Р.И., Тухтаева Н.Х. Характеристика просветной и пристеночной микрофлоры желудка больных с ревматоидными и реактивными артритами. Вестник новых медицинских технологий. 2012. Т. XIX. № 2. С. 319-322.

Mavlyanov I.R., Mustafin R.I., Tukhtaeva N.Kh. Kharakteristika prosvetnoy i pristenochnoy mikroflory zheludka bol'nykh s revmatoidnymi i reaktivnymi artritami. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologiy. 2012. T. XIX. № 2. S. 319-322.

11. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной Helicobacter pylori: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice. Русское издание. 2012. Вып. 2. С. 4-23.

Isakov V.A. Diagnostika i lechenie infekcii, vyzvannoj Helicobacter pylori: IV Maastrihtskoe soglashenie. Novye rekomendacii po diagnostike i lecheniju infekcii H. pylori – Maastriht IV (Florencija). Best Clinical Practice. Russkoe izdanie. 2012. Vyp. 2. S. 4-23.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕБАМИПИДА КАК ГАСТРО- И ЭНТЕРОПРОТЕКТИВНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

А.Л. Вёрткин,
д. м. н., профессор, Заслуженный деятель науки, лауреат премии Совета Министров СССР и мэрии Москвы,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной слизистой являются основной причиной кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): язвы лежат в основе 46–56% кровотечений, эрозии желудка и двенадцатиперстной кишки – в 16–20% кровотечений.

По данным западных авторов, в общей популяции язвы желудка или ДПК выявляются у 10–15% пациентов, регулярно принимающих НПВП, а желудочно-кишечное кровотечение или перфорация в течение года может развиться в 1–1,5% случаев.

Риск эрозивно-язвенных поражений слизистой желудочно-кишечного тракта почти в 10 раз увеличивает сочетанное применение НПВП и глюкокортикостероидов (ГКС). Риск эрозивно-язвенных поражений на фоне приема НПВП также значительно выше у пациентов, принимающих лекарственные препараты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (антидепрессанты) и блокаторы кальциевых каналов (гипотензивные и спазмолитики).

Одновременный длительный прием селективных НПВП и низких доз АСК, назначаемых для профилактики обострений ИБС, несмотря на предполагаемую большую безопасность селективных НПВП, также существенно повышает риск осложненных поражений верхних отделов ЖКТ. Ниже приводится типичный пример НП-ВП-гастропатии.

Пациентка Д., 90 лет.

Повод для госпитализации по СМП: подозрение на желудочно-кишечное кровотечение. Жалобы: потеря сознания, черный стул. Анамнез заболевания: ухудшение состояния в день госпитализации, когда возникли жалобы на черный стул, потерю сознания, в связи с чем госпитализирована по скорой помощи. Длительный болевой синдром по причине остеоартроза и асептического некроза головки правой бедренной кости. По этому поводу уже в течение трех лет постоянно принимает НПВП. В анамнезе также гипертоническая болезнь с максимальными цифрами АД 200/100 мм рт. ст., принимает эналаприл 5 мг 2 раза в сутки. При осмотре состояние средней тяжести. В сознании. Кожные покровы обычной окраски. ЧДД 18 в мин. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧСС 68 в мин. АД 130/90 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет. Живот мягкий, болезненный в области эпигастрия. Печень, селезенка не увеличены.

В анализе крови гемоглобин 110 г/л (MCV 78), СОЭ 12 мм/л, при ЭГДС: множественные эрозии слизистой желудка и 12-перстной кишки, состоявшееся ЖКК.

Госпитализирована в отделение хирургии с диагнозом: НПВП-гастропатия. Фон: асептический некроз головки правой бедренной кости. Множественные эрозии желудка и 12-перстной кишки. Состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение. Микроцитарная анемия. Хроническая ишемия головного мозга. Гипертоническая болезнь 2-й ст., АГ 3-й ст., высокого риска.

Назначена терапия: ребамипид 100 мг 1 таб. 3 раза в сутки, омепразол 40 мг, лозартан 25 мг 1 раз в сутки, мидокалм 1,0 в/м 1 раз в сутки.

На фоне терапии кровотечения не повторялись. При ЭГДС-контроле через 14 дней – хронический гастродуоденит.

Детальный патогенез развития язвенно-эрозивного поражения гастродуоденальной слизистой оболочки ЖКТ вследствие приема НПВП до конца не изучен, однако доказано, что его основным механизмом является необратимое блокирование синтеза тканевых простагландинов класса Е (Vane J.R., 1971). Дефицит простагландинов класса Е в слизистой оболочке желудка приводит, как и при ишемии гастродуоденальной слизистой, к уменьшению секреции всех факторов гастропротекции, снижению синтеза муцина и бикарбоната, уменьшению регенерации желудочного и дуоденального эпителиев. Этот механизм действия НПВП является наиболее значимым и определяет как их терапевтический эффект (анальгезия, антипирексия, подавление воспалительной реакции), так и побочный (гастроинтестинальная токсичность и нарушение почечного кровотока). Кроме того, НПВП обладают способностью в кислой желудочной среде непосредственно проникать в клетки слизистой оболочки, нарушая слизисто-бикарбонатный барьер и вызывая обратную диффузию ионов водорода, и оказывать таким образом прямое, «контактное», повреждающее действие на клетки покровного эпителия (Agrawal N.M., Dajani E.Z., 1997). В этом плане особую опасность представляют так называемые кислые НПВП, которые не ионизируются в желудке (АСК и производные пропионовой кислоты — ибупрофен, напроксен и кетопрофен). Одним из основных моментов в патогенезе контактного действия НПВП может являться блокирование ферментных систем митохондрий эпителиоцитов, вызывающее нарушение процессов окислительного фосфорилирования и приводящее к развитию каскада некробиотических процессов в клетках. Это проявляется снижением устойчивости клеток слизистой оболочки к повреждающему действию кислоты и пепсина, и уменьшению их регенераторного потенциала. Хотя НПВП могут вызывать специфические изменения гастродуоденальной слизистой оболочки, соответствующие гистологической картине «химического» гастрита, в большинстве случаев эта патология маскируется проявлением гастрита, ассоциированного с H. pylori.

В связи с этим представляет большой интерес новый класс препаратов – индуктор синтеза простагландинов –

ребамипид. Основной механизм его действия заключается в стимулировании синтеза простагландинов, прежде всего E2 и GI2, факторов роста, повышении продукции желудочной слизи и гликопротеинов, ингибировании продуктов оксидативного стресса, воспалительных цитокинов и хемокинов в слизистой оболочке ЖКТ. Доказано влияние ребамипида на циклооксигеназу 2 посредством временной активации генов, кодирующих ее, на активацию энзимов, ускоряющих биосинтез высокомолекулярных гликопротеинов, на повышение содержания слизи на поверхности стенки желудка. Ребамипид способствует улучшению кровоснабжения слизистой оболочки ЖКТ и ее барьерной функции, повышает пролиферативно-метаболический потенциал эпителиальных клеток желудка, освобождает слизистую от гидроксильных радикалов и подавляет супероксиды, продуцируемые полиморфно-ядерными лейкоцитами и нейтрофилами в присутствии Helicobacter pylori, оказывает противовоспалительное и протекторное действие при воздействии на слизистую ЖКТ этанола, кислот, щелочей, ацетилсалициловой кислоты и НПВП.

На данный момент накоплена обширная доказательная база по клинической эффективности ребамипида. Данные 10-летнего мета-анализа по изучению клинической эффективности ребамипида при НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки желудка и тонкой кишки, опубликованные S. Zhang и соавт. в 2013 году, свидетельствуют о достоверно более высокой эффективности ребамипида по сравнению с плацебо. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании K. Tozawa и соавт. (2014) на здоровых добровольцах была установлена эффективность ребамипида при вызванных аспирином и клопидогрелем повреждениях слизистой оболочки желудка. Использование видеокапсульной эндоскопии позволило установить протективный эффект ребамипида при эрозивно-язвенных, в том числе НПВП-индуцированных поражениях слизистой оболочки не только для гастродуоденальной зоны, но и для всей тонкой кишки. В значительном количестве исследований, проведенных в Японии и Корее, продемонстрирована достоверно более высокая эффективность четырех- и восьминедельных схем комбинированной терапии «ИПП + ребамипид» по сравнению с монотерапией ИПП для заживления больших ятрогенных язв после эндоскопической подслизистой диссекции по поводу аденомы желудка или раннего рака желудка.

Таким образом, сегодня собрана значительная экспериментально-клиническая база данных, свидетельствующая об эффективности ребамипида как гастро- и энтеропротективного лекарственного средства для лечения и профилактики эрозивно-язвенных повреждений желудка и тонкой кишки, включая аспирин- и НПВП-индуцированные, улучшающего защитные свойства слизистой оболочки ЖКТ и не имеющего аналогов с подобным сочетанием лечебных эффектов.

УДК: 616.33/.342-007.2-07-08

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

С.И. Зверева, Е.А. Рябова,
ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Рябова Елена Анатольевна *– e-mail: eljenarjabova@mail.ru*

По данным проведенных ранее исследований гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь ассоциируется с высоким риском развития нарушений ритма сердца. Кроме того, препараты, применяемые для лечения этого заболевания, по литературным данным, обладают проаритмогенными эффектами. В связи с этим изучены временные показатели вариабельности сердечного ритма, полученные при анализе данных суточного мониторирования ЭКГ 71 пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, проведена оценка корреляции этих показателей с показателями, характеризующими состояние pH в пищеводе. Как показало исследование, показатели вариабельности сердечного ритма зависят от состояния pH в пищеводе, что необходимо учитывать при выборе лекарственного препарата для лечения ГЭРБ.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нарушения ритма сердца, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, альгинаты, прокинетики.

According to previous studies, gastroesophageal reflux disease is associated with a high risk of cardiac arrhythmias. In addition, the drugs used to treat the disease, according to the literature, may promote arrhythmias. In this connection, the article gives the heart rate variability indexes obtained from the analysis of Holter monitoring data taken from 71 patients experiencing gastroesophageal reflux disease, estimates the correlation of these indicators with the indicators of the state of the pH in the esophagus.

Key words: gastroesophageal reflux disease, heart rhythm disorder, Holter monitoring, heart rate variability, alginates, prokinetikes.

Актуальность

Патогенетические аспекты феномена взаимосвязи сердечно-сосудистой и пищеварительной систем издавна привлекали внимание исследователей. Ещё в 1883 году С.П. Боткин высказал предположение о возможном рефлекторном происхождении симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы, возникающих на фоне заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1], но до сегодняшнего дня ученые дискутируют о точных механизмах развития аритмий на фоне патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) [2, 3, 4].

В 2012 году C.C. Huang и соавторами было проведено исследование, которое показало, что ГЭРБ ассоциируется с повышенным риском развития нарушений сердечного ритма, в том числе с фибрилляцией предсердий [5].

Вместе с тем довольно часто встречается сочетание гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ИБС у одного и того же пациента [6], что может привести не только к взаимоотягощающему влиянию двух нозологий [7], особенно у пожилых людей [8], но и влиянию фармакотерапии одного из них на характер течения другого.

Так, в лечении пациентов с ГЭРБ используются альгинаты. Они вступают в химическую реакцию с соляной кислотой в желудке, в результате которой образуется гель, препятствующий развитию ГЭР [9].

При сочетании ГЭРБ и ИБС назначение альгинатов также является обоснованным: в случае их назначения при проведении суточного мониторирования ЭКГ выявлена тенденция к нормализации сердечного ритма [10].

Прокинетики – группа лекарственных препаратов, нормализующих моторику пищевода, повышающих тонус нижнего пищеводного сфинктера [11]. Однако имеются данные об их негативном влиянии на вариабельность сердечного ритма (ВСР) и показатели гемодинамики [12, 13, 14, 15, 16, 17].

Цель исследования: учитывая частые кардиальные проявления ГЭРБ в виде загрудинной боли и нарушений ритма сердца [18, 19], частое сочетание с ИБС [6], наличие известных проаритмогенных эффектов лекарственных препаратов, применяемых для лечения ГЭРБ, целью исследования является изучение изменений временных показателей ВСР у пациентов с ГЭРБ.

Критерий включения в исследование – эндоскопически позитивная и негативная ГЭРБ.

Критерии исключения: ишемическая болезнь сердца, воспалительные заболевания миокарда, первичные и вторичные миокардиодистрофии, пороки сердца, артериальная гипертензия, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, склеродермия, кардиоспазм и ахалазия кардии, ранее диагностированные нарушения ритма или проводимости (фибрилляция и трепетание предсердий, пароксизмальные формы тахиаритмий, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма и др.), злокачественные новообразования любой локализации, обострение сопутствующих хронических заболеваний, в том числе органов пищеварения.

Материал и методы

В исследовании участвовал 71 пациент с ГЭРБ. Всем больным проводилось суточное гастрокардиомониторирование с помощью прибора «Гастрокардиомонитор» («Исток-система», Московская обл., п. Фрязино) с дальнейшей оценкой ВСР. Перед началом исследования от всех участников было получено письменное информированное добровольное согласие на участие в исследование.

При анализе pH-грамм для характеристики состояния pH в пищеводе использовали следующие показатели [20]:

• среднее значение pH в дистальном отделе пищевода. В норме этот показатель находится на уровне 6,0. Если зарегистрированы эпизоды pH ниже 4, то в таком случае констатируется гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР);

• количество кислых и щелочных ГЭР длительностью более 5 мин. Этот показатель косвенно отражает самоочистительную функцию пищевода;

• пищеводный клиренс – показатель, отражающий скорость возвращения рефлюктанта из пищевода обратно в желудок;

• индекс рефлюкса характеризует замыкательную способность нижнего пищеводного сфинктера;

• индекс кислотности (кислотный индекс) используется для оценки интегральной кислотности в исследуемом отделе желудочно-кишечного тракта.

В исследовании использовали следующие «рекомендованные» параметры анализа ВСР на длительном промежутке времени [1]:

• SDNN – стандартное отклонение всех RR-интервалов;

• MeanRR – среднеарифметическое интервалов RR;

• RMSSD – позволяет оценить способность синусового узла к концентрации ритма сердца;

• циркадный индекс (ЦИ);

• pNN50 – отношение RR-интервалов, которые отличаются друг от друга более чем на 50 мсек, к общему числу RR-интервалов;

• мода (Mo) – соответствует количеству RR-интервалов, которые встречаются наиболее часто, следовательно, позволяют оценить реальное состояние систем регуляции пациента;

• амплитуда моды (AMo) – показывает долю интервалов, которые соответствуют значению моды.

Для интерпретации показателей ВСР использовали рекомендации Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества кардиостимуляции и электрофизиологии (1996 г.) [1].

Математико-статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Microsoft Excel и Statistika-6 for Windows'96. Применялся анализ средних значений. Средние величины приводятся в виде M±a, где M – среднее арифметическое, a – среднеквадратичное отклонение. Для сравнения величин использовался t-критерий Стьюдента, для оценки тесноты связи признаков в линейной форме – коэффициент корреляции, для оценки качества регрессионной модели – коэффициент Фишера. Статистически значимыми считались различия при значениях $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных, полученных в ходе исследования, показал, что значения среднего pH нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ находятся в прямой корреляционой

ТАБЛИЦА 1.
Зависимость показателей ВСР от среднего значения pH

	ЦИ	Mean RR, мс	SDNN, мс	rMSSD, %	pNN50,%	Mo, с	AMo, %
r	0,00	0,09	0,23	0,21	0,21	0,01	-0,10
p	1,00	0,43	0,02	0,04	0,04	0,92	0,92
К.Фишера	0,00	0,08	0,23	0,21	0,21	0,01	0,01

ТАБЛИЦА 2.
Показатели ВСР от вида рефлюкса

Показатели ВСР	Преимущественно кислые рефлюксы	Преимущественно щелочные рефлюксы	t	p
ЦИ	1,26±0,06	1,27±0,06	-0,39	0,7
Mean RR, мс	96,64±8,00	107,31±7,82	-3,32	0,00
SDNN, мс	139,57±23,55	160,95±17,93	-2,36	0,02
rMSSD, %	53,94±16,16	49,27±8,75	0,62	0,54
pNN50,%	12,19±12,25	14,51±9,62	0,56	0,57
Mo, с	1,12±0,67	0,88±0,09	0,57	0,57
AMo, %	2,44±0,48	2,33±0,49	0,53	0,6

ТАБЛИЦА 3.
Зависимость показателей ВСР от экспозиции кислого рефлюктанта

	ЦИ	Mean RR, мс	SDNN, мс	rMSSD, %	pNN50,%	Mo, с	AMo, %
r	-0,25	0,03	-0,27	-0,37	0,20	-0,29	-0,09
p	0,01	0,77	0,01	0,00	0,85	0,00	0,38
к.Фишера	0,26	0,03	0,28	0,39	0,20	0,30	0,09

ТАБЛИЦА 4.
Зависимость показателей ВСР от индекса рефлюкса

	ЦИ	Mean RR, мс	SDNN, мс	rMSSD, %	pNN50,%	Mo, с	AMo, %
r	-0,17	0,05	0,18	0,16	0,24	0,00	-0,15
p	0,09	0,62	0,08	0,12	0,02	1,00	0,14
к.Фишера	0,17	0,05	0,18	0,16	0,24	0,00	0,15

ТАБЛИЦА 5.
Зависимость показателей ВСР от пищеводного клиренса

	ЦИ	Mean RR, мс	SDNN, мс	rMSSD, %	pNN50,%	Mo, с	AMo, %
r	-0,13	-0,27	-0,21	0,04	0,07	-0,05	-0,12
p	0,20	0,00	0,04	0,70	0,49	0,62	0,24
К.Фишера	0,13	0,28	0,21	0,40	0,07	0,05	0,12

зависимости с показателями SDNN (r=0,23, p=0,02), rMSSD (r=0,21, p=0,04), pNN50 (r=0,21, p=0,04). Иными словами, смещение pH в кислую сторону ассоциируется с более ригидным сердечным ритмом, что свидетельствует о возрастании риска развития фатальных аритмий у больных с преобладанием кислых рефлюксов (таблица 1).

Аналогичные результаты получены при сравнении средних показателей ВСР у больных ГЭРБ с преобладанием кислых и щелочных рефлюксов: у исследуемых пациентов с преобладанием кислых рефлюксов средние значения Mean RR (t=-3,32, p=0,00), SDNN (t=-2,36, p=0,02) достоверно ниже, что ассоциируется с повышенным риском развития фатальных в данной группе исследования (таблица 2). Этот факт подтверждает ранее проведенное исследование D.A. Johnson в 2006 г, где была выявлена достоверная корреляция эпизодов кислотного рефлюкса и суправентрикулярных нарушений ритма [14, 17].

Как показало наше исследование, экспозиция кислого рефлюктанта обратно пропорциональна величине циркадного индекса (r=-0,25, p=0,01), SDNN (r=-0,27, p=0,01), rMSSD (r=-0,37, p=0,00), Mo (r=-0,29, p=0,00). Таким образом, преобладание кислых рефлюксов и увеличение их экспозиции ассоциируется с повышением тонуса симпатической нервной системы и роли центральной нервной системы в регуляции сердечной деятельности (таблица 3).

Статистический анализ полученных данных показал, что увеличение значения индекса рефлюкса у пациентов с ГЭРБ достоверно приводит к повышению значений показателей pNN50 (r=0,24, p=0,02, таблица 4) и, следовательно, увеличение количества рефлюксов за единицу времени ассоциируется с повышением активности симпатической вегетативной нервной системы в регуляции работы сердца, увеличением быстрых высокочастотных компонентов в структуре ВСР и, как следствие, с повышенным риском развития нарушений сердечного ритма.

В ходе исследования выявлена тесная корреляционная взаимосвязь между уровнем пищеводного клиренса и показателями SDNN (r=-0,21, p=0,04), MeanRR (r=-0,27, p=0,00) у больных ГЭРБ (таблица 5). В результате снижения функциональной способности пищевода повышается экспозиция кислого рефлюктанта со слизистой оболочкой, что, вероятно, активирует симпатическую нервную систему. Это ассоциируется с повышенным риском развития аритмий.

Заключение

Патологические гастроэзофагеальные рефлюксы достоверно ассоциируются с повышенным риском развития аритмий. Спрогнозировать и предотвратить развитие аритмического синдрома у пациентов ещё на доклиническом уровне с ГЭРБ возможно с помощью суточного гастрокардиомониторирования с функцией оценки вариабельности сердечного ритма [21].

Изменение временных показателей ВСР у пациентов с ГЭРБ целесообразно учитывать при выборе медикаментозной терапии. Патофизиологическая обоснованность выбора лекарственного препарата с учетом его влияния на ВСР может снизить количество эпизодов нарушений ритма сердца, что особенно актуально в случае коморбидного течения ГЭРБ и ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии. Вестник аритмологии. 1999. № 11. С. 53-78.

Variabil'nost' serdechnogo ritma. Standarty izmereniya, phiziologicheskoy interpretacii i klinicheskogo ispol'zovaniya. Rabochaya gruppa Evropeyskogo kardiologicheskogo obschestva i Severo-Amerikanskogo obschestva stimulyacii i elektrofyziologii. Vestnik aritmologii. 1999. № 11. S. 53-78.

2. Ветшев П.С., Ногтев П.В. Холецистокардиальный синдром – миф или реальность. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2005. № 3. С. 59-64.

Vetshev P.S. Nogtev P.V. Kholecistokardial'niy sindrom – mif ili real'nost'. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova. 2005. № 3. S. 59-64.

3. Pace F., Pace M., The proton pump inhibitor test and the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Expert Rev GastroenterolHepatol. 2010. Aug. № 4(4). P. 423-427.

4. Weigl M., Gschwantler M., Gatterer E. et al. Reflux esophagitis in the pathogenesis of paroxysmal atrial fibrillation: results of a pilot study. South Med. J. 2003. Vol. 96. № 11. P. 1128-1132.

5. Huang C.C., Chan W.L., Luo J.C. et al. Gastroesophageal Reflux Disease and Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study. (2012) PLoSONE 7(10): e47575. doi:10.1371/journal.pone.0047575.

6. Зверева С.И., Еремина Е.Ю., Рябова Е.А. Распространенность и особенности сочетанного течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца. Медицинский альманах. 2011. № 2. С. 103-106.

Zvereva S.I., Eremina E.Yu., Ryabova E.A. Rasprostranyonnost' i osobennosti sochetannogo techeniya gastroezofageal'noy reflyuxnoy bolezni i ishemicheskoy bolezni serdca. Medicinskiy al'manakh. 2011. № 2. S. 103-106.

7. Тверетинов А.Б. Фролова-Романюк Э.Ю, Кушнин И.Э. Синдром взаимного отягощения: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в сочетании с ишемической болезнью сердца. Клиническая гастроэнтерология. 2008. № 6. С. 32-35.

Tveretinov A.B. Frolova-Romanyuk E.Yu., Kushnin I.E. Sindrom vzaimnogo otyagoscheniya: gastroezofageal'naya reflyuxnaya bolezn' v sochetanii s ishemicheskoy bolezn'yu serdca. Klinicheskaya gastroenterologiya. 2008. № 6. S. 32-35.

8. Звенигородская Л.А., Таранченко Ю.В. Особенности течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пожилых больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Терапевтический архив. 2006. Т. 78. № 2. С. 42-45.

Zvenigorodskaya L.A., Taranchenko Yu.V. Osobennosti techeniya gastroezofageal'noy refluxnoy bolezni u pozhilykh bol'nykh s soputstvuyuschey ishemicheskoy bolezn'yu serdca. Terapevticheskiy arkhiv. 2006. T. 78. № 2. S. 42-45.

9. Бордин Д.С., Машарова А.А., Кожурина Т.С. Лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни альгинатами. Лечащий Врач. 2008. № 6. С. 93-94.

Bordin D.S., Masharova A.A., Kozhurina T.S. Lechenie gastroezofageal'noy reflyuxnoy bolezni al'ginatami. Lechaschiy vrach. 2008. № 6. S. 93-94.

10. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена. Лечащий врач. 2010. № 7. С. 86-88.

Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O. Ishemicheskaya bolezn' serdca i gastroezofageal'naya reflyuxnaya bolezn' v praktike vracha pervichnogo zvena. Lechaschiy vrach. 2010. № 7. S. 86-88.

11. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. К.: Интерфарма. 2000. 175 с.

Babak O.Ya., Fadeenko G.D. Gastroezofageal'naya reflyuxnaya bolezn'. K.: Interfarma. 2000. 175 s.

12. Wysowski D.K., Corken A., Gallo T.H. et al. Postmarketing reports of QT prolongation & ventricular arrhythmias in association with cisapride and food and Drug administration regulatory actions. Am. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 96. P. 1698–1703.

13. Бычкова О.Ю., Мартимьянова Л.А. Особенности применения домперидона у больных гастроэофагеальной рефлюксной болезнью с точки зрения влияния на вариабельность сердечного ритма. Вісн. Харк. нац. ун-ту. 2004. № 639. С. 34-36.

Bychkova O.Yu., Martim'yanova L.A. Osobennosti primeneniya domperidona u bol'nykh gastroeofageal'noy reflyuxnoy bolezn'yu s tochki zreniya vliyaniya na variabel'nost' serdechnogo ritma. Visn. Khark. nat. un-tu. 2004. № 639. S. 34-36.

14. Kamath Vinod K., Verghese J., Bhatia S. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of Itopride and Metoclopramide in patients with NUD. JAMA. 2003. Vol. 2. № 8. P. 95-98.

15. Kim J.K., Moon S.B., Choi H. et al. An effectiveness and safety of Itopride versus Cisapride in functional dyspepsia. Kor. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 33. P. 749-756.

16. Gupta S., Vinod Kapoor B.M., Gupta B. et al. Effect of itoprideHCl on QT interval in healthy adult volunteers. Clin. Pharmacol. JK-Practitioner. 2005. Vol. 12. № 4. P. 207-210.

17. Takuma K., Ohtani K., Kotaki H., Iga T. Comparative studies of drug induced arrhythmia in guinea pigs by cisapride and itopride hydrochloride: prolongation of QT interval and search for alternative drugs to avoid side effect. The Annual meeting of Hospital and Pharmaceutical society of Japan. Nagoya. Sep. 13–14. 1997.

18. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. Распространенность и особенности кардиальных проявлений ГЭРБ. Известия высших учеб. заведений. Поволжский регион. Мед. науки. 2011. № 1. С. 80-90.

Zvereva S.I., Eremina E.Yu. Rasprostranyonnost' i osobennosti kardial'nykh proyavleniy GERB. Izvestiya vysshykh ucheb. zavedeniy. Povolzhskiy region. Med. nauki. 2011. № 1. S. 80-90.

19. Фадеенко Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной-рефлюксой болезни. Здоровье Украины. 2006. № 9. С. 4-6.

Fadeenko G.D. Vnepischevodnye proyavleniya gastroezofageal'noy reflyuxnoy bolezni. Zdorov'e Ukrainy. 2006. № 9. S. 4-6.

20. Рапопорт С.И., Лакшин А.А., Ракитин Б.В., Трифонов М.М., Комаров Ф.И. pH-метрия пищевода и желудка при заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта / под ред. акад. РАМН Ф.И. Комарова. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2005. 208 с.

Rapoport S.I., Lakshin A.A., Rakitin B.V., Trifonov M.M., Komarov F.I. pH-metriya pischevoda i zheludka pri zabolevaniyakh verkhnikh otdelov pischevaritel'nogo trakta / pod red. akad. RAMN F.I. Komarova. M.: ID Medpraktika-M, 2005. 208 s.

21. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А. О. Ишемическая болезнь сердца и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в практике врача первичного звена. Лечащий врач. 2010. № 7. С. 86-88.

Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osiya A.O. Ishemicheskaya bolezn' serdca i gastroezofageal'naya reflyuxnaya bolezn' v practike vracha pervichnogo zvena. Lechaschiy vrach. 2010. № 7. S. 86-88.

УДК: 616.37-002:614.2(470.13)

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ С ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ КОМИ

Г.М. Барванян,
ГБУЗ РК «Коми республиканская больница», г. Сыктывкар, Республика Коми

Барванян Георгий Михайлович *– e-mail: bgmee07@yandex.ru*

Показана эффективность 3-уровневой системы оказания медицинской помощи. Уровень стационаров определяется диагностическими возможностями и кадровым потенциалом. Задачей I уровня является диагностика билиарной и дуоденальной обструкции любого генеза. На II уровне выполняют паллиативные желчеотводящие операции при злокачественной обструкции. В части паллиативных вмешательств задачей II уровня является также уменьшение нагрузки на стационары III уровня. Радикальные операции при раке, резецирующие и дренирующие вмешательства при хроническом панкреатите выполняют только в стационарах III уровня. Проведен анализ обструктивных заболеваний поджелудочной железы в Республике Коми с 2007 по 2014 год. Согласно принятой схеме маршрутизации подавляющему большинству пациентов (92,9%) помощь оказана в стационарах III уровня. После анализа судьбы районных пациентов, которым на III уровне были выполнены миниинвазивные вмешательства, показания к паллиативному желчеотведению были пересмотрены в пользу хирургической декомпрессии. Подобная тактика позволяет вполне обоснованно эту категорию пациентов оперировать в стационарах II уровня. Тем не менее, доля пациентов на II уровне невелика и составила всего 3,9%. Локальную задачу стационар II уровня решает, однако реального перераспределения нагрузки с III уровня на II уровень в регионе пока нет. Резервом для II уровня являются стационары республики, в которых есть диагностические возможности данного уровня, но отсутствуют подготовленные хирурги.
Принятая в республике система медицинской помощи пациентам с обструктивными заболеваниями поджелудочной железы позволяет эффективно использовать ресурсы здравоохранения и приблизить специализированную помощь населению отдаленных территорий.

Ключевые слова: обструктивные заболевания, поджелудочная железа, организация, лечение.

The efficiency of 3 level medical care system is shown. The level of hospital is determined by the diagnostic possibilities and human resources. The task of I level is the diagnosis of biliary and duodenal obstruction of any origin. At II level perform palliative surgical bypass for malignant obstruction. Radical surgical resection for cancer, procedures for chronic pancreatitis carry out only at III level. Cases of obstructive pancreatic diseases in the Komi Republic from 2007 to 2014 were analysed. According to the accepted routing scheme for overwyelming majority of patients (92,9%) medical care was provided at III level. After analysis of minimally invasive intervention long-term results at III level indications for palliative treatment were revised in favor of surgical decompression. Thus patients judged eligible for surgical bypass may undergo this procedure at II level without being referred to III level. However, the proportion of patients at II level was insignificaqnt and accounted for only 3,9%. Hospital of II level solved its local task. However, in the region meanwhile is no real load redistribution from II level to III level. There are two hospitals in the region with high diagnostic opportunities, but currently lack of qualified surgeons does not allow rank them as II level.
Accepted in the republic medical care system for patients with obstructive pancreatic diseases provides effective use of health care resources and brings nearer specialized surgical aid to the population of remote territories.

Key words: obstructive diseases, pancreas, organization, medical care.

Список сокращений

ПЖПЗ – поджелудочная железы и периампулярная зона,
ОЗ – обструктивные заболевания,
КРБ – Коми республиканская больница г. Сыктывкара,
ГБСМП г. Воркута – Городская больница скорой медицинской помощи г. Воркуты,
УГБ № 1 – Ухтинская городская больница № 1.

Ежегодно в России диагностируется около 16 тысяч заболеваний раком поджелудочной железы и периампулярной зоны (ПЖПЗ) с тенденцией к росту случаев заболевания [1]. При этом смертность среди мужчин и женщин составляет 9,1 и 4,7 на 100 тыс. населения с приростом за пять лет на 4,5%. У 75–95% пациентов с этой патологией первым и, часто, поздним симптомом заболевания при раке ПЖПЗ является механическая желтуха [2, 3]. Реже (5%) к моменту обращения и постановки диагноза встречается стеноз двенадцатиперстной кишки [4]. Также билиарная и/или дуоденальная обструкция является осложнением хронического панкреатита [5]. Заболеваемость хроническим панкреатитом в России варьирует от 25 до 35 на 100 000 населения, при этом отмечается рост заболеваемости [6]. Дифференциальная диагностика между злокачественной и доброкачественной обструкцией у пациентов с объемным процессом головки ПЖПЗ может быть затруднена как при дооперационной диагностике, так и во время операции [7]. Единственным методом лечения рака ПЖПЗ и обструктивных осложнений хронического панкреатита являются оперативные вмешательства – радикальная операция, паллиативная декомпрессия желчных

путей при раке, резецирующие и дренирующие операции при хроническом панкреатите. Задержка оказания квалифицированной медицинской помощи (длительная диагностика, использование малоэффективных методов лечения) ухудшает результаты лечения и увеличивает смертность. Особую актуальность проблема своевременного оказания помощи при обструктивных заболеваниях (ОЗ) ПЖПЗ приобретает в регионах с низкой плотностью населения. К таким регионам относится Республика Коми, в которой плотность населения составляет два человека на 1 кв. км. Особенностью расположения многих населенных пунктов республики является сложность транспортной доступности не только до столицы, но и до межмуниципальных центров. В таких условиях только правильная организация потоков больных может улучшить результаты лечения [8].

Целью настоящего исследования является показать систему организации этапного лечения пациентов с ОЗ ПЖПЗ в регионе с низкой плотностью населения, основанной на распределении потоков больных в хирургические стационары межмуниципального и республиканского уровня (на примере Республике Коми).

Материал и методы

С 2007 года в Республике Коми принята 3-уровневая схема маршрутизации пациентов, в соответствии с которой осуществляются диагностика и лечение пациентов с механической желтухой. В нашей работе мы исследовали потоки больных с механической желтухой и обструкцией двенадцатиперстной кишки, вызванной заболеваниями ПЖПЗ. Конкретизация уровня оказания помощи определялась диагностическими возможностями лечебного учреждения и ее кадровым потенциалом.

К I уровню отнесли районы и города республики за исключением городов Воркута, Ухта, Сыктывкар. На этом этапе выполняли УЗИ брюшной полости, ФГДС, рентгеноскопию желудка и лабораторную диагностику желтухи. При необходимости проводили консультацию инфекциониста. Оснащение для выполнения указанных диагностических процедур есть во всех стационарах I уровня. Задачами хирургического стационара первого уровня являлись: а) подтверждение механического характера желтухи с уточнением, по возможности, уровня блока желчеоттока; б) выявление опухолевых и эрозивно-язвенных поражений желудка или двенадцатиперстной кишки; в) выявление степени возможного стеноза выхода из желудка. Дифференциальную диагностику для уточнения природы заболевания на этом уровне не проводили. После консультации со специалистами, в том числе с применением современных дистанционных телекоммуникационных технологий, в зависимости от удаленности района, в течение 1–3 дней пациентов переводили в Коми республиканскую больницу г. Сыктывкара (КРБ) или Городскую больницу скорой медицинской помощи г. Воркуты (ГБСМП г. Воркута). Считали нецелесообразным проведение оперативных вмешательств в стационарах I уровня. В районных больницах хирургам трудно набрать достаточный опыт для уверенного выполнения желчеотводящих, тем более радикальных операций. Исключение составили пациенты, которые по тяжести состояния не перенесли бы транспортировку или отказались от перевода. Как правило, это единичные случаи. Таким пациентам выполняли минимальный объем вмешательства: холецистостомия под местной анестезией при симптоме Курвуазье или декомпрессия желчных протоков под УЗИ-навигацией. Последний вид вмешательства при необходимости выполняли хирурги Территориального центра медицины катастроф г. Сыктывкара.

Ко II уровню отнесли Ухтинскую городскую больницу № 1 (УГБ № 1). Обязательными условиями для стационара второго уровня являлись возможность КТ-диагностики и наличие хирургов, владеющих операциями внутреннего желчеотведения. УГБ № 1 является межмуниципальным хирургическим стационаром, в который также переводили часть пациентов с механической желтухой из закрепленных территориально стационаров I уровня. На уровне УГБ № 1 выполняли уточняющую диагностику ОЗ ПЖПЗ (визуализация объемного образования, выявление отдаленных метастазов при раке), определяли возможности радикального лечения. При невозможности выполнения радикальной операции (сопутствующая патология, распространенность процесса или наличие отдаленных метастазов) пациенты оставались в стационаре II уровня, где им выполняли паллиативные желчеотводящие операции. Пациентов с дистальной механической желтухой и/или обструкцией двенадцатиперстной кишки, которым возможно было выполнение радикальной или резецирующей операции при доброкачественном процессе переводили в хирургическое отделение КРБ.

К III уровню отнесли КРБ и ГБСМП г. Воркуты. В ГБСМП г. Воркуты госпитализировали больных с территории городских округов Воркуты и Инты. Диагностические возможности на этом уровне увеличены за счет применения МРТ, миниинвазивных декомпрессивных вмешательств и ангиографии. Основным условием для III уровня оказания помощи являлась возможность оказания высокотехнологичной помощи, прежде всего, выполнение радикальных и резецирующих операций, При невозможности радикальной операции предпочтение отдавали внутреннему желчеотведению. Показания к миниинвазивным методикам при дистальной опухолевой механической желтухе ограничивали лишь непереносимостью лапаротомии. Ангиографию с попыткой эндоваскулярной остановки кровотечения выполняли при распаде радикально неоперабельной опухоли, псевдоаневризмах поджелудочной железы и артериальных кровотечениях в послеоперационном периоде.

Для оценки эффективности применяемой схемы маршрутизации пациентов проведен анализ случаев ОЗ ПЖПЗ за период охватывает 2007–2014 годы. Статистические данные получены из организационно-методических отделов и хирургических отделений Коми республиканского онкодиспансера, КРБ, ГБСМП г. Воркуты, УГБ № 1 и Республиканского медицинского информационного центра.

Для анализа статистической значимости различия между группами применили непараметрический хи-квадрат тест. Статистически достоверными различия считали при уровне значимости (p) меньше 0,05. Расчеты выполнены с использованием программы Биостат 5.8., 2009.

Результаты исследования

В таблице 1 приведено количество больных с обструкцией желчных путей и двенадцатиперстной кишки при

ТАБЛИЦА 1.
Пациенты с ОЗ ПЖПЗ

Стационары республики	2007–2014 гг.
КРБ	317 (60*) / 68,5%
ГБСМП г. Воркута	113 (12*) / 24,4%
УГБ №1	18 / 3,9%
Остальные стационары республики	15 / 3,2%
Всего больных	463 (100%)

Примечание: ** – из них пациенты с доброкачественной билиарной и/или дуоденальной обструкцией.*

ТАБЛИЦА 2.
Выполненные вмешательства в стационарах всех уровней

Стационары республики	2007–2014 гг.
КРБ – миниинвазивные	52 (16,8%*)
КРБ – радикальные при раке ПЖПЗ	67 (21,6%*)
КРБ – паллиативные желчеотводящие операции при раке ПЖПЗ	136 (43,9%*)
КРБ – резецирующие при доброкачественной обструкции	18 (5,8%*)
КРБ – дренирующие при доброкачественной обструкции	37 (11,9%*)
КРБ – всего	310 (69,2%)
ГБСМП г. Воркута – миниинвазивные	8 (7,3%*)
ГБСМП г. Воркута – радикальные при раке ПЖПЗ	9 (8,3%*)
ГБСМП г. Воркута – паллиативные желчеотводящие операции при раке ПЖПЗ	80 (73,4%*)
ГБСМП г. Воркута – дренирующие при доброкачественной обструкции	12 (11,0%*)
ГБСМП г. Воркута – всего	109 (24,3%)
УГБ № 1 – паллиативные желчеотводящие операции при раке ПЖПЗ	16 (3,6%)
Остальные стационары республики – паллиативные вмешательства	13 (2,9%)
Всего	448 (100%)

Примечание: ** – доля операций в стационаре.*

ТАБЛИЦА 3.
Результаты сравнительного анализа вида вмешательств в стационарах III уровня

Стационары республики	КРБ	ГБСМП г. Воркута	p
Миниинвазивные	52 (16,8%)	8 (7,3%)	0,02
Паллиативные желчеотводящие	136 (43,9%)	80 (73,4%)	0,001
Радикальные операции	67 (21,6%)	9 (8,3%)	0,003
Дренирующие операции при хроническом панкреатите	37 (11,9%)	12 (11,0%)	0,80
Резецирующие операции при хроническом панкреатите	18 (5,8%)	0*	
Всего	310 (100%)	109 (100%)	

Примечание: ** – резецирующие операции при хроническом панкреатите в ГБСМП г. Воркута не выполняли.*

заболеваниях ПЖПЗ, госпитализированных в хирургические стационары республики всех трех уровней.

Из стационара II уровня (УГБ №1) переведены в стационар III уровня (КРБ) 33 (7,1%) больных.

В таблице 2 указаны вмешательства, выполненные больным с билиарной и/или дуоденальной обструкцией, обусловленной заболеваниями ПЖПЗ в хирургических стационарах I, II и III уровня.

Вмешательство не проведено 15 пациентам по следующим причинам: а) тяжесть состояния, б) отказ пациента, в) выезд за пределы региона и г) смерть до выполнения вмешательства.

Проведен сравнительный анализ выполненных вмешательств в КРБ и ГБСМП г. Воркуты.

В период внедрения и первоначального увлечения МИНВ в КРБ мы обратили внимание на то обстоятельство, что пациенты из районов реже обращаются для смены дренажа или проблем со стентом. Наибольшее удаление населенных пунктов, входящих в зону обслуживания КРБ, составляет 800 км. Поэтому дополнительно был проведен анализ случаев повторных обращений согласно данным рекомендациям по смене дренажа или эндостента в группах пациентов, проживавших в г. Сыктывкаре и районных пациентов. Из 17 пациентов г. Сыктывкара повторно госпитализированы 10 (58,9%), из 26 районных пациентов – 6 (23,1%) при p=0,04 (χ^2=4,20).

Обсуждение

Оптимальной структурно-организационной моделью в регионах с низкой плотностью населения является система, которая обеспечивает государственные гарантии медицинской помощи населению и при этом способствует эффективному использованию ресурсов здравоохранения. Одним из путей практической реализации этой модели является концентрация специализированной медицинской помощи в межрайонных и региональных центрах [8].

Специализированная помощь больным с ОЗ ПЖПЗ может быть оказана только с применением современных методик диагностики и высокотехнологичных вмешательств. В этих условиях важным является правильная организация потоков больных. Согласно принятой схеме маршрутизации, подавляющему большинству пациентов (92,9%) помощь оказана в стационарах III уровня. В этих стационарах сосредоточены наибольшие диагностические возможности и квалифицированные хирурги. Значительная часть пациентов (73,7%) на III уровне была госпитализирована в КРБ. Это обусловлено большей зоной обслуживаемых территорий.

Доля пациентов на II уровне невелика и составила всего 3,9%. При этом 7,1% пациентов были переведены в стационар III уровня (КРБ). Прежде всего, это пациенты, которым определить показания для выполнения радикальной операции можно было только на основании уточняющей диагностики рака и данных интраоперационной ревизии. Также в эту группу вошли пациенты с доброкачественной обструкцией желчных путей и/или двенадцатиперстной кишки. Резервом в плане увеличения числа стационаров II уровня являются больницы г.г. Печора и Усинск, в которых возможно выполнение КТ. На начальном этапе исследуемого периода эти стационары были отнесены ко II уровню. Затем хирург, имеющий опыт выполнения паллиативных

операций при дистальной механической желтухе, в одном случае выехал за пределы республики, в другом – прекратил работу в связи с выходом на пенсию. Невозможность приобретения молодыми хирургами достаточного опыта для уверенного выполнения желчеотводящих операций, в том числе из-за отсутствия преемственности, не позволяет на данный момент отнести эти стационары ко II уровню. На наш взгляд, проблема может быть решена с помощью привлечения в стационар хирурга, владеющего паллиативными операциями внутреннего желчеотведения. Второй по значимости задачей стационаров II уровня после повышения доступности специализированной помощи населению в отдаленных районах является разгрузка стационаров III уровня. В нашем регионе пока не приходится говорить о реальном перераспределении нагрузки на II уровень.

В стационарах I уровня пролечено 15 (3,2%) пациентов. Этим пациентам выполняли минимальный объем вмешательства, в том числе выездной хирургической бригадой Территориального центра медицины катастроф г. Сыктывкара. Трое пациентов отказались от какого-либо вмешательства.

При оценке выполненных оперативных вмешательств число радикальных операций, выполненных в КРБ, значимо больше, чем в ГБСМП г. Воркуты (21,6% против 8,3% при p=0,003). Обусловлено это сопоставимо меньшей численностью территориально прикрепленного населения. В то же время в ГБСМП г. Воркуты чаще выполняли паллиативные хирургические вмешательства (73,4% против 43,9% при p=0,001). Объяснить это можно более частым выполнением миниинвазивных вмешательств в КРБ в качестве окончательной паллиативной декомпрессией желчных путей (16,8% против 7,3% при p=0,02). Как было указано выше, основная часть миниинвазивных вмешательств при дистальной механической желтухе в КРБ была выполнена в начальный период освоения этих методик. Подкупала техническая простота и хорошие ближайшие результаты декомпрессии желчных путей малоинвазивными методами. После накопления опыта и изучения отдаленных результатов после миниинвазивных методик, в том числе в зависимости от места проживания пациентов, показания к паллиативному желчеотведению были пересмотрены в пользу хирургической декомпрессии. Пациенты из районов реже, чем жители г. Сыктывкара (23,1% против 58,9% при p=0,04), обращались для смены дренажа или по поводу проблем, связанных с нарушением проходимости дренажа и стента. Невозможность для пациента смены дренажа обусловлена рядом обстоятельств, прежде всего удаленностью от региональных центров, состоянием здоровья и возможными финансовыми проблемами, связанными с поездкой. Не исключено, что часть пациентов, которые не обратились для смены дренажа, погибли не от опухолевой прогрессии, а от гнойных осложнений и рецидива желтухи. В настоящее время применение миниинвазивных вмешательств в качестве окончательной процедуры ограничили случаями непереносимости или отказа от лапаротомии. К тому же подобная тактика позволяет вполне обоснованно переносить часть нагрузки на стационары II уровня.

Заключение

Принятая в республике система организации медицинской помощи больным с ОЗ ПЖПЗ позволяет распределить потоки больных и добиться концентрации пациентов в специализированных учреждениях. Основной системой являются стационары III уровня, в которых существуют все возможности для уточняющей диагностики и оказания высокотехнологичной помощи. Выполнение декомпрессивных вмешательств части пациентам в стационарах II уровня позволяет приблизить специализированную помощь населению отдаленных территорий в регионе и разгрузить стационары III уровня. Резервом в схеме маршрутизации пациентов являются стационары республики, в которых есть возможность выполнения КТ. Стойкий кадровый дефицит не позволяет в настоящее время отнести эти учреждения к стационарам II уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. 226 с.

Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. M.: Izdatel'skaya gruppa RONC, 2014. 226 s.

2. Кубачев К.Г., Борисов А.Е., Изудинов А.С., Хромов В.В., Сагитова Д.С. Выбор способа дренирования желчных протоков при механической желтухе опухолевого генеза. Анналы хирургической гепатологии 2009. Т. 14. № 3. С. 56-62.

Kubachev K.G., Borisov A.E., Isudinov A.S., Khromov V.V., Sagitova D.S. Vybor sposoba drenirovaniya zhelchnykh protokov pri mekhanicheskoy zheltukhe opukholevogo geneza. Annaly khirurgicheskoy gepatologii 2009. T. 14. № 3. S. 56-62.

3. Smigielski J., Piskorz L., Wawrzycki M. et al. Assessment of quality of life in patients with non-operated pancreatic cancer after videothoracoscopic splanchnicectomy. Videosurgery and other miniinvasive techniques 2011. V. 6. I. 3. P. 132-137.

4. Huggett M.T., Ghaneh P. and Pereira S. P. Drainage and Bypass Procedures for Palliation of Malignant Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract. Clin Oncol R Coll Radiol 2010. V. 22. № 9. P. 755-763.

5. Евтихова Е.Ю. Хронический панкреатит: дифференцированный подход к хирургическому лечению: автореф. дис. ... докт. мед. наук. С.-Пб. 2010. 45 с.

Evtikhova E.Yu. Khronicheskiy pankreatit: differencirovanniy podkhod k khirurgicheskomu lecheniyu: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. S.-Pb. 2010. 45 s.

6. Егоров В.И., Вишневский В.А., Щастный А.Т. и др. Резекция головки поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Как делать и как называть? (аналитический обзор). Хирургия. 2009. № 8. С. 57-66.

Egorov V.I., Vishnevskiy V.A., Schastniy A.T. i dr. Rezekciya golovki podzheludochnoy zhelezy pri khronicheskom pankreatite. Kak delat' i kak nazyvat'? (analiticheskiy obzor). Khirurgiya. 2009. № 8. S. 57-66.

7. Erkan M., Hausmann S., Michalski C.W. et al. How brosis in uences imaging and surgical decisions in pancreatic cancer. Frontiers in Physiology. Gastrointestinal Sciences. 2012. V. 3. Art. 389. P. 1-16.

8. Нонукова И.В., Чернышев В.М., Стрельченко О.В. Организация медицинской помощи в условиях труднодоступности мест проживания и низкой плотности населения. Новосибирск: Альфа-Ресурс, 2012. 140 с.

Nonukova I.V., Chernyshev V.M., Strel'chenko O.V. Organizaciya medicinskoy pomoschi v usloviyakh trudnodostupnosti mest prozhivaniya i nizkoy plotnosti naseleniya. Novosibirsk: Al'fa-Resurs, 2012. 140 s.

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ РОССИЙСКИХ ПРЕПАРАТОВ ЭКСХОЛ® И СПАРЕКС®

Н.В. Шилова,
к. м. н., медицинский директор ЗАО «Канонфарма продакшн»

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) — одно из наиболее распространенных заболеваний человечества. Среди болезней органов пищеварения она занимает ведущее место, при этом ее лечением занимаются не только гастроэнтерологи и терапевты, но также и врачи других специальностей, в том числе хирурги.

Эпидемиологические исследования заболеваемости ЖКБ в мировом масштабе свидетельствуют о том, что количество людей, страдающих этой патологией, с каждым десятилетием увеличивается как минимум вдвое. В целом в Европе и во многих других странах ЖКБ выявляется в среднем у 10–40% населения различных возрастных групп. В нашей стране частота развития этого заболевания колеблется в диапазоне от 5 до 20%. Так, например, на северо-западе России камни в желчном пузыре выявляются в среднем у каждой пятой женщины и у каждого десятого мужчины. При этом предполагается, что значительная распространенность данной патологии связана с наличием большого количества факторов риска, приобретающих актуальное значение в наше время. К наиболее важным из них относятся наследственная предрасположенность, аномалии развития билиарного тракта, неадекватное питание, применение лекарственных препаратов (пероральные контрацептивы, препараты для нормализации липидного обмена, цефтриаксон, производные сандостатина, никотиновая кислота), проявления метаболического синдрома (ожирение, сахарный диабет, дислипопротеидемия), беременность, воспалительные заболевания кишечника, хронические запоры, гиподинамия и прочие (Мехтиева О.А., 2011).

Эксхол®

Лечебные мероприятия при развитии ЖКБ начинают с назначения лечебного питания (диеты). В комплексной коррекции ЖКБ, для улучшения работы печени, могут использоваться гепатопротекторы и другие ЛС. В случае наличия мелких и средних холестериновых желчных камней наиболее целесообразно назначение холелитолитических средств, обладающих некоторым гепатопротективным эффектом (Костюченко М.В., 2013). В этой связи интересны наблюдения Roma и соавторов (2011), которые отмечают, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой средство, наиболее широко используемое для лечения как холестатической патологии, так и других заболеваний печени. Такая универсальность терапевтического агента является результатом его мультимодального механизма действия. Доказана способность УДХК блокировать апоптоз, предотвращая образование митохондриальных пор и накопление мембраной «рецепторов клеточной смерти». Кроме того, УДХК изменяет экспрессии ферментов и транспортных молекул метаболических сигнальных путей, что приводит к уменьшению цитотоксичности желчных кислот и улучшению почечной экскреции. УДХК предотвращает эндоцитическую интернализацию канальцевых переносчиков, а также обладает иммуномодулирующими свойствами, которые ограничивают усугубление иммунологической реакции, возникающей при аутоиммунных заболеваниях, препятствуя повышению экспрессии антигенов главного комплекса гистосовместимости и ограничивая продукцию цитокинов (Roma M.G., 2011).

Более глубокие данные о механизме гепатопротекторного действия УДХК изучил Ikebuchi с коллегами. Они исследовали влияние УДХК на морфологию желчных протоков в эксперименте. Авторами показано, УДХК прямым образом участвует в ускорении регенерации сети желчных протоков (Ikebuchi Y., 2012).

На сегодняшний день российский рынок представлен препаратами урсодезоксихолевой кислоты и включает 12 наименований (препараты хенодезоксихолевой кислоты в 2015 году на рынке представлены не были). В Топ-7 ЛС входит препарат Эксхол® от компании ЗАО «Канонфарма продакшн» (Россия).

В 2015 году производитель вывел на рынок препарат урсодезоксихолевой кислоты в новой дозировке – 500 мг – в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Урсодезоксихолевая кислота в дозировке по 500 мг – уникальная форма выпуска препарата Эксхол®, которая выгодно отличает его от конкурентов и предназначена специально для лечения пациентов с ЖКБ. Такая форма позволяет соблюдать суточную дозировку препарата, принимая две таблетки вместо традиционных четырех капсул и тем самым снижая вероятность нарушения терапевтического режима в 2 раза (Ingersoll K.S., 2008).

Основным показанием к применению Эксхол® в дозировке 500 мг является растворение мелких и средних холестериновых камней. К слову, препараты урсодезоксихолевой кислоты (Эксхол®) могут также применяться для лечения билиарного рефлюкс-гастрита, первичного билиарного цирроза печени при отсутствии признаков декомпенсации, а также при гепатитах. В пользу активного гепатопротекторного эффекта на фоне хронических гепатитов говорят результаты мета-анализа, проведенного L. Long с соавторами, изучившими данные 22 рандомизированных контролируемых исследований, охватывающих 1714 пациентов. Выводы этого исследования убедительно показывают преимущество препаратов на основе УДХК перед прочими гепатопротекторами. Сочетание противовирусного препарата и УДХК обеспечивало наилучшие показатели в темпе снижения общего билирубина, нежели при использовании АЦЦ или препаратов на основе силибинина (Long L.H., 2015).

Спарекс®

Серьезный дискомфорт для пациентов, страдающих ЖКБ, могут вызывать болевые приступы, обусловленные билиарным спазмом. С целью устранения данного симптома, как правило, назначаются миотропные спазмолитики (Костюченко М.В., 2013). Классические научные данные о мебеверине показывают справедливость выбора средств на его основе при лечении спастических состояний. В частности, двойное слепое контролируемое исследование,

в котором определяли влияние премедикации мебеверином на спастические боли и дискомфорт во время осмотра толстой кишки с контрастом бария. Было показано значительное сокращение спазма на рентгеноскопии, а также достоверное уменьшение жалоб на боль на фоне использования Мебеверина (Messios N., 1982).

Действительно, в РФ мебеверин входит в тройку лидеров МНН среди миотропных спазмолитиков, проверенных временем: среди них ЛС на основе дротаверина (Но-шпа и др.) и ЛС комбинированного состава на основе метамизола натрия в сочетании со спазмолитиками (Спазмалгон и др.). Эти препараты применяются при спазмах гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, но не обладают селективным действием в отношении сфинктеров желчного пузыря. На сегодняшний день оптимальным решением для устранения спазма сфинктеров желчного пузыря является применение селективного миотропного спазмолитика – мебеверина гидрохлорида.

ЛС на основе мебеверина в настоящее время представлены на рынке тремя торговыми наименованиями, среди которых Спарекс® производства «Канонфарма продакшн». Спарекс® – это отечественный генерический препарат, биоэквивалентный оригинальному препарату Дюспаталин. Основные преимущества ЛС Спарекс® (капсулы пролонгированного действия по 200 мг), как препарата мебеверина, следующие. Прием Спарекс® оказывает двойное действие: препарат устраняет спазм и боль и при этом предотвращает развитие атонии, которая может отмечаться в случае приема неселективных миотропных спазмолитиков. Препарат характеризуется быстрым наступлением эффекта – через 15 минут (Eisenburg J., Kruis W., 1978; Connel A.M., 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.) и пролонгированным действием в течение 12 часов, что определяет удобство его применения. Важным преимуществом препарата Спарекс® является доступная цена для большего, в сравнении с оригинальным средством, числа потребителей. Спарекс® не только обеспечивает спазмолитический эффект при желчной колике и при спазме органов желудочно-кишечного тракта, но и может использоваться в структуре комплексного лечения холестаза, осложняющего целый ряд хирургических заболеваний (Костюченко М.В., 2013). Как отмечают исследователи, важным преимуществом препаратов на основе мебеверина является отсутствие антихолинергических эффектов, что значительно расширяет область его применения (Губергриц Н. Б., 2014). ЛС Спарекс® закупается ЛПУ и по программе ОНЛС, на долю розничного сектора приходится около половины объема продаж препарата. Другими словами, препарат востребован и в амбулаторном, и в стационарном секторе.

Заключение

Учитывая тот факт, что алгоритм лечебных мероприятий при ЖКБ, как правило, включает назначение холелитолитических средств на основе урсодезоксихолевой кислоты в комбинации со спазмолитиком на основе мебеверина (Земсков Е.В., 2015), отечественные ЛС Эксхол® и Спарекс® можно рекомендовать в качестве препаратов выбора и оптимальных взаимодополняющих средств в лечении этой патологии.

НАРУШЕНИЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦИТОВ ПРИ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С.В. Оковитый, С.В. Радько,
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия»

Митохондрии являются наиболее многочисленными органеллами гепатоцитов, занимающими примерно 20% объема клеток. Повреждение митохондрий и нарушение их функций приводит к самым тяжелым последствиям для паренхиматозных клеток печени, вплоть до их гибели [2, 3].

В отсутствии гипоксии гепатоциты получают АТФ за счет расщепления ацетил-КоА в цикле Кребса, а основными источниками энергии выступают глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). Долгосрочное регулирование этого процесса опосредуется их влиянием на ядерные транскрипционные факторы, такие как рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPARs). Ингибирование митохондриального β-окисления ЖК в результате действия самых различных факторов (генетический дефект, лекарственное воздействие, нарушение метаболизма, разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях) в конечном счете приведет к внутриклеточному накоплению СЖК и повреждению клеточных структур [3, 7, 9].

C. Day с соавторами в 1998 г. выдвинули оригинальную гипотезу формирования стеатоза печени при неалкогольной жировой болезни печени, согласно которой первым толчком в патогенезе заболевания является избыточное поступление в гепатоциты СЖК, на фоне которого развивается оксидативный стресс (второй толчок). Утрата клеточного контроля над процессами свободнорадикального окисления приводит к повреждению клеточных мембран и ферментов, исчерпанию фонда эндогенных антиоксидантов, увеличению секреции провоспалительных цитокинов с результирующей инициацией апоптоза или некроза гепатоцитов, формированием воспаления, а в дальнейшем фиброза печени и увеличением риска развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В процессе развития стеатоза печени происходит метаболическая адаптация, направленная на ограничение скорости и выраженности этого процесса. Главный механизм – стимуляция митохондриального и пероксисомального окисления СЖК. Усиленное митохондриальное окисление СЖК призвано утилизировать избыток субстрата с увеличением производства АТФ, расходующегося, в первую очередь, для de novo липогенеза и глюконеогенеза [3]. Однако, любое значительное усиление деятельности митохондриальной дыхательной цепи может вызывать перепроизводство активных форм и соединений кислорода (АФСК) за счет частичной утечки электронов из дыхательных комплексов I и III, что провоцирует окислительный стресс. Повышенный приток СЖК в митохондрии может поставить под угрозу функции митохондрий, вызывая разобщение окисления и фосфорилирования и значительное увеличение митохондриальной проницаемости при параллельной гиперпродукции АФСК [4, 7]. Таким

образом, митохондриальная дисфункция, результатом которой является развитие гипоксии как процесса, характеризующегося несоответствием энергопродукции в ходе окислительного фосфорилирования энергетическим потребностям клетки, представляется фактором, предшествующим развитию оксидативного стресса при стеатозе печени.

Утечка электронов из дыхательной цепи приводит к митохондриальной недостаточности и накоплению СЖК в цитозоле. При этом происходит прогрессивное снижение активности II комплекса дыхательной цепи (сукцинатоксидаза) при относительно неизмененной или несколько сниженной активности I дыхательного комплекса [3].

Активность II комплекса, а соответственно и энергопродукцию, можно определенное время поддерживать при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене – сукцината (янтарной кислоты). Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса позднее угнетается при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами [1]. Одним из возможных путей поддержания активности II комплекса является введение экзогенного сукцината в составе антигипоксантов, содержащих интермедиаты цикла трикарбоновых кислот.

Патогенез алкогольных поражений печени также имеет черты митохондриальной дисфункции гепатоцитов. Алкоголь вызывает относительный недостаток кислорода в печени за счет расходования его в ходе процесса детоксикации. Кроме того, происходит быстрое истощение пула НАД$^+$ при работе алкоголь- и ацетальдегиддегидрогеназ [8]. Развивающаяся при этом гипоксия значительно снижает способность митохондрий к производству АТФ, в отличие от здоровых митохондрий в подобных условиях [5].

Таким образом, оценка роли митохондриальной дисфункции обеспечивает более глубокое понимание патогенеза заболеваний печени и может послужить основой для разработки рациональной диагностической и терапевтической стратегий. Применение препаратов, способных корригировать митохондриальное окислительное фосфорилирование и восстанавливать активность дыхательной цепи, позволяет повысить эффективность фармакотерапии у больных с различной патологией печени.

Свойства антигипоксанта, сбалансированного полиионного раствора и гепатотропного средства присущи препарату «Ремаксол». Его антигипоксический эффект сходен с таковым у сукцинатсодержащих антигипоксантов и обеспечивает как активацию синтетических процессов в гепатоцитах, так и поддержание их энергетического обеспечения. Наиболее заметное действие препарат оказывает на проявление токсемии, а также цитолиза и холестаза, что позволяет его использовать в качестве универсального гепатотропного средства при различных поражениях печени, сопровождающихся развитием митохондриальной дисфункции, как в лечебных, так и в лечебно-профилактических схемах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Л.Д. Молекулярные механизмы гипоксии и современные подходы фармакологической коррекции гипоксических нарушений // Мат-лы Всеросс. науч. конф. СПб. 2004. С. 36-39.

2. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 30-33.

3. Begriche K. et al. Mitochondrial Adaptations and Dysfunctions in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2013. Vol. 58. № 4. P. 1497-1507.

4. Browning J.D., Horton J.D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. The Journal of Clinical Investigation. 2004. Vol. 114. № 2. P. 147-152.

5. Cunningham C.C., Van Horn C.G. Energy Availability and Alcohol–Related Liver Pathology. Alcohol Research & Health. 2003. Vol. 27. № 4. P. 291-301.

6. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterology. 1998. Vol. 14. P. 842-845.

7. Grattagliano I. et al. Role of mitochondria in nonalcoholic fatty liver disease-from origin to propagation. Clinical Biochemistry. 2012. Vol. 45. P. 610-618.

8. Leung T.-M., Nieto N. CYP2E1 and oxidant stress in alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology. 2013. Vol. 58. P. 395–398.

9. Pessayre D. Central role of mitochondria in drug-induced liver injury. Drug Metabolism Reviews. 2012. Vol. 44. № 1. P. 34-87.

О ВЛИЯНИИ ОДЕСТОНА НА МОТОРНУЮ ФУНКЦИЮ БИЛИАРНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ С ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ СТАДИЕЙ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В.А. Максимов, С.Е. Бунтин, В.Г. Бунтина, Е.Е. Мысенкова, К.Н. Самарцев,
МНТО «Гранит», г. Москва

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в последние годы значительно участилась и приобрела значение социальной проблемы. Частота заболевания, по данным разных авторов, составляет 10–20% взрослого населения.

Проблема современного лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, а также их многочисленных и опасных для жизни больных осложнений остаётся окончательно не решённой и продолжает привлекать внимание широкого круга практических врачей и научной общественности во всём мире. Мы в своей работе основной упор сделали на определяющую роль нарушений желчеобразования и желчевыделения печени в сложном механизме формирования патологической цепи у больных с различной патологией гепато-билиарной системы. Поэтому поиски рационального подхода к лечению патологии печени и желчевыводящих путей без глубокого изучения процессов желчеобразования и желчевыделения при различных заболеваниях представляют определённые трудности.

В данной работе мы приводим собственный опыт наблюдения за больными желчнокаменной болезнью (физико-химическая стадия) на фоне применения современного миотропного спазмолитика Одестона.

С целью изучения влияния Одестона на моторную функцию гепато-билиарного тракта в плане коррекции этих нарушений мы пролечили 11 больных с желчнокаменной болезнью (физико-химическая стадия) и изучили моторно-эвакуационную функцию гепато-билиарного тракта до и после проведённого лечения.

Верификация диагноза проводилась на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, данных этапного хроматического дуоденального зондирования (ЭХДЗ) с последующим лабораторным физико-химическим исследованием полученной желчи, которое позволяет графически

регистрировать желчеотделение, проводить биохимическое исследование всех полученных порций желчи как по концентрации, так и по дебиту её компонентов, выделившихся в 12-ти ПК за час после введения раздражителя.

Всем больным проводилось ультразвуковое исследование гепато-билиарного тракта с использованием желчегонного завтрака и расчётом показателя двигательной функции (ПДФ) желчного пузыря и желчевыводящих путей.

Контрольную группу составили 50 практически здоровых субъектов в возрасте от 19 до 21 года.

Математическую обработку результатов исследования проводили стандартными методами вариационной статистики. Достоверность различий средних величин определяли с помощью t критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при p<0,05.

Всем больным было проведено ЭХДЗ. Базальная, пузырная и печёночная желчь была получена у 10 больных (91%). Характеристика холереза у больных с физико-химической стадией желчнокаменной болезни представлена в таблице 1.

РИС.
Распределение больных по полу и возрасту.

По данным ЭХДЗ, на I этапе гиперхолия выявлялась у 5 больных (45%), гипохолия – у 3 больных (27%) и у 1 больного количество выделенной желчи было в норме.

В среднем незначительное увеличение объёма выделившейся желчи и некоторое уменьшение времени желчеотделения свидетельствовало о нормальном секреторном давлении в желчных протоках. В целом тип желчеотделения можно условно охарактеризовать как нормосекреторный. Состояние сфинктера Одди по результатам II этапа и сфинктера Люткенса (III этап) ЭХДЗ соответствовало гипертонии, что объяснялось сопутствующей дискинезией желчевыводящих путей. По результатам этапа желчного пузыря (IV) мы выявили достоверное снижение показателей объёма у 8 больных (73%) и времени – у 9 больных (82%). V этап ЭХДЗ имел гипосекреторный тип желчеотделения у 10 пациентов (91%).

Таким образом, у больных с физико-химической стадией желчнокаменной болезни был выявлен гипосекреторный тип желчеотделения и гипохолия. Имелась тенденция к увеличению объёма выделившейся желчи и уменьшению времени на I этапе, увеличение тонуса сфинктеров Одди и Люткенса (II и III этап), достоверное снижение объёма и времени V этапа. Исходя из всего вышесказанного, мы сочли целесообразным исследовать моторную функцию билиарного тракта и внешнесекреторную функцию

ТАБЛИЦА 1.
Поэтапная характеристика холереза по данным ЭХДЗ у больных с физико-химической стадией ЖКБ (M±m)

Этапы	Объём (мл)			Время (мин.)			Напряжение (мл/мин.)		
	Результат	Норма	Достовер-ность	Результат	Норма	Достовер-ность	Результат	Норма	Достовер-ность
I	43,0±10	30±4	P>0,05	15,0±2	20±2	P>0,05	2,9±0,4	1,3±0,1	P<0,01
II				7,6±1	6±1	P>0,05			
III	9,0±1,2	3±2	P <0,05	5,9±0,6	3±1	P<0,05	1,6±0,2	1,0±0,2	P<0,05
IY	43,7±4	64±7	P <0,05	20,0±1,6	33±3	P<0,01	2,2±0,1	2,1±0,2	P>0,05
Y	37,9±1	34±5	P >0,05	17,0±1	24±2	P<0,01	2,2± 0,2	1,3±0,1	P<0,01
ПЖ/час	134±16	78±7	P<0,01	60	60		2,2 ±0,2	1,3±0,1	P<0,01

ТАБЛИЦА 2.
Результаты этапов ЭХДЗ у больных с физико-химической стадией ЖКБ до и после приёма Одестона (M±m)

Этапы	Объём (мл)			Время (мин.)			Напряжение (мл/мин.)		
	До лечения	Норма	После лечения	До лечения	Норма	После лечения	До лечения	Норма	После лечения
I	43,0 ±10	30±4 p>0,05	23,0 ±2,1	15,0 ±2,5	20±2 p<0,01	8,8 ±0,7	2,9 ±0,4	1,3 ±0,1 p>0,05	2,6 ±0,2
II				7,6 ±1,0	6±1 p >0,01	4,1 ±0,3			
III	9,0 ±1,2	3±2 p>0,05	7,7 ±1,0	5,9 ±0,6	3±1 p<0,05	3,9 ±0,4	1,6 ±0,2	1,0 ±0,2 p>0,05	2,0 ±0,2
IY	43,7 ±4	64±7 p>0,05	49,8 ±4	20,0 ±1,6	33±3 p>0,05	21,8 ± 1	2,2 ±0,1	2,1 ±0,2 p>0,05	2,2 ±0,04
Y	37,9 ± 1	34±5 p>0,05	39,5 ± 1	17,0 ±1,0	24±2 p>0,05	17,3 ±1	2,2 ±0,2	1,3 ±0,1 p>0,05	2,1 ±0,1
ПЖ/час	134 ±11	78±7 p>0,05	111,8 ±6	60	60		2,2 ±0,2	1,3 ±0,1 p>0,05	2,1 ±0,1

печени до и после применения миотропного спазмолитика Одестона у данной группы больных.

Больные принимали Одестон по 200 мг за 30 минут до еды в течение 30 дней. Каких-либо побочных действий и осложнений больные не отмечали. Изучая состояние моторной функции гепатобилиарного тракта по данным ЭХДЗ на фоне применения Одестона, мы получили следующие результаты: в процессе воздействия Одестона мы наблюдали увеличение процента нормосекреции, а также улучшение моторно-тонической функции билиарного тракта. После проведённого курса приёма Одестона изучались результаты ЭХДЗ (таблица 2).

По данным таблицы 2, после проведённого лечения Одестоном мы наблюдали повышение процента нормотонии сфинктеров Одди и Люткенса у 5 и 7 больных (45% и 55%) по результатам ЭХДЗ, некоторое повышение кинетической способность желчного пузыря. Пузырная желчь (IV этап ЭХДЗ) получена нами в 100% случаев. Увеличение объёма пузырной желчи после проведённого курса получено нами у 7 обследованных больных (64%). Сократительная функция желчного пузыря практически не изменилась.

Этап печёночной секреции (V этап ЭХДЗ) после проведённого курса лечения Одестоном носил гиперсекреторный характер с повышением объёма печёночной желчи у 7 больных (64%) и напряжения у 5 больных (45%). Нормосекреторный тип желчеотделения мы выявляли у 4 больных (36%) с нормальными показателями объёма печёночной желчи.

Кроме этого, достоверное уменьшение исходно повышенного (0,8±0,02) ПДФ желчного пузыря и желчевыводящих путей ($p<0,05$), полученного методом ультразвукового сканирования с использованием желчегонного завтрака, также свидетельствует о нормализующем действии Одестона на состояние моторной функции гепатобилиарного тракта.

Таким образом, применение Одестона оказывает стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения у больных с физико-химической стадией желчнокаменной болезни, а также существенное влияние на моторную функцию билиарного тракта, нормализуя моторику сфинктеров и сократительную способность желчного пузыря. Поэтому Одестон может быть эффективно использован в комплексной терапии нарушений двигательной функции желчевыводящих путей, сопровождающихся болями в животе, метеоризмом, расстройством акта дефекации.

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

П.В. Селивёрстов,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

На сегодняшний день известно множество различных факторов, способствующих возникновению и развитию заболеваний печени, но вопросы своевременной их диагностики, прогноза, лечения и профилактики попрежнему являются актуальными в современном здравоохранении, поскольку затрагивают молодое и трудоспособное население земли. Одним из таких заболеваний, с высоким распространением, трудностями диагностики и возможностью прогрессирования, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Актуальность проблемы НАЖБП для мирового здравоохранения трудно переоценить, т. к. длительное время она занимает лидирующие позиции в структуре печеночной патологии и имеет тесную связь с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

С одной стороны, неалкогольная жировая болезнь печени – это самостоятельная нозологическая единица, представляющая собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. С другой стороны, НАЖБП рассматривается как печеночный компонент метаболического синдрома (МС) и ассоциированную с абдоминально–висцеральным ожирением, периферической инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией. У пациентов с НАЖБП прогноз определяется именно состоянием сердечно-сосудистой системы, поскольку пациенты чаще умирают от инсульта, инфаркта, нарушения ритма, нежели чем от гепатоцеллюлярной карциномы.

В ряде исследований было показано, что при НАЖБП риск возникновения ССО повышается независимо от других проявлений МС. Так, у пациентов с НАЖБП отмечается значимое увеличение толщины интимы сонной артерии, в среднем до 1,14 мм, которое рассматривается как достоверный субклинический признак атеросклероза с высоким риском развития ССО. Еще одним субклиническим признаком атеросклероза, встречающимся у больных НАЖБП, является эндотелиальная дисфункция, наличие которой подтверждается снижением эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии, что коррелирует со степенью морфологических изменений в печени независимо от пола, возраста, ИР и других компонентов МС. Таким образом, НАЖБП является одним из основных факторов развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также определяет их исход в большей степени, чем исход заболевания печени.

Одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний является ожирение. Так, среди лиц, страдающих ожирением, НАЖБП выявляется значительно чаще, нежели чем в общей популяции, а при морбидном ожирении возрастает более чем на 95%. Распространённость НАЖБП связана с нарастающей эпидемией ожирения и с целым рядом метаболических нарушений, возникающих у таких пациентов.

Считается, что НАЖБП чаще развивается у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м^2). Однако в последние годы появился ряд исследований, в которых показано, что

развитие неалкогольного стеатоза может происходить при увеличении массы тела, не достигающем критерия избыточности. Y. Chang и соавт. показали, что неалкогольный стеатоз формируется непосредственно в процессе увеличения веса, независимо от того, превышает ли ИМТ нормальные значения. Даже незначительное увеличение массы тела может привести к перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма, что, в свою очередь, способствует повышению риска ССО.

История изучения проблемы «жирной печени» берет свое начало от Гиппократа, который в V веке до н.э. заметил: «...весьма тучные от природы люди умирают чаще, чем худые». Позднее, в 1839 г., австрийский патологоанатом C. Rokitansky в своих трудах писал: «накопление жира в печени может стать первичным агентом, в результате которого развивается гранулярной формы цирроз печени». В 1884 г немецкий клиницист и патолог F.T. Frerichs впервые описал поражение печени при сахарном диабете (СД) как диабетический жировой гепатоз. В 1949 г. появились работы А.Л. Мясникова о гепатодистрофии при СД. В 1957 г. X. Thaler, изучая патологию печени при СД, охарактеризовал ее как стеатоз с воспалительной реакцией. В 1952 г. S. Zelman описал изменения печени у пациентов с ожирением, а уже в 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются морфологические изменения печени и отклонения печеночных тестов, которые уменьшаются после снижения веса. В 1960–1970 гг. С.Д. Подымова выделила группу больных, у которых при биопсии печени был выявлен стеатоз с мезенхимальной воспалительной реакцией, который позднее трактовали как стеатогепатит. Впервые в 1980 г. J. Ludwig предложил термин неалкогольного стеатогепатита, описав его как самостоятельное заболевание.

Помимо ожирения, возникновение НАЖБП может быть связано со множеством других факторов, таких как: особенности питания, гиподинамия, генетическая предрасположенность, активность жировой ткани, МС, СД, дислипидемия, применение лекарственных препаратов, нарушение процессов пищеварения и всасывания, болезни обмена, гипотиреоз, беременность, кишечный дисбиоз и др.

В научных исследованиях последних лет показана важная роль кишечной микрофлоры в формировании как ожирения, так и НАЖБП. Работы K. Harris et al. (2012) и Zhu L. et al. (2013) демонстрируют взаимосвязь кишечной микробиоты с накоплением жира в организме и развитием печеночной патологии.

Основной целью терапии НАЖБП является уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания, а также снижение риска ССО. Важно контролировать массу тела, соблюдать диетические рекомендации, вести активный образ жизни, отказаться от вредных привычек, контролировать уровень глюкозы в крови, корректировать липидный профиль и кишечный микробиоценоз, а также необходима адекватная терапия сопутствующих заболеваний и отмена гепатотоксичных препаратов.

Впервые изучить влияние снижения массы тела на течение стеатоза предприняли Andersen и соавт. в 1991 г. Калорийность рациона пациентов, включенных в исследование, была 400 ккал. В результате у 24% больных наблюдалось развитие портального воспаления низкой градации или прогрессирование портального цирроза, что свидетельствовало о необходимости постепенного снижения массы тела с целью предупреждения прогрессирования воспалительно-некротических изменений в ткани печени. Harrison и соавт. установили, что при соблюдении калорийности рациона на уровне 1400 ккал/сут. снижение массы тела до 9% приводило к выраженному уменьшению проявлений стеатоза и лобулярного воспаления, а снижение массы тела на 5% было минимально необходимым. Влияние диеты и физических упражнений на течение НАЖБП изучалось в работе Uneo и соавт., где была отмечена эффективность диетотерапии, идеальный вес × 25 ккал, и физических упражнений. Соблюдение рекомендаций у пациентов с НАЖБП в течение трех месяцев приводило к снижению в крови уровня печеночных ферментов, холестерина, сахара и к снижению степени стеатоза. Авторы обратили внимание на важность темпа снижения веса, который играет критическую роль и предопределяет морфологические изменения печени. В исследовании, проведенном Promrat и соавт., показано, что соблюдение сбалансированной диеты с калорийностью рациона в пределах 1000–1500 ккал/сут. в сочетании с физическими нагрузками продолжительностью 200 мин в неделю позволило достичь снижения массы тела более чем на 7%. При этом наблюдалось достоверное уменьшение проявлений стеатоза печени, лобулярного воспаления и НАСГ. По данным V. Gomez и соавт., для снижения уровня печеночных ферментов и уменьшения проявлений НАЖБП и снижения массы тела на 10% необходимо было снизить суточную калорийность рациона на 500 ккал и увеличить физическую активность до 200 мин. в неделю. Исследования St. George и соавт. показывают, что повышение физической активности до 200 мин в неделю, при снижение калорийности рациона на 400–600 ккал, оказывает благоприятное влияние на метаболический профиль пациентов НАЖБП и приводит к снижению уровня активности трансаминаз в сыворотке крови.

В нашем исследовании, проведенном на базе кафедры внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова под руководством проф. В.Г. Радченко, изучалась клиническая эффективность и безопасность БАД к пище «Гепагард Актив», в составе которого эссенциальные фосфолипиды, L-карнитин и витамин Е (Евразийский патент на состав препарата и его применение № EA19268 от 28.02.2014) у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза. На фоне терапии, по 1 капсуле 3 раза в день во время еды в течение трех месяцев, все 25 пациентов отмечали снижение повышенной массы тела. При анализе результатов биоимпедансометрии отмечалось снижение ИМТ на 10,7% и количество жировой ткани на 20,6%. При исследовании кишечного микробиоценоза имел место дисбиоз, выражающийся в существенном снижении доли бактероидов. Уменьшение доли бактероидов в микробиоте толстой кишки является характерным для пациентов с избыточным весом и ожирением, а снижение веса сопровождается достоверным увеличением количества бактероидов, что, в свою очередь, служит косвенным критерием эффективности проводимой терапии. Повышение доли бактероидов у таких пациентов ассоциируется с улучшением регуляции энергетического обмена и снижением риска развития метаболического синдрома (Ley R.E. et al., 2006; Fava F. et al., 2013). После курса терапии отмечалось достоверное увеличение доли бактероидов с 11,3±10,6 до 47,6±28,8% от общего количества

микроорганизмов (p<0,0001), что демонстрирует способность препарата восстанавливать нарушенный микробный баланс в толстой кишке, связанный с избыточной массой тела и риском развития системных нарушений метаболизма. Также наблюдалось статистически значимое снижение уровня ОХ с 5,9 до 5,1 ммоль/л и ЛПНП с 4,1 до 3,8 ммоль/л (p<0,05) и тенденция к снижению ЛПОНП, ТГ и КА. По данным ультразвукового исследования печени отмечалась положительная динамика за счет тенденции к нормализации размеров печени и регрессии признаков ее жировой инфильтрации. Достоверно улучшались показатели качества жизни. Выводы по исследованию: БАД к пище «Гепагард Актив» способствует положительной динамике симптомов НАЖБП на стадии стеатоза, улучшает состояние печени, нормализует липидный спектр, способствует снижению избыточной массы тела, устраняет микробный дисбаланс в толстой кишке, связанный с ожирением и системными нарушениями метаболизма, повышает качество жизни пациентов.

Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии нарушений жирового обмена и ССО. Основной целью терапии должна быть своевременная профилактика, направленная на предупреждение прогрессирования поражения печени: уменьшение степени стеатоза, предотвращение развития стеатогепатита, фиброза и цирроза, а также снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

ТОКСЕМИЯ И ДЕТОКСИКАЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ОСТРОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Т. Рахимов,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

По данным ВОЗ острая печеночная недостаточность занимает 3-е место в мире после сердечно-сосудистой и онкологической патологий. Обширный спектр нарушений функции печени варьирует от умеренных до фульминантной. Особенностями течения заболеваний печени являются высокий уровень летальности в остром периоде болезни (90%).

Клинические признаки поражения печени при острой печеночной недостаточности токсической этиологии отличаются многообразием: это увеличение размеров органа, болезненность при пальпации, желтуха, ряд болевых точек, интоксикация, полиорганная недостаточность, ДВС-синдром, синдром острых легочных повреждений (СОЛП). При этом не изучена детоксикационная функция легких, и установить ее можно только с помощью целенаправленных лабораторных исследований, многие из которых стали легкодоступными, рутинными в большинстве клинических лабораторий.

В работе анализируются результаты трех клинических случаев больных с острым токсическим гепатитом гелиотропной этиологии, осложненным острой печеночной недостаточностью. Гепатотоксическое вещество поступало в организм перорально. Больные поступили в реанимационное отделение в соматогенной фазе острого отравления. Детоксикационную функцию легких судили по уровню билирубина, активность АлАТ и АсАТ, количество молекул средних масс (МСМ) и тест парамеции во взятой одновременно смешанной венозной крови (СВК) и артериальной крови (АК). И по вена-артериальной (В-А) разнице судили о детоксикационной функции легких: в зависимости от степени тяжести отравления у 1-го больного была легкая степень, у 2-го – средняя степень и у 3-го – тяжелая степень тяжести.

У 1-го больного уровень билирубина в СВК 46,5 и в АК 46,0 и В-А разница 0,5 ммоль/л, АлАТ в СВК 4,51, АК 4,11 и В-А разница 0,40 мкмоль/ч.л, АсАТ в СВК 1,69, АК 1,36 и В-А разница 0,36 мкмоль/ч.л; МСМ в СВК 0,654, АК 0,351 и В-А разница 0,301 усл. ед.; тест парамеций в СВК 14, АК 18, В-А разница 4 мин.

У 2-го пациента уровень билирубина в СВК 94,7 и в АК 94,5 и В-А разница 0,2 ммоль/л, АлАТ в СВК 6,95, АК 6,95 и В-А разница 0 мкмоль/ч.л, АсАТ в СВК 2,26, АК 2,26 и В-А разница 0 мкмоль/ч.л; МСМ в СВК 0,950, АК 0,949 и В-А разница 0,001 усл. ед.; тест парамеций в СВК 11, АК 11, В-А разница 0 мин.

У 3-го больного уровень билирубина в СВК 218.1 и в АК 218,9 и В-А разница -0,8 ммоль/л, АлАТ в СВК 22,7, АК 25,0 и В-А разница -2,3 мкмоль/ч.л, АсАТ в СВК 5,52, АК 6,16 и В-А разница -0,64 мкмоль/ч.л; МСМ в СВК 1,124, АК 1,390 и В-А разница -0,266 усл. ед.; тест парамеций в СВК 9, АК 8, В-А разница – 1 мин.

Анализируя результаты исследования можно заключить, что у 1-го больного детоксикационная функция легких компенсированная, у 2-го пациента субкомпенсированная (начало СОЛП) и у 3-го декомпенсированная (СОЛП в разгаре).

Программа комплексной интенсивной терапии больных наряду с проведением плазмасорбции от 1 до 5 сеансов включала: во-первых, ликвидацию гиповолемии, восстановление перфузии тканей, транскапиллярного обмена путем стабилизации гидродинамического и повышения онкотического давления в плазме крови, регионарного и периферического кровообращения, реологических свойств крови и микроциркуляции; во-вторых, коррекцию нарушения дыхания и гипоксии, устранение артериальной гипоксемии, ингаляцию гелиокислородной смеси, поддержание на должном уровне транспортной функции крови, при не эффективности вышеперечисленных лечебных мероприятий проводили лечебную искусственную вентиляцию легких; в-третьих, профилактику и коррекцию нарушений коагулирующих свойств крови, синдрома полиорганной недостаточности, антибиотикотерапию воспалительных и септических осложнений; в-четвертых, коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния крови; в-пятых, гепатопротекторная терапия: гринтерол от 10 до 15 мг/кг/сут., преднизалон, дексаметазон, контрикал, гордокс и полноценное энтеральное или парентеральное питание.

В результате комплексной интенсивной терапии 1-й и 2-й пациенты были выписаны с выздоровлением, у 3-го больного развился цирроз печени.

УДК: 616.9:616-036.2:613.6

ЭПИДЕМИОЛОГО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РИСКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ В ЗОНЕ СТРОИТЕЛЬСТВА ГИДРОТЕХНИЧЕСКОГО СООРУЖЕНИЯ

Н.А. Мешков[1], Р.С. Рахманов[2], Е.А. Вальцева[1], А.В. Загайнова[1], А.Н. Русскова[1], Т.В. Алтер[1], С.А. Разгулин[3],

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт экологии человека и гигиены окружающей среды им. А.Н. Сысина», г. Москва,
[2]ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профессиональной патологии»,
[3]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Мешков Николай Алексеевич *– e-mail: professor121@rambler.ru*

Изменение качества воды при строительстве гидротехнических сооружений сопровождается ростом патогенных бактерий, являющихся фактором риска возникновения острых кишечных инфекций (ОКИ). Целью исследования явилась оценка влияния качества воды на заболеваемость ОКИ населения в зоне проектируемого Нижегородского низконапорного гидроузла. Установлено, что микробное загрязнение воды из распределительной сети повышено по сравнению с Н. Новгородом в Балахнинском (p=0,005) и Городецком (p=0,001) районах. В Балахнинском районе выше (p=0,002), чем в Н. Новгороде, заболеваемость ОКИ детского населения, заболеваемость ОКИ взрослых повышена (p=0,005) как в Балахнинском, так и Городецком (p=0,001) районах. Выявлена связь заболеваемости населения ОКИ с микробным загрязнением воды из распределительной сети и источников нецентрализованного водоснабжения. Установлено, что риск ОКИ в Балахнинском районе «очень высокий» (0,8), а в Городецком районе и Н. Новгороде «высокий» – соответственно 0,6 и 0,4. Одной из причин микробного загрязнения воды в этих районах является высокий удельный вес ветхих и аварийных сетей, что подтверждается выявленной зависимостью заболеваемости инфекционными болезнями детей в Балахнинском районе от числа аварий на распределительной сети (p<0,03).

Принятая в республике система медицинской помощи пациентам с обструктивными заболеваниями поджелудочной железы позволяет эффективно использовать ресурсы здравоохранения и приблизить специализированную помощь населению отдаленных территорий.

Ключевые слова: качество воды, источники водоснабжения, микробиологические показатели, заболеваемость острыми кишечными инфекциями, микробный риск.

The water quality changes emerged during erection of water-engineering system are accompanied by pathogenic bacteria growth which is a risk factor for onset of acute intestinal infections (AII). The goal of research is to evaluate the impact of water quality on AII incidence in population living in the vicinity of a projectable Nizhny Novgorod low-pressure water-engineering system. It has been revealed that water microbial contamination level from distribution net water supply in Balakhna (p=0,005) and Gorodets (p=0,001) regions is higher than in Nizhny Novgorod. AII incidence among children living in Balakhna region is higher than among children living in Nizhny Novgorod (p=0,002). AII incidence among adults living in Balakhna (p=0,005) and Gorodets (p=0,001) regions is also higher than among adults living in Nizhny Novgorod (p=0,002). The study showed that AII incidence among population is associated with the water microbial contamination level from distribution net and non-centralized water supply. It has been determined that the risk of AII is «very high» in Balakhna region (0,8), and the risk of AII is «high» in Gorodets region and Nizhny Novgorod (0,6 and 0,4, respectively). One of reasons of microbial contamination of water in these regions is a high portion of dilapidated and wrecking distribution nets, that is confirmed by the correlation between the incidence of infectious diseases among children living in Balakhna region and the accident rate at distribution net water supply (p<0,03).

Key words: water quality, water supply sources, microbiological indices, acute intestinal infection incidence, microbial risk.

Введение

Основными проблемами при строительстве гидротехнических сооружений (ГТС) являются антропогенное загрязнение водоемов, недостаточная экологическая безопасность и надежность систем хозяйственно-питьевого водоснабжения [1].

Строительство ГТС приводит к изменению качества воды, появлению источников возбудителя и переносчиков инфекционных заболеваний. Качество воды играет важную роль в возникновении острых кишечных инфекций, представляющих собой наиболее распространенный фактор риска для здоровья, связанный с питьевой водой [2, 3]. Основными причинами возникновения вспышек ОКИ является бактериальное загрязнение воды в зонах санитарной охраны питьевых водопроводов, аварийное состояние головных сооружений водопроводов, нарушение режима очистки и обеззараживания воды на питьевых водопроводах, неудовлетворительное санитарно-техническое состояние водопроводных и канализационных сетей и смотровых колодцев, приводящее к авариям и подсосам сточных вод [4–7].

Цель исследования: оценка влияния качества воды на заболеваемость острыми кишечными инфекциями населения в зоне проектируемого Нижегородского низконапорного гидроузла.

Материал и методы

Участок проектируемого ННГУ простирается от нижнего бьефа Горьковского (Нижегородского) водохранилища до пгт. Большое Козино Балахнинского района, то есть зона влияния ННГУ включает Городецкий и Балахнинский районы (районы наблюдения). В качестве территорий сравнения выбраны Семеновский район и г. Нижний Новгород.

Санитарно-эпидемиологическое состояние среды обитания оценивалось по данным государственных докладов о санитарно-эпидемиологической обстановке в Нижегородской области в 2005–2014 годах, а также данным, представленным Управлением Роспотребнадзора по Нижегородской области, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области», докладов Министерства экологии и природных ресурсов Нижегородской области о состоянии окружающей среды и природных ресурсов Нижегородской области, и инженерно-экологических изысканий ОАО «Инженерный центр энергетики Поволжья» за 2014 год.

Выполнен сравнительный анализ качества воды по количеству (%) проб воды из источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, нестандартных по микробиологическим показателям, и заболеваемости ОКИ детского и взрослого населения в районах наблюдения и на территориях сравнения.

Данные о заболеваемости ОКИ детского и взрослого населения были представлены Управлением Роспотребнадзора по Нижегородской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Нижегородской области».

Риск возникновения ОКИ рассчитывался в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.1.10.00.31-11 [8].

Математическая и графическая обработка исходных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0. Количественные данные представлены как M±σ и 95% доверительные границы (confidence limits). Статистическая значимость различий между показателями оценивалась с помощью тестов Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), Колмогорова-Смирнова (Kolmogorov-Smirnov two-sample test) и критерия χ^2. Различия считались достоверными при значении $p<0,05$. Причинно-следственные отношения выявляли методом корреляционно-регрессионного анализа. Адекватность уравнений регрессии оценивалась по величине коэффициентов корреляции R и детерминации R^2, статистическая значимость моделей и переменных – по критериям F Фишера, t Стьюдента. Для оценки вклада факторов риска в формирование изучаемой патологии использовались Δ-коэффициенты.

Результаты и их обсуждение

Водоснабжение населения Городецкого района осуществляется в основном из подземного горизонта. Обеспеченность населения г. Городца централизованным водоснабжением достигает 90,0%. В Балахнинском районе 60,4% воды поступает из р. Волги и 39,6% – из подземных источников. Обеспеченность централизованным водоснабжением населения Балахнинского района составляет 77,2%, изношенность водопроводных сетей достигает 85,0%. Источником хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Семёнов является р. Керженец (приток р. Волги). Обеспеченность населения централизованным водоснабжением составляет 68,0%, изношенность водопроводных сетей – 75%. Водоснабжение заречной части Н. Новгорода осуществляется из р. Волги, нагорной части – из р. Оки, изношенность водопроводных сетей составляет от 70,0 до 80,0%.

ТАБЛИЦА 1.

Количество проб воды, нестандартных по микробиологическим показателям, % (M±σ)

Территории (районы)	Источники водоснабжения		
	Хозяйственно-питьевые	Распределительная сеть	Нецентрализованные
Балахнинский	22,2±6,9 (15,7-28,6)*	3,9±3,0 (1,4-6,4)	41,9±20,4 (20,5-63,3)
Городецкий	11,2±5,1 (6,5-15,9)	4,6±1,7 (3,2-6,0)	21,5±23,3 (-7,5-50,4)
Семеновский	6,6±4,8 (2,2-11,0)	5,2±1,8 (3,7-6,7)	61,0±11,3 (49,2-72,9)
Н. Новгород	30,4±15,4 (16,2-44,7)	1,2±0,5 (0,8-1,6)	79,1±9,4 (64,1-94,1)

Примечание: ** – 95% доверительный интервал.*

Анализ аварийных ситуаций на водопроводных сетях показал, что за период 2010–2014 гг. в Городецком районе произошло 71,3±11,5 аварий, в Балахнинском и Семеновском районах – соответственно 49,5±51,1 и 53,4±4,0 аварии.

Величины нестандартных проб воды в районах наблюдения и на территориях представлены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что в Балахнинском районе количество нестандартных по микробиологическим показателям проб воды из источников хозяйственно-питьевого водоснабжения выше, чем в Городецком (p=0,01) и Семеновском (p=0,008) районах. Между Балахнинским районом и Н. Новгородом достоверных различий не установлено; в Городецком районе количество таких проб ниже, чем в Н. Новгороде (p=0,002). Микробное загрязнение воды из распределительной сети в Балахнинском и Городецком районах выше, чем в Н. Новгороде – соответственно p=0,005 и p=0,001, а воды из нецентрализованных водоисточников ниже – p=0,025 и p=0,02.

Показатели заболеваемости детского и взрослого населения ОКИ установленной этиологии на изучаемых территориях представлены на рисунках 1 и 2.

Как показано на рисунках 1 и 2, заболеваемость детского населения ОКИ установленной этиологии в Балахнинском районе выше (p=0,002), чем в Городецком районе и на территориях сравнения (p=0,005). В Городецком районе заболеваемость ОКИ выше, чем в Семеновском (p=0,002). Заболеваемость ОКИ установленной этиологии взрослых в Балахнинским районе существенно выше (p<0,005), чем на других сравниваемых территориях, а в Городецком – выше, чем в Семеновском районе и Н. Новгороде (p<0,005).

Показатели заболеваемости детского и взрослого населения ОКИ неустановленной этиологии на изучаемых территориях представлены на рисунках 3 и 4.

Как показано на рисунках 3 и 4, заболеваемость детского населения ОКИ неустановленной этиологии в Балахнинском районе достоверно выше, чем в Городецком (p=0,002), и ниже, чем в Н. Новгороде (p=0,041). В Городецком районе заболеваемость детей ниже, чем в Семеновском районе (p=0,026), Н. Новгороде и области (p=0,002). Заболеваемость взрослого населения ОКИ неустановленной этиологии в Балахнинском районе выше, чем в Городецком и Семеновском районах (p=0,002), Н. Новгороде (p=0,015) и области (p=0,002); в Городецком районе – ниже, чем в Н. Новгороде и области (p=0,002).

Анализ причинно-следственных связей между изучаемой патологией и микробным загрязнением воды из разных источников водоснабжения показал, что факторами

РИС. 1.
Средние показатели заболеваемости детей ОКИ установленной этиологии, M±σ.

РИС. 3.
Средние показатели заболеваемости детей ОКИ неустановленной этиологии, M±σ.

РИС. 2.
Средние показатели заболеваемости взрослых ОКИ установленной этиологии, M±σ.

РИС. 4.
Средние показатели заболеваемости взрослых ОКИ установленной этиологии, M±σ.

распространения ОКИ установленной этиологии среди детского населения в Балахнинском районе является вода из распределительной сети и нецентрализованных источников водоснабжения (R=0,861; R^2=0,741; p<0,36), доли объясненной этими факторами дисперсии заболеваемости составили соответственно 13,1% и 89,9%. Фактором распространения ОКИ неустановленной этиологии среди детей является вода из нецентрализованных водоисточников: y = 619,5 + 2,8 × Вода МБ нц (R=0,757; R^2=0,573; p<0,08), доля обусловленной заболеваемости составляет 57,3%. Модель зависимости заболеваемости ОКИ установленной этиологии взрослого населения Балахнинского района от микробного загрязнения воды из распределительной сети и нецентрализованных источников водоснабжения – y = -101,67 + 37,09 × Вода МБ сеть + 2,06 × Вода МБ нц (R=0,883; R^2=0,780; p<0,1) – выявила связь этой патологии с микробным загрязнением воды из распределительной сети (p<0,05). Фактором распространения ОКИ неустановленной этиологии среди детей является вода из источников нецентрализованного водоснабжения (R=0,757; R^2=0,573; p<0,08), доля обусловленной заболеваемости составляет 57,3%. Заболеваемость взрослых ОКИ неустановленной этиологии связана с микробным загрязнением воды из этих водоисточников на 66,9% (R=0,818; p<0,05).

В Городецком районе заболеваемость детей ОКИ установленной этиологии на 37,8% зависит от микробного загрязнения воды из источников хозяйственно-питьевого и на 62,2% – нецентрализованного водоснабжения (R=0,998; R^2=0,997; p<0,07). ОКИ установленной этиологии среди взрослых на 58,9% обусловлены микробным загрязнением воды из распределительной сети и на 41,1% – нецентрализованных водоисточников (R=0,731; R^2=0,534; p<0,43). Заболеваемость детей ОКИ неустановленной этиологии зависит от микробного загрязнения воды из источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, но модель этой зависимости не адекватна, статистически не значима (R=0,639; R^2=0,408; p<0,17) и объясняет менее 50% дисперсии зависимой переменной. Среди взрослых фактором распространения заболеваемости ОКИ неустановленной этиологии является вода из нецентрализованных водоисточников, но модель также не адекватна,

статистически не значима (R=0,544; R^2=0,296; p<0,92) и объясняет всего лишь 29,6% дисперсии этой патологии.

Адекватные, статистически не значимые модели причинно-следственных отношений для прогноза не пригодны, но могут быть использованы для анализа ситуации.

Полученные результаты сопоставимы с данными, представленными в работах М.А. Поздняковой с соавт. (2012) и Е.Ю. Петровой с соавт. (2013) [6, 7].

В результате комплексной оценки риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путём, установлено, что в Балахнинском и Городецком районах эти величины составили соответственно 0,8 – «очень высокий» и 0,6 – «высокий». В Семеновском районе риск «средний» (0,3), в Н. Новгороде – «высокий» (0,4).

Характеристика причинно-следственных связей между показателями микробного загрязнения воды [8] в распределительной сети и числом аварий представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, модели зависимости показателей микробного загрязнения воды в распределительной сети от числа аварий в районах наблюдения адекватны по коэффициентам корреляции R и детерминации R^2, но статистически не значимы по критерию F Фишера. Все построенные модели не пригодны для прогноза, но могут применяться для анализа ситуации.

В Семеновском районе причинно-следственные отношения между показателями микробного загрязнения воды, за исключением количества проб из распределительной сети с числом колиформных бактерий 2 КОЕ/100 мл ОКБ и более, и числом аварий не выявлены.

ТАБЛИЦА 2.
Показатели адекватности и статистической значимости уравнений регрессии

Районы наблюдения и сравнения, показатели микробного загрязнения воды	Multiple		F	P <
	R	R^2		
Городецкий				
средний индекс ОКБ в распределительной сети (КОЕ/100 мл)	0,878	0,771	3,37	0,31
среднее число микроорганизмов в 1 мл воды в распределительной сети	0,977	0,954	20,96	0,13
% нестандартных по микробиологическим показателям проб воды из распределительной сети	0,962	0,925	12,25	0,17
% проб из распределительной сети с числом колиформных бактерий 2 КОЕ/100 мл ОКБ и более	0,878	0,771	3,37	0,31
Балахнинский				
средний индекс ОКБ в распределительной сети (КОЕ/100 мл)	0,787	0,619	3,24	0,21
среднее число микроорганизмов в 1 мл воды в распределительной сети	0,896	0,803	8,12	0,10
% нестандартных по микробиологическим показателям проб воды из распределительной сети	0,800	0,640	3,56	0,19
% проб из распределительной сети с числом колиформных бактерий 2 КОЕ/100 мл ОКБ и более	0,776	0,602	3,03	0,22
Семеновский				
средний индекс ОКБ в распределительной сети (КОЕ/100 мл)	0,024	0,001	0,002	0,96
среднее число микроорганизмов в 1 мл воды в распределительной сети	0,018	0,000	0,001	0,97
% нестандартных по микробиологическим показателям проб воды из распределительной сети	0,022	0,000	0,001	0,97
% проб из распределительной сети с числом колиформных бактерий 2 КОЕ/100 мл ОКБ и более	0,609	0,371	1,77	0,27

Выявлена адекватная и статистически значимая причинно-следственная связь между заболеваемостью детского населения Балахнинского района инфекционными болезнями и числом аварий на распределительной сети (R=0,972; R^2=0,945; p<0,03).

В результате исследования установлено, что заболеваемость детского и взрослого населения ОКИ в районах наблюдения связана с микробным загрязнением воды из распределительной сети и источников нецентрализованного водоснабжения. Одной из причин микробного загрязнения воды является высокий удельный вес ветхих и аварийных сетей, особенно в Балахнинском районе, приводящий к снижению качества воды при транспортировке непосредственно потребителю и вторичному загрязнению питьевой воды.

Выводы

1. Количество проб воды из источников хозяйственно-питьевого водоснабжения, нестандартных по микробиологическим показателям, в Балахнинском районе превышает аналогичные показатели в Городецком (p=0,01) и Семеновском (p=0,008) районах. Уровень микробного загрязнения воды из распределительной сети в Балахнинском и Городецком районах существенно выше, чем в Н. Новгороде – соответственно p=0,005 и p=0,001.

2. В Балахнинском районе заболеваемость детского населения ОКИ установленной этиологии выше (p=0,005), чем в Семеновском районе и Н. Новгороде, в Городецком – только по сравнению с Семеновским районом (p=0,002). Повышена в районах наблюдения и заболеваемость взрослого населения ОКИ установленной этиологии (p=0,005). Заболеваемость ОКИ неустановленной этиологии выше, чем в Семеновском районе (p=0,002) и Н. Новгороде (p=0,015), только среди взрослого населения Балахнинском района.

3. Обусловленность заболеваемости ОКИ установленной этиологии детского населения в Балахнинском районе микробным загрязнением воды из распределительной сети и нецентрализованных источников водоснабжения составляет соответственно 13,1% и 89,9%, а 57,3% ОКИ неустановленной этиологии – из нецентрализованных. Заболеваемость ОКИ установленной этиологии взрослого населения связана с микробным загрязнением воды из распределительной сети (p<0,05), а ОКИ неустановленной этиологии – из нецентрализованных водоисточников (p<0,05).

4. В Городецком районе обусловленность заболеваемости ОКИ установленной этиологии детского населения микробным загрязнением воды из источников хозяйственно-питьевого водоснабжения составляет 37,8%, нецентрализованного – 62,2%. Среди взрослых 58,9% ОКИ установленной этиологии связаны с микробным загрязнением воды из распределительной сети. На распространение ОКИ неустановленной этиологии среди детского и взрослого населения влияют другие факторы, так как модели зависимости не адекватны, а объясненная микробным загрязнением воды заболеваемость составляет менее 50%.

5. Установлено, что риск возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путём, в Балахнинском и Городецком районах соответственно «очень высокий» (0,8) и «высокий» (0,6), в Семеновском районе и Н. Новгороде – «средний» (0,3) и «высокий» (0,4).

6. Одной из ведущих причин микробного загрязнения воды в районах наблюдения является высокий удельный вес ветхих и аварийных сетей, что подтверждается ростом показателей микробного загрязнения воды с увеличением числа аварий. В Балахнинском районе выявлена зависимость инфекционной заболеваемости среди детей от числа аварий на распределительной сети (p<0,03).

ЛИТЕРАТУРА

1. Сейдалиев Г.С. Геоэкологический анализ антропогенного воздействия на состояние Воронежского водохранилища: автореф. дисс. ... канд. географ. наук. Воронеж. 2009. 179 с.

Seydaliev G.S. Geoekologicheskiy analiz antropogennogo vozdeystviya na sostoyanie Voronezhskogo vodokhranilischa: avtoref. diss. ... kand. geograf. nauk. Voronezh. 2009. 179 s.

2. Бобун И.И., Бузинов Р.В., Гудков А.Б., Носовской Т.И. Состояние централизованного водоснабжения Архангельской области и г. Архангельска. Экология человека. 2003. № 5. С. 54-57.

Bobun I.I., Buzinov R.V., Gudkov A.B., Nosovskoy T.I. Sostoyanie centralizovannogo vodosnabzheniya Arkhangel'skoy oblasti i g. Arkhangel'ska. Ekologiya cheloveka. 2003. № 5. S. 54-57.

3. Загайнова А.В., Рахманин Ю.А., Талаева Ю.Г. и др. Оценка микробного риска для установления зависимости между качеством воды и заболеваемостью населения кишечными инфекциями. Гигиена и санитария. 2010. № 3. С. 28-31.

Zagaynova A.V., Rakhmanin Yu.A., Talaeva Yu.G. i dr. Ocenka mikrobnogo riska dlya ustanovleniya zavisimosti mezhdu kachestvom vody i zabolevaemost'yu naseleniya kishechnymi infekciyami. Gigiena i sanitariya. 2010. № 3. S. 28-31.

4. Архангельский В.И., Мельниченко П.И. Гигиена. Compendium: учебное пособие. 2012. 392 с.

Arkhangel'skiy V.I., Mel'nichenko P.I. Gigiena. Somrendium: uchebnoe posobie. 2012. 392 s.

5. Калашник Ж.В. Экологические проблемы водных ресурсов Нижнего Поволжья и их влияние на здоровье населения. Вестник АГТУ. 2005. № 6 (29). 195-199.

Kalashnik Zh.V. Ekologicheskie problemy vodnykh resursov Nizhnego Povolzh'ya i ikh vliyanie na zdorov'e naseleniya. Vestnik AGTU. 2005. № 6 (29). 195-199.

6. Позднякова М.А., Федотова И.В., Липшиц Д.А. О результатах анализа заболеваемости острыми кишечными инфекциями населения Нижегородской области в зависимости от организации хозяйственно-питьевого водоснабжения. Медицинский альманах. 2012. № 1 (20). С. 20-22.

Pozdnyakova M.A., Fedotova I.V., Lipshic D.A. O rezul'tatakh analiza zabolevaemosti ostrymi kishechnymi infekciyami naseleniya Nizhegorodskoy oblasti v zavisimosti ot organizacii khozyaystvenno-pit'evogo vodosnabzheniya. Medicinskiy al'manakh. 2012. № 1 (20). S. 20-22.

7. Петров Е.Ю., Княгина О.Н., Липшиц Д.А., Марахова Л.Б., Никитина Ю.А. Оценка особенностей риска для здоровья населения, обусловленного условиями санитарно-гигиенического обеспечения питьевой водой в Нижегородской области. Медицинский альманах. 2013. № 2 (26). С. 117-119.

Petrov E.Yu., Knyagina O.N., Lipshic D.A., Marakhova L.B., Nikitina Yu.A. Ocenka osobennostey riska dlya zdorov'ya naseleniya, obuslovlennogo usloviyami sanitarno-gigienicheskogo obespecheniya pit'evoy vodoy v Nizhegorodskoy oblasti. Medicinskiy al'manakh. 2013. № 2 (26). S. 117-119.

8. МР 2.1.10.00.31-11. Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путём: Методические рекомендации. Тюмень. 2011.

MR 2.1.10.00.31-11. Kompleksnaya ocenka riska vozniknoveniya bakterial'nykh kishechnykh infekciy, peredavaemykh vodnym putyom: Metodicheskie rekomendacii. Tyumen'. 2011.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВАКОЛА® В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

В.Г. Кукес, Е.А. Смолярчук, С.Ю. Сереброва, Д.О. Кургузова
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Запор – синдром, характеризующийся увеличением времени между актами дефекации по сравнению с физиологической нормой, или систематическим недостаточным опорожнением кишечника, или затруднением акта дефекации при сохранении нормальной периодичности стула. Физиологическая норма частоты дефекации индивидуальна: она может составлять от 3 раз в сутки до 3 раз в неделю.

Запор является одним из наиболее распространенных симптомов, значительно снижающих качество жизни. По разным данным запором страдает от 15 до 30% взрослого населения; старше 60 лет – до 60%. Тенденцией является и увеличение количества запоров у детей и подростков.

Причины запоров многообразны и не всегда очевидны. Условно запоры можно разделить на органические и функциональные, связанные с нарушениями регуляции функции органов пищеварения.

Функциональный запор (ФЗ), согласно Римским критериям III (2006), должен сопровождаться в течение 12 и больше недель, не обязательно последовательных, двумя и более признаками:

1. натуживание при более 25% актов дефекации;

2. комковидный или плотный стул при более 25% актов дефекации;

3. ощущение неполного опорожнения при более 25% актов дефекации;

4. наличие аноректального препятствия при более 25% актов дефекации;

5. ручное пособие при более 25% актов дефекации (например, пальцевая эвакуация, поддержка рукой промежности);

6. менее трех актов дефекации в неделю.

При обсуждении хронических запоров нельзя обойти вниманием проблему синдрома раздраженного кишечника (СРК), для диагностики которого также используют Римские критерии III. Диагноз СРК выставляется при наличии абдоминальной боли или дискомфорта, по крайней мере, в течение трех дней в месяц за последние три месяца. Боль или дискомфорт ассоциируются с двумя и более признаками:

1. улучшение (облегчение болей) после акта дефекации;

2. начало, ассоциирующееся с изменением частоты стула;

3. начало, ассоциирующееся с изменением формы (внешнего вида) стула.

Соответствие данным критериям должно соблюдаться в течение не менее трех последних месяцев с началом проявлений не менее чем за шесть месяцев перед диагностикой.

Изменение частоты стула (ненормальная частота стула): три и менее испражнений в неделю или больше трех испражнений в день. Изменение формы стула подразумевает под собой наличие шероховатого/твердого или

расслабленного/водянистого стула. Дефекация может сопровождаться выделением слизи из прямой кишки, необходимостью натуживания. Дефекация может не приводить к ощущению полного опорожнения кишечника и вздутия живота.

Болевой синдром при СРК не носит постоянный характер, отсутствует в ночное время и уменьшается после акта дефекации. Чаще боли или абдоминальный дискомфорт локализуется в подвздошных областях; у женщин боли могут усиливаться во время менструаций.

ФЗ связан с нарушением нейрогуморальной регуляции и моторной функции кишечника. Несмотря на различия и сложность современных классификаций, считают, что ФЗ является вариантом СРК, отличаясь лишь отсутствием болей в животе вследствие более высокого порога чувствительности кишечника.

Важно помнить, что ФЗ и СРК – диагнозы исключения, требующие подтверждения отсутствия органической патологии кишечника (опухоли, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, целиакия, абдоминальный ишемический синдром, дивертикулез кишечника и др.) или болезней других органов и систем, которые могут вызывать подобную клиническую картину.

Фармакологические препараты, используемые для нормализации моторной функции кишечника при ФЗ и СРК с преобладанием запоров, не являются универсально эффективными, что обусловливает необходимость индивидуального подхода к назначению терапии. Вследствие высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости большие надежды в лечении хронических запоров возлагаются на осмотические слабительные, в частности, содержащие высокомолекулярный полиэтиленгликоль 4000 (макрогол 4000).

Препараты, созданные на основе высокомолекулярного полиэтиленгликоля 4000, используются для лечения хронических запоров в большинстве стран мира; они принимаются пациентами в виде изоосмотических растворов, и представляют собой эффективные средства как для взрослых, так и для детей.

Благодаря высокой молекулярной массе макрогол 4000 не всасывается из желудочно-кишечного тракта, не влияет на активность ферментов системы метаболизма и ферментов-транспортеров, не оказывает системных фармакодинамических эффектов. Макрогол 4000 препятствует абсорбции воды из желудка и кишечника, стимулирует эвакуаторную функцию кишечника. Макрогол 4000 образует водородные связи с молекулами воды в просвете кишки, за счет чего увеличивает содержание жидкости в химусе; раздражает механорецепторы, что приводит к усилению перистальтики кишечника. Важным свойством макрогола 4000 является содействие восстановлению естественных позывов на дефекацию и сохранению регулярного стула.

Отечественный препарат Лавакол® длительно присутствует на российском фармацевтическом рынке и успешно используется для подготовки толстого кишечника к инструментальным исследованиям. В настоящее время проводится клиническое исследование с целью расширения показаний к применению Лавакола®: «Симптоматическое лечение запоров» (Разрешение Министерства здравоохранения РФ на проведение клинического исследования № 327 от 23 июня 2015 г.). Участие в исследовании завершили 68 пациентов, что сформировало значительный опыт применения Лавакола в лечении ФЗ и СРК (в соответствии с Римскими критериями III).

Материал и методы

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 30 до 75 лет; установленный диагноз СРК с преобладанием запоров или ФЗ на основании Римских критериев III; наличие подписанного и датированного пациентом информированного согласия.

Критерии невключения: неспособность пациента адекватно воспринять инструкцию исследователя по процедуре исследования; симптомы анемии; изменение лимфоузлов; новообразования брюшной полости; заболевания аноректальной области; признаки других заболеваний, способных вызвать запоры; наличие у больного подтвержденных диагнозов: целиакия (глютеновая энтеропатия), лактазная и дисахаридазная недостаточность, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы; эндокринные расстройства (гипертиреоз, гормон-продуцирующие опухоли ЖКТ); болезнь Крона, язвенный колит, лимфоцитарный или коллагеновый колит, радиационный колит; ишемическая болезнь органов пищеварения; острая инфекционная диарея, антибиотико-ассоциированная диарея и псевдомембранозный колит; лямблиоз; синдром избыточного бактериального роста; дивертикулит, болезнь Уиппла, амилоидоз с поражением кишечника; вирусные поражения толстой кишки (цитомегаловирус, вирус простого герпеса); наличие «симптомов тревоги»: кровь в стуле; необъяснимая потеря веса; отсутствие аппетита; боли в животе неясной этиологии; лихорадка; объемные образования в брюшной полости; асцит; выраженные нарушения общего состояния пациента (в т. ч. дегидратация, сердечная недостаточность); кишечная непроходимость; токсическое расширение толстой кишки; стеноз желудка; перфорация желудка или кишечника; нарушение функции почек; беременность, кормление грудью; индивидуальная повышенная чувствительность к отдельным компонентам препарата; курсовое применение препаратов, запрещенных к использованию в данном исследовании на протяжении предшествующих 28 дней; одновременное участие в другом клиническом исследовании.

К настоящему моменту закончили исследование 14 мужчин и 20 женщин в возрасте 69±5 лет в основной группе и 11 мужчин и 23 женщины в возрасте 67±6 лет в контрольной. В основной группе диагноз ФЗ установлен 16 пациентам и 13 пациентам контрольной; диагноз СРК с преобладанием запоров установлен 18 пациентам основной группы и 21 пациенту контрольной. При сравнении клинико-демографических и антропометрических параметров в группах статистически достоверных различий не было.

Пациенты основной группы принимали Лавакол®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 12 г, производства ЗАО «Московская фармацевтическая фабрика». Пациенты контрольной группы принимали Форлакс®, порошок для приготовления раствора для приема внутрь 10 г, производства «Бофур Ипсен Индастри» (Франция). Пациенты принимали Лавакол® или Форлакс® по 1 пакету (12 г Лавакола® или 10 г Форлакса®) в сутки. При недостаточном эффекте через 7±1 день применения суточная доза увеличивалась до 24 г Лавакола® или 20 г Форлакса®. Продолжительность приема сравниваемых препаратов составила 28±3 дня. Сравнительная оценка эффективности и безопасности проводилась на основании клинико-лабораторных данных, а также с помощью бристольской шкалы оценки, Визуально-аналоговой шкалы и опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale).

ТАБЛИЦА
Динамика симптомов по шкалам «Абдоминальная боль» и «Синдром запоров» опросника GSRS

Группа	Шкала	До лечения	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
Основная	Абдоминальная боль	3,0±0,9	2,5±0,7 **	2,2±0,4 ***	2,2±0,4 ***	2,1±0,3 ***
	Синдром запоров	18,9±2,0	12,5±5,6 ***	9,3±4,1 ***	6,2±2,9 ***	5,9±2,4 ***
Контрольная	Абдоминальная боль	2,9±0,9	2,5±0,8 **	2,3±0,5 ***	2,2±0,4 ***	2,1±0,4 ***
	Синдром запоров	18,6±2,4	12,7±5,0 ***	9,8±4,4 ***	6,0±2,9 ***	5,5±2,3 ***

Примечание: *** и *** – соответственно p<0,01 и p<0,001 при сравнении с результатами до начала лечения.*

Результаты исследования

На фоне приема как Лавакола® по 12–24 г/сут., так и Форлакса® по 10–20 г/сут. не было выявлено клинически значимых изменений при осмотре и инструментальных исследованиях, а также достоверной динамики параметров оценки жизненно-важных показателей, ЭКГ (частота сердечных сокращений, продолжительность интервалов PQ и QT, ширина комплекса QRS, положение сегмента ST), клинического и биохимического (включая концентрации калия и натрия) анализов крови и клинического анализа мочи.

Несмотря на полиморбидность (с преобладанием заболеваний сердечно-сосудистой системы), у пациентов, включенных в исследование, как в основной, так и в контрольной группах наблюдалась достоверная положительная динамика самочувствия, оцениваемая с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ): соответственно 30±15 и 27±13 баллов до лечения, 40±13 и 37±15 баллов после лечения (p<0,001).

Частота дефекации до лечения в основной группе составляла до лечения 2,1±0,5 раза в неделю, в контрольной группе – 2,0±0,5 раза в неделю (p>0,05). Через неделю, две недели, три недели терапии частота дефекации увеличилась в основной группе соответственно до 3,0±1,0 (p<0,001); 4,1±1,0 (p<0,001); 4,5±0,8 (p<0,001); 4,8±1,0 (p<0,001); в контрольной группе – соответственно до 2,9±0,8 (p<0,001); 4,1±0,7 (p<0,001); 4,8±0,6 (p<0,001); 4,9±0,8 (p<0,001). В одинаковые сроки от начала лечения запоров достоверных различий по частоте стула между группами не наблюдалось.

Суточная доза препаратов через неделю лечения была удвоена для девяти пациентов основной и десяти пациентов контрольной группы.

При оценке симптомов с помощью опросника GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) оказалось, что применение сравниваемых препаратов равноэффективно снижает количество баллов по шкалам «Абдоминальная боль» (у пациентов с СРК) и «Синдром запоров» (таблица). При сравнении результатов оценки до лечения и в одинаковые сроки от начала терапии достоверных различий между основной и контрольной группами не было.

Переносимость Лавакола® или Форлакса®, с точки зрения как исследователей, так и пациентов, удовлетворительная (из возможных вариантов оценки «удовлетворительная» и «неудовлетворительная»). Среди пациентов, закончивших участие в исследовании, ни в основной, ни в контрольной группе нежелательных явлений не наблюдалось.

Заключение

Приобретенный опыт применения препарата Лавакол® позволяет говорить о высокой, равной эффективности и безопасности Лавакола® или Форлакса® при симптоматическом лечении запоров у больных с функциональным запором и синдромом раздраженного кишечника с преобладанием запоров (в соответствии с Римскими критериями III).

МОЖНО ЛИ ДОСТИЧЬ ЭФФЕКТА МИНИМАЛЬНЫМ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПРИ «ПЕРЕКРЕСТЕ» ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИСПЕПСИИ И СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА?

Е.Ю. Еремина
ФГБОУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Синдром раздраженного кишечника (СРК) и функциональная диспепсия (ФД) являются чрезвычайно распространенными заболеваниями, существенно снижающими качество жизни пациентов. Довольно часто эти заболевания сочетаются друг с другом в виде так называемых функциональных «перекрестов».

Терапия СРК и ФД носит, главным образом, симптоматический характер и не всегда оказывается эффективной. Поэтому продолжается поиск новых лекарственных препаратов, в том числе и фитотерапевтических. Примером является растительный препарат Иберогаст, представляющий собой смесь экстрактов девяти лекарственных растений (иберийки горькой, корня девясила лекарственного, расторопши пятнистой, ромашки аптечной, плодов тмина обыкновенного, мелиссы лекарственной, мяты перечной, чистотела майского, солодки голой).

Эффективность и безопасность Иберогаста при лечении пациентов СРК и ФД продемонстрированы во многих исследованиях с высокой степенью доказательности (уровень 1А). И если первоначально была признана целесообразность применения препарата в качестве дополнительной терапии для контроля симптомов этих заболеваний, то в настоящее время все чаще появляются работы, свидетельствующие о его эффективности в качестве монотерапии, причем не только при каждом из заболеваний в отдельности, но и при их сочетании.

В качестве иллюстрации возможности достижения положительного эффекта при лечении пациентов с «перекрестом» ФД и СРК Иберогастом приведем наблюдение за больной Ч., 27 лет, которая обратилась с жалобами на абдоминальные боли в эпигастрии и по ходу ободочной кишки. Ощущение боли пациентка испытывала в течение года. Первоначально боли возникали в проекции толстой кишки, сопровождались вздутием живота, урчанием и ослабевали после дефекации или отхождения газов. Дефекации были ежедневными 2–4 раза

в день, кал неоформленный, жидкий, по утрам – с примесью небольшого количества слизи. Ухудшения наступали на фоне психоэмоционального напряжения, не прогрессировали. Полгода назад клиника дополнилась периодически возникающими болями в эпигастрии, которые сопровождались ощущением «переполнения», быстрого насыщения, периодически – отрыжкой воздухом, горечью во рту. Комплекс исследований не выявил изменений и нарушений функционирования органов пищеварительной системы. В результате, с учетом особенностей клиники, было сделано заключение о наличии «перекреста» СРК (вариант D) с ФД (в виде постпрандиального дистресс-синдрома).

Поскольку пациентка была негативно настроена к применению медикаментозной терапии из-за опасения за развитие беременности, ей был предложен месячный курс лечения Иберогастом по 20 капель трижды в день перед едой в сочетании с диетическими ограничениями.

При осмотре через две недели лечения пациентка отметила исчезновение эпигастральных болей и урчания в животе, уменьшение интенсивности боли в проекции ободочной кишки, симптомов диспепсии и вздутия живота. Сократилось число дефекаций, стал более оформленным стул. Положительная тенденция сохранилась и при последующем лечении, по завершении которого пациентка продолжала использовать Иберогаст ситуационно, при развитии той или иной симптоматики, или короткими 3–5-дневными курсами.

Возможность клинического эффекта при «перекресте» ФД с СРК в рамках монотерапии Иберогастом достигается многоплановым действием препарата на ЖКТ, не зависящим ни от характера нарушения дефекации при СРК, ни от варианта ФД. Действие препарата направлено на основные механизмы СРК и ФД – нормализацию моторики ЖКТ и уменьшение висцеральной гиперчувствительности. Иберогаст обладает противовоспалительным и гастропротективным действиями, нормализует кислотопродуцирующую функцию желудка, предотвращает развитие гастроэзофагеального рефлюкса, эффективно купирует абдоминальные боли, желудочные диспепсии и нарушения стула.

АЛГОРИТМ ВЫБОРА СРЕДСТВА ДЛЯ НОРМАЛИЗАЦИИ КАЧЕСТВЕННОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА

В.К. Веревщиков,
ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург

Категория продуктов для восстановления качественного и количественного состава микрофлоры ЖКТ в России активно развивается – сегодня представлено более 90 торговых наименований. Даже подготовленному специалисту очень сложно разобраться в том многообразии лекарств, которое сегодня усиленно рекламируется, продается в аптеках и указывается в многочисленных справочниках.

Фармпроизводители предлагают различные формы продуктов, содержащие полезные бактерии – растворы, таблетки, капсулы, свечи. Все они претендуют на содержание полезных живых бактерий и предлагают множество преимуществ. Давайте попробуем разобраться в том, как из этого многообразия выбрать наиболее удобное и эффективное средство.

Основные критерии современных пробиотиков.

1-й критерий – это наличие в составе препарата пребиотического компонента. При сочетании пробиотика и пребиотика продукт имеет право называться СИНбиотиком.

Пребиотики – это неперевариваемые углеводы – вещества, которые стимулируют рост и жизнедеятельность полезных микроорганизмов. Ферментация, к примеру, олигофруктозы в толстой кишке вызывает множество физиологических эффектов, включая повышение количества полезных бактерий и увеличение объема каловых масс.

2-й критерий – это качественный состав пробиотического компонента, а именно количество штаммов полезных бактерий. Здесь все просто – чем больше, тем лучше. Ведь в норме в разных отделах кишечника человека представлены различные штаммы микроорганизмов. Лактобактерии, лактококки и термофильный молочнокислый стрептококк (Streptococcus thermophilus) чаще обнаруживаются в тонком кишечнике, бифидобактерии – в толстом. Учитывая данные особенности распределения микрофлоры на протяжении ЖКТ, пробиотик, имеющий в своем составе комбинацию различных штаммов бифидо- и лактобактерий, обеспечивает поступление полезной микрофлоры в качественно сбалансированных соотношениях как в тонкий, так и толстый кишечник.

3-й критерий – концентрация полезных микроорганизмов. Это обусловлено тем, что синбиотик должен содержать достаточное для эффективности действия количество живых микроорганизмов, и их суточная дозировка должна составлять не менее 10^7 КОЕ. Чем выше концентрация полезных бактерий в составе продукта, тем больше бактерий приживется в ЖКТ и, соответственно, тем выше эффективность продукта.

4-й критерий – наличие технологий, обеспечивающих защиту пробиотического компонента. Для восстановления качественного и количественного состава микрофлоры крайне важно, чтобы полезные бактерии попадали точно к месту патологического очага. Однако на пути полезных бактерий встречаются как минимум три естественных барьера: кислая среда желудочного сока, соли желчных кислот и ферменты поджелудочной железы, под воздействием которых микроорганизмы могут преждевременно погибнуть. Эффективность во многом зависит от того, насколько его компоненты защищены. Такие формы выпуска, как жидкая или в таблетках, не гарантируют сохранность полезных бактерий.

К примеру, пробиотический компонент в препарате Максилак® защищен с использованием специальной технологии MURE (МЬЮРЕ), благодаря которой капсула надежно «запечатана», что позволяет полезным бактериям действовать непосредственно в зоне нарушения микрофлоры.

5-й критерий – удобство хранения и применения. Дело в том, что в процессе транспортировки и хранения бактерии, подвергшиеся температурному воздействию, могут погибнуть. Поэтому выживаемость бактерий во многом зависит от технологии производства и условий хранения продуктов.

Жизнеспособность микроорганизмов, как в жидких, так и в сухих формах, может быть утрачена ранее официального срока под воздействием факторов внешней среды. Кроме того, на рынке существует много продуктов, которые ограничиваются слишком долгими сроками годности, более 3–4 лет. Это означает, что при производстве этих продуктов используются консерванты, а они в свою очередь негативно влияют на активность бактерий. Современные технологии позволяют хранить некоторые синбиотики при комнатной температуре, что гарантирует сохранность полезных бактерий как при транспортировке, так и при хранении в аптеке и дома.

На сегодняшний день всем перечисленным условиям отвечает единственный в своем роде продукт – это синбиотик Максилак®, рекомендованный детям с 3 лет и взрослым.

Максилак® содержит в своем составе как пробиотический, так и пребиотический компонент. Полезные бактерии, входящие в Максилак®, отличаются большим разнообразием (девять различных штаммов) и высокой концентрацией (4,5 млрд колониеобразующих единиц).

Доставку и сохранность содержимого капсулы обеспечивает инновационная запатентованная технология MURE®, которая гарантирует прохождение полезных бактерий в полном объеме через естественные барьеры желудочно-кишечного тракта, а именно желудочный сок, соли желчных кислот и пищеварительные ферменты.

Максилак® принимают по одной капсуле в сутки и его не нужно хранить в холодильнике.

Препарат не содержит лактозу и его можно без опасений рекомендовать детям и взрослым с диагнозом «лактазная недостаточность».

Специально для малышей с 4 месяцев разработан Максилак® Бэби в форме саше с микрогранулами.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОБИОТИКА «БАК-СЕТ ФОРТЕ» В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л.А. Харитонова, Т.В. Кучеря,
ФДПО ГОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Введение

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробиоценозов, включает в себя десятки и сотни разнообразных видов и по количеству почти на порядок превышает число клеток всех органов и тканей человеческого организма. Общий геном бактерий желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в 50–100 раз больше генома человека. Показано, что пристеночная и просветная микрофлора кишечника включает в себя 395 филогенетически обособленных групп микроорганизмов. Так, микробиом полости рта человека содержит 619 таксонов в 13 филотипах. Выявляются существенные различия детских и взрослых типов микрофлоры.

Недостаток или избыток самих микроорганизмов и/или их метаболитов служат сигналом для активации адаптивных механизмов в той или иной эко-системе. Механизмы поддержания микрофлоры человека до конца не изучены. Очевидно, именно этим обусловлен постоянный интерес к проблеме микробиоценоза. Микроэкология пищеварительного тракта, в этом плане, представляет особый интерес. Понимание структурно-функционального значения изменений микрофлоры кишечника позволит подойти к терапии основных заболеваний и коррекции микробиоценоза с патогенетических позиций.

В настоящее время внимание педиатров привлекает появившийся на отечественном рынке мультиштаммовый пробиотик «Бак-Сет форте» (Probiotics International Ltd., Великобритания). Пробиотик содержит 14 штаммов пробиотических бактерий в капсулированной форме. Известно, что биотрансформация лактозы осуществляется с участием индигенной микрофлоры ЖКТ. Наиболее высокая активность ß-галактозидазы выявлена у молочно-кислых бактерий штамма L. Acidophilus LA-1. Баксет форте, кроме Lactobacillus casei PXN 37, Lactobacillus rhamnosus PXN 54 и Streptococcus thermophilus PXN 66, содержит Lactobacillus acidophilus PXN 35, что делает его применение у детей патогенетически обоснованным.

Не менее важное значение при выборе пробиотика имеет физиологичность штаммового состава последнего (таблица 1).

Бак-Сет форте содержит виды бифидобактерий, которые могут применяться у детей, начиная с первых месяцев жизни (Bifidobacterium breve PXN 25; Bifidobacterium infantis PXN 27; Bifidobacterium longum PXN 30).

На кафедре педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова было проведено углубленное мультицентровое с плацебо контролем клиническое наблюдение по эффективности, переносимости и безопасности пробиотического препарата «Бак-Сет форте».

Цель исследования: оценить влияние мультиштаммового пробиотика «Бак Сет форте» (Probiotics International Ltd., Великобритания) на состояние кишечной микробиоты и клиническую картину у детей с атопическим дерматитом, запорами и диареей.

Материал и методы

В исследование были включены 90 детей в возрасте от 4 до 12 лет методом случайной выборки. Дети были разделены на пять групп:

1. Основная группа 1 (n=20): дети с диареей на фоне приема антибиотиков, ротавирусной инфекции, синдромом мальабсорбции.

2. Основная группа 2 (n=20): дети с расстройством стула (запор) на фоне смены рациона питания (путешествия, начало посещения детского организованного коллектива).

ТАБЛИЦА 1.
Состав бифидобактерий микробиоценоза ЖКТ в зависимости от возраста

Дети, находящиеся на грудном вскармливании	Вид B.bifidum
Дети первого года жизни	B.infantis и B.breve
Дошкольники	B.infantis и B.breve Вид B.longum
Дети старшего возраста	Вид B.longum Вид B.adolescentis
Взрослые	Вид B.longum Вид B.adolescentis
Пожилые	Вид B.adolescentis

3. Основная группа 3 (n=30): дети с атопическим дерматитом (АД) легкой и средней степени тяжести.

4. Группа плацебо 1 (n=15): дети с функциональными кишечными нарушениями (диарея, запор, неустойчивый стул) после перенесенных ОКИ, пищевых отравлений, курса антибиотикотерапии, смены привычного рациона питания.

5. Группа плацебо 2 (n=15): дети с атопическим дерматитом (АД).

Дети трех основных групп помимо базис-терапии получали пробиотик «Бак-Сет Форте» по 1 капсуле 1 раз в день перед завтраком в течение 14 дней. Дети двух групп плацебо получали базис-терапию плюс плацебо по 1 капсуле 1 раз в день перед завтраком в течение 14 дней. До начала и после окончания приема препарата проводились: общеклинические исследования, ультразвуковое исследование пищеварительного тракта, расширенное исследование кала на дисбактериоз. По окончании приема все исследования выполнялись повторно.

Объем проведенных исследований представлен в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.
Объем проведенных обследований

Исследования	N	n
Общий анализ мочи	90	180
Общий анализ крови	90	90
Биохимическое исследование сыворотки крови:	90	0
УЗИ брюшной полости	90	87
ЭГДС	30	0
Кал на дисбактериоз расширенный	90	180

Примечание: *N – число больных; n – число проведенных исследований.*

ТАБЛИЦА 3.
Распределение наблюдаемых детей по полу и возрасту

Возраст	3-7 лет		8-12 лет		Итого	
	n	%	n	%	n	%
Мальчики	32	48,5	11	45,8	43	47,8
Девочки	34	51,5	13	54,2	47	52,2
Итого	66	100	24	100	90	100

Результаты и их обсуждение

Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблица 3.

Среди детей 1-й группы (с диареей) мальчики практически в два раза преобладали над девочками. Диарея встречалась достоверно чаще у детей до 7 лет, чем у детей среднего школьного возраста и подростков.

Анализ клинической картины показал, что практически по всем клиническим симптомам после приема Бак-Сет Форте имела место положительная динамика, составляющая от 80 до 100% (таблица 4).

В целом в 1-й группе обращало на себя внимание постепенное исчезновение диареи в среднем к 3–5-му дню при ротавирусной инфекции и на 1–2-е сутки у детей с хроническими диареями, обусловленными непереносимостью пищевых веществ (целиакоподобный синдром, непереносимость белка коровьего молока, хронические воспалительные заболевания кишечника), иными словами, при заболеваниях с аллергическим и иммунозависимым патогенезом. Полученные данные коррелировали с частотой и длительностью исчезновения атопических реакций, что позволяет думать о противовоспалительном и иммуномодулирующем эффекте Бак-Сет форте. Полученные данные требуют подтверждения на большой выборке.

У детей 2-й группы отмечалась та же направленность клинических изменений, однако в количественном отношении динамика была более значимой. Запор нивелировался практически у всех детей, при этом нормализация характера стула отмечалась уже после первого приема Бак-Сет Форте. У детей с атопическим дерматитом отмечалась значительная положительная динамика: более чем у половины детей на протяжении 2–3 дней исчезали раздражительность, повышенная возбудимость, боли в животе, нормализовался стул и одновременно с этим исчезали сыпь, шелушение кожи, зуд кожных покровов.

В копрограммах у детей обеих групп отмечалось 5-кратное уменьшение количества лейкоцитов, слизи,

ТАБЛИЦА 4.
Динамика клинических симптомов на фоне приема «Баксет форте» в исследуемых группах детей

Возраст	1-я группа, n=20				2-я группа, n=20				Плацебо, n=30			
	до		после		до		после		до		после	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Общие симптомы												
Повышенная возбудимость	3	15,0	2	10,0*	8	40	2	10	5	16,7	5	16,7
Вялость, слабость	12	60,0	5	25,0*	12	60	3	15	3	1,0	3	1,0
Эмоциональная лабильность	12	60,0	5	25,0*	14	70	6	30	7	23,3	7	23,3
Нарушения пищеварительного тракта												
Аппетит снижен	12	60,0	4	20,0*	16	80	8	40	6	20	5	16,7
Боль в животе	20	100	6	30,0*	20	100	3	15	8	26,7	7	23,3
Метеоризм	20	100	9	45,0*	20	100	4	20	4	13,3	4	13,3
Запор	0		0		20	100	2	10	12	40,0	11	36,7
Состояние кожи												
Сыпь	1	5,0	0	0	1	5	0	0	11	36,7	11	36,7
Сухость	4	20,0	3	15,0*	7	35	2	10	11	36,7	11	36,7
Шелушение	2	10,0	0	0	0	0	0	0	5	16,7	5	16,7
Норма	13	65,0	17	85,0*	12	60	18	90	3	1,0	3	1,0
Итого	20	100	20	100*	20	100	20	100	30	10,0	30	10,0

Примечание: ** - p<0,05 до и после лечения.*

до 10 раз – нейтрального жира, в 1,5 раза – жирных кислот и внутриклеточного крахмала, что свидетельствовало о нормализации процессов пищеварения и нивелировании аллергического и воспалительного процессов в стенке кишечника. У каждого второго ребенка отмечалась нормализация показателей жирных кислот и их изоформ.

При изучении количественных показателей микрофлоры кишечника хотя и отмечалась положительная динамика, однако эти изменения не были достоверными. Наиболее значимыми результатами были изменения со стороны клебсиелл и кишечной палочки, количество которых возвращалось к норме после окончания приема Бак-Сет Форте. Количественные показатели как со стороны индигенной, так и условно патогенной микрофлоры кишечника восстанавливались у 80% наблюдаемых детей. Те же закономерности выявлялись и при микроскопическом исследовании кала.

При анализе результатов исследования у детей на фоне приема плацебо не было выявлено достоверных различий по оцениваемым показателям за исключением запоров, которые также нивелировались у части детей.

Заключение

• На фоне проведения коррекции мультипробиотиком Бак-Сет Форте отмечалось значительное улучшение не только показателей микрофлоры, но и клинических симптомов у 80% детей.

• Настоящее исследование подтвердило высокую эффективность препарата при нарушениях стула (запор, диарея), а также пищевой непереносимости и атопическом дерматите у детей старше 3 лет.

• Препарат хорошо переносится. Побочных эффектов за время наблюдения выявлено не было.

• Полученные результаты по применению Бак-Сета Форте при неинфекционных диареях требуют дополнительного изучения и осмысления в дальнейших клинических наблюдениях с учетом изменения методических подходов, проведения более глубоких исследований, направленных на изучение особенностей метаболизма и фармакокинетики препаратов этой серии.

• Полученные данные предоставляют широкие возможности для использования Бак-Сета Форте – единственного мультипробиотика, содержащего 14 штаммов бактерий, в широкой педиатрической практике.

УДК: 616.34/.35-089.819.843/.86-03

ПРЕИМУЩЕСТВА НОВОГО АППАРАТНОГО ЛИНЕЙНОГО ОТСРОЧЕННОГО МЕЖКИШЕЧНОГО КОМПРЕССИОННОГО АНАСТОМОЗА ПЕРЕД ЛИГАТУРНЫМ

В.Л. Мартынов, А.Г. Семенов, Н.Ю. Орлинская, А.А. Бодров, В.А. Курилов, А.С. Авдеев, Н.Н. Печилин,
НБУЗ НО «Городская клиническая больница № 12», г. Н. Новгород

Мартынов Владимир Леонидович *– e-mail: hirurgia12@mail.ru*

Существующие методики формирования отсроченных компрессионных анастомозов мало доступны по организационным и экономическим причинам. Авторами разработан безопасный и общедоступный линейный отсроченный межкишечный компрессионный анастомоз, заживающий по типу первичного натяжения в отличии от лигатурного.

Ключевые слова: лигатурный анастомоз, отсроченный межкишечный компрессионный анастомоз.

Existing methods forming current delayed enteroenteroanastomoses few available organizational and economic reasons. Authors developed safe and available linear delayed compression enteroenteroanastomosis, healing by rimary intention type unlike ligature.

Key words: ligature anastomosis, delayed compression nteroenteroanastomosis.

Введение

Существующие отсроченные межкишечные компрессионные анастомозы (ОМКА) имеют преимущества перед традиционными лигатурными анастомозами за счет заживления по типу первичного натяжения. Тем не менее они редки в практической работе хирурга и дороги в изготовлении [1–4]. Сложность обработки и производства изделий из никелида титана значительно увеличивает стоимость конструкций [2, 3] и делает их труднодоступными.

Цель исследования: сравнить характеристики традиционного лигатурного анастомоза Ламбера-Альберта с новым линейным аппаратным отсроченным межкишечным компрессионным анастомозом.

Материал и методы

Морфологические исследования. Морфологическая характеристика репаративного процесса зоны анастомоза, сформированного швом Ламбера-Альберта и отсроченного компрессионного анастомоза по разработанному способу, выполнена в эксперименте на 30 кроликах, которым наложено 60 межкишечных анастомозов. Животные выводились из эксперимента на 3-, 7-, 14-е сутки.

В основной группе анализированы ОМКА, в контрольной – анастомозы Ламбера-Альберта.

Макроскопия на аутопсии. При изучении макропрепаратов фиксировали: выраженность спаечного процесса в области анастомоза; состояние стенок анастомозируемых органов со стороны серозного покрова; консистенцию тканей, образующих анастомоз; вид анастомозированной кишки со стороны слизистой оболочки на развернутом препарате; равномерность сопоставления краёв раны слизистой оболочки.

Световая микроскопия. Выбраны конкретные морфологические градации, в которых подсчитывалось количество лимфогистиоцитов, нейтрофилов, а также площадь образования сосудов и синтезированной соединительной ткани. Удельную площадь соединительной ткани и сосудов определяли методом точечного счета с применением окулярной вставки.

РИС. 1.
Вид устройства. Банши зажима (1) с иглами (2), и трубочки-насадки (3).

РИС. 2.
Наборы трубочек-насадок, различные по длине.

Определение степени микробной обсемененности зон анастомозов.

Сравнительный анализ микробной обсемененности проведен в анатомическом эксперименте. Мазок на бактериологическое исследование брался с линии анастомоза в момент его формирования перед наложением второго ряда серо-серозных швов. Поочередно на участки тонкой, а затем толстой кишки наложены анастомозы «бок в бок»: компрессионный и традиционный анастомоз швом Ламбера-Альберта. Всего было сформировано 60 анастомозов. Исследование материала проведено по росту колоний E. coli и Ent. faecium, показавших статистически значимые данные в основном с незначительным и средним коэффициентом вариации.

Определение состояния микроциркуляторного русла кишечной стенки зоны анастомоза в эксперименте. Оценка микрогемодинамики проведена методом лазерной допплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) (рис. 1) в эксперименте на 10 кроликах обоего пола, которым было сформировано 20 толсто-толстокишечных анастомозов (по 2 анастомоза – по Ламберу-Альберту и ОМКА), исследуя зону, расположенную в 1 мм от линии лигатурного анастомоза швом Ламбера-Альберта и в 1 мм от линии компрессии тканей стенок кишки между трубочками.

Определение механической прочности. Определение механической прочности на разрыв анастомозов, сформированных швом Ламбера-Альберта и по разработанному способу, проведено методом пневмопрессии по методике М.Ю. Кедрина (1999). Экспериментальную группу животных составили 10 кроликов, которым было сформировано 20 толсто-толстокишечных анастомозов (10 ОМКА и 10 швом Ламбера-Альберта) с выполнением исследований на 14-е сутки после операции.

Нами разработано устройство (Патент РФ № 146199 по заявке 2014111791/14, 27.03.2014. Опубликовано 10.10.2014. Бюл. № 28 «Устройство для формирования отсроченного межкишечного компрессионного анастомоза». Авторы: Мартынов В.Л., Семенов А.Г., Авдеев А.С., Курилов В.А.), которое представляет собой зажим Федорова, на браншах которого параллельно друг другу расположены две иглы из разрешенного для медицинского использования металла и размерами 50 мм длиной, 2,5 мм диаметром. На иглах имеются трубочки-насадки из медицинской стали длиной, равной длине иглы минус длина «заточки» иглы, и диаметром 2,6 мм. Насадки состоят из двух частей, длина большей части определяет длину анастомоза. Например, 10 мм и 40 мм, 20 мм и 30 мм, 25 мм и 25 мм (рис. 1, 2).

Устройство работает следующим образом. Выбирают трубочки-насадки в зависимости от длины будущего анастомоза и его расстояния от места прокола. Надевают насадки на иглы, сначала – меньшую часть, потом – большую. Выполняют резекцию пораженного участка кишки, дистальный конец кишки ушивают наглухо. Серо-серозными швами изоперистальтически сшивают дистальный и проксимальный участки кишки на протяжении около 10 см с оставлением ниже соединения не сшитыми 15 см проксимального участка с целью дальнейшего выведения его на стому. Отступая от линии швов на 1 см, на противобрыжеечных краях двух участков кишки через два прокола вводят иглы устройства с трубочками-насадками в просвет двух отделов кишки (рис. 3). Бранши устройства максимально сближают и фиксируют (рис. 4). Иглу с лигатурами № 5 через стенки кишки проводят под большими частями трубочек-насадок в трех местах (по центру и по краям) и плотно завязывают, что обусловливает постоянное дальнейшее сдавление тканей стенок двух отделов сшитых кишок между трубочками-насадками (рис. 5).

Иглы с оставшимися на них малыми частями трубочек-насадок выводят из просвета кишки, оставляя большую часть в просвете кишки. Места проколов кишки ушивают Z-образными швами, локализуя их вне линии анастомоза. Накладывают второй ряд серо-серозных швов. Проксимальный участок выводят на стому. Через 8–11 дней по линии компрессии наступает некроз тканей стенки кишок и связанные между собой большие части трубочек-насадок выходят в просвет дистального отдела кишки, а в дальнейшем – со стулом наружу.

Результаты исследования

Анализ экспериментального изучения лигатурного способа формирования межкишечных анастомозов визуально позволил выявить, что на 3-и сутки после операции у всех животных при осмотре брюшной полости выпот отсутствовал. Брюшина гладкая, тонкая, блестящая. По линии анастомоза отмечался равномерный умеренный отёк в виде набухания слизистой оболочки с диффузными мелкоточечными кровоизлияниями. Признаков прорезывания швов не отмечалось. Линия анастомоза закрыта рыхлыми

РИС. 3.
Заведение игл с трубочками в просвет двух отделов кишки.

РИС. 4.
Бранши устройства максимально сближены, фиксированы.

РИС. 5.
Три завязанные лигатуры вокруг трубочек-насадок.

РИС. 6.
Площадь просвета сосудов в % по отношению к площади 10 полей зрения.

РИС. 7.
Количество лейкоцитов в % по отношению к площади 10 полей зрения.

РИС. 8.
Количество круглоклеточной инфильтрации в % по отношению к площади 10 полей зрения.

РИС. 9.
Показатели количества соединительной ткани в % по отношению к площади 10 полей зрения.

РИС. 10.
Между приводящим отделом (1) и отводящим отделом четко определяется линия раскрывшегося анастомоза (2).

участками фибрина. На 7-е сутки после операции в области анастомоза, сформированного швом Ламбера-Альберта, со стороны серозной оболочки определялся довольно грубый рубец с перифокальным отёком и инфильтрацией. Линия анастомоза в области слизистой оболочки чётко определялась. Через 14 суток после операции на тонкой кишке по линии анастомоза швом Ламбера-Альберта имелась узкая полоска сальника, которая интимно сращена с серозной оболочкой. На ней визуально с трудом определялся линейный рубец.

На 3-и сутки после операции по созданию ОМКА выпот в брюшной полости отсутствовал. Серозная оболочка серая, гладкая, блестящая, швы без признаков прорезывания. В зоне анастомоза определялся малозаметный отёк тканей. Со стороны слизистой оболочки визуально определялись металлоконструкции, сдавливающие ткани стенки кишок, под которыми наметилась линия будущего анастомоза. Слои стенок тонкой кишки хорошо адаптированы. Через семь суток после операции по линии анастомоза узкая полоска сальника интимно сращена с серозной оболочкой. На ней визуально выделяется линейный рубец от серозно-мышечных швов. Пальпаторно, а после вскрытия кишки и визуально, определялись металлические конструкции, на месте которых ожидается раскрытие анастомоза. Со стороны слизистой оболочки под металлоконструкциями определяется четкая линия будущего анастомоза. Через 14 суток после операции на поверхности подвздошной кишки по линии анастомоза определялись единичные спайки сальника, интимно сращенные с серозной оболочкой. Четко пальпаторно, а по вскрытию кишки и визуально, определялась мягкая и ровная линия раскрытого анастомоза, в то время как в контрольной группе имелся довольно грубый рубец с незначительным воспалительным валом. Связанные между собой лигатурой металлоконструкции находились в дистальных отделах кишечника.

Морфологическое исследование.

В контрольной группе образование грануляций происходило к 14-ым суткам, в то время как в основной группе идентичные показатели отмечались уже на 3-и сутки, достигая максимума на 7-е, а к 14-ым суткам практически не определялись, что свидетельствовало о завершении процесса регенерации (рис. 6).

В контрольной группе на 3-и сутки послеоперационного периода лейкоцитарная инфильтрация превышала почти в 3 раза лейкоцитарную инфильтрацию основной группы ($p<0,001$), что подтверждает большую выраженность воспалительного процесса в области межкишечного анастомоза, сформированного традиционным лигатурным двухрядным швом. К 14-ым суткам лейкоцитарная инфильтрация в основной группе отсутствовала, а в контрольной – снижалась и достигала уровня 3-х суток основной группы (рис. 7).

В основной группе на 7-е сутки выявлялось увеличение круглоклеточной инфильтрации по сравнению с контролем ($p=0,003$), которое снижалось в 2 раза к 14-ым суткам. Это обусловлено тем, что в основной группе воспалительный процесс как таковой закончился в более ранние сроки, а следовательно, и клеточный ответ к нему (рис. 8).

ТАБЛИЦА.
Показатели микроциркуляции в тканях стенки толстой кишки областей анастомозов и вне зоны анастомоза

Параметр	Исходные данные микроциркуляции в тканях стенки толстой кишки вне зоны анастомоза (пф. ед.), n=20	Показатели микроциркуляции в тканях стенки толстой кишки в 1 мм от линии	
		шва Ламбера-Альберта (пф. ед.), n=10	отсроченного компрессионного анастомоза (пф. ед.), n=10
M	54	30 (p=0,005)	49 (p=0,032)
σ	3,7	2,9	2,1
AmaxC	1,3	0,9 (p=0,0076)	1,2 (p=0,0074)
AmaxД	2,1	1,4 (p=0,005)	1,5 (p=0,005)
AmaxM	2,5	2,1 (p=0,005)	3,7 (p=0,005)
AmaxH	3,9	9,3 (p=0,005)	3,8 (p=0,018)
ПШ	1,53	4,48 (p=0,005)	1,03 (p=0,005)

Примечание: *ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднеквадратическое отклонение колебаний перфузии; AmaxC – максимальная амплитуда кардиоритма; AmaxД - максимальная амплитуда дыхательных колебаний; AmaxM - максимальная амплитуда миогенных колебаний; AmaxH - максимальная амплитуда нейрогенных колебаний; ПШ – показатель шунтирования.*

К 14-ым суткам количество соединительной ткани в области анастомоза в контрольной группе достигает максимума, а в основной группе почти нормализуется, что минимизирует возможность его рубцевания и стеноза (рис. 9).

По данным посевов статистически значимо низкую микробную обсемененность имеет зона ОМКА. Наиболее высокий рост E. coli и Ent. faecium по числу КОЕ на тампон выявлен в зоне формирования традиционного анастомоза швом Ламбера-Альберта. Так, в зоне формирования тонко-тонкокишечного анастомоза швом Ламбера-Альберта КОЕ на тампон E. coli оказалось в 4,1 раза больше, а КОЕ на тампон Ent. Faecium в 4,6 раза больше, чем в зоне ОМКА ($p<0,05$). В зоне тонко-толстокишечного анастомоза, сформированного швом Ламбера-Альберта, КОЕ на тампон E. coli оказалось в 3,2 раза больше, а КОЕ на тампон Ent. Faecium в 4,6 раза больше, чем в зоне ОМКА. В зоне толсто-толстокишечного анастомоза, сформированного швом Ламбера-Альберта, КОЕ на тампон E. coli оказалось в 3,3 раза больше, а КОЕ на тампон Ent. Faecium в 2,1 раза больше, чем в зоне ОМКА.

Показатель микроциркуляции (ПМ) тканей стенки толстой кишки оказался наиболее высоким в отсроченном компрессионном анастомозе (49 пф. ед.,) и снизился в сравнении со здоровыми тканями лишь на 9,3% ($p=0,032$). В тканях стенки толстой кишки области шва Ламбера-Альберта показатель микроциркуляции (ПМ) равнялся 30 пф. ед. и снизился в сравнении со здоровыми тканями на 44,4% ($p=0,005$).

Проведенные экспериментальные исследования свидетельствуют, что максимальные нарушения микроциркуляции происходят в тканях области шва Ламбера-Альберта, а минимальные обнаруживаются в тканях зоны отсроченного компрессионного анастомоза, что и обуславливает благоприятные условия заживления по сравнению с традиционным ручным швом (таблица).

При формировании ОМКА на 14-е сутки разрывы стенки линии анастомоза получены при пневмопрессии в 29,3±0,41 кПа (p<0,05). В анастомозах, сформированных швом Ламбера-Альберта, данный показатель был заметно меньше, чем в группе с ОМКА (18,3±0,43 кПа) (p<0,05), что свидетельствуют о его меньшей механической прочности.

ОМКА сформирован (рис. 10) у 38 пациентов в возрасте от 39 до 78 лет, которые оперированы в экстренном порядке (формирование первичного лигатурного анастомоза признано опасным): при раке ободочной кишки, осложненном острой кишечной непроходимостью – 26 пациентов; при долихомегасигме, осложненной заворотом и некрозом кишки – 11 пациентов; при некрозе тонкой кишки и разлитом фибринозно-гнойном перитоните – 1 пациент.

Выводы

При формировании ОМКА по разработанному способу регенерация протекает более совершенно, чем при традиционном лигатурном способе, и характеризуется заживлением межкишечного анастомоза по типу первичного натяжения, что обуславливает его безопасность и надежность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.А. и др. Формирование колоректального анастомоза компрессионным аппаратом в эксперименте и клинике. Хирургия. 2009. № 12. С. 29-33.

Vlasov A.A. i dr. Formirovanie kolorektal'nogo anastomoza kompressionnym apparatom v experimente i klinike. Khirurgiya. 2009. № 12. S. 29-33.

2. Каншин Н.Н., Воленко А.В., Воленко Р.А. Компрессионные анастомозы и формирование их аппаратами АСК в эксперименте и клинике. Хирургия. 2004. № 5. С. 79–81.

Kanshin N.N., Volenko A.V., VolenkoR.A. Kompressionnye anastomozy i formirovanie ikh apparatami ASK v experimente i klinike. Khirurgiya. 2004 № 5. S. 79-81.

3. Кечеруков А.И. и др. Способ формирования компрессионного терминального толстокишечного анастомоза. Хирургия. 2005. № 11. С. 64–70.

Kecherukov A.I. i dr. Sposob formirovaniya kompressionnogo terminal'nogo tolstokisechnogo anastomoza. Khirurgiya. 2005. № 11. S. 64-70.

4. Кечеруков А.И. и др. Сравнительная оценка лигатурного и компрессионного анастомозов толстой кишки. Практическая проктология. Статьи и публикации. WWW.proctolog.ru. 2008.

Kecherukov A.I. i dr. Sravnitel'nay ocenka ligaturnogo i kompressionnogo anastomozov tolstoy kishki. Prakticheskaya proktologiya. Stat'i i publikacii. WWW.proctolog.ru. 2008.

УДК: 616.35-006-089.84/.87-07

РОЛЬ ЭНДОКЛИПИРОВАНИЯ И ЛИГИРОВАНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО УДАЛЕНИЯ ПОЛИПОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

А.А. Митраков[1,2], Н.Н. Митракова[2,3], В.Н. Дубровин[2,3], В.М. Терехов[1], А.В. Пешкин[1], В.А. Кряжов[1],
[1]ГБУЗ «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»,
[2]ФГБОУ ВПО «Поволжский государственный технологический университет», г. Йошкар-Ола,
[3]ГБУЗ «Республиканская клиническая больница», г. Йошкар-Ола

Дубровин Василий Николаевич *– e-mail: vndubrovin@mail.ru*

Целью исследования явилось сравнение эффективности эндоскопического клипирования и лигирования в профилактике осложнений при эндоскопическом удалении полипов толстой кишки. В исследование были включены результаты 217 полипэктомий в толстой кишке у 167 пациентов. Критериями включения явились: размер полипа более 1 см, диаметр ножки полипа более 5 мм, длина ножки более 1 см. В первую группу (127 полипэктомий) вошли пациенты, которым была выполнена стадартная полипэктомия, во вторую группу (41 полипэктомия) вошли пациенты с предварительным лигированием ножки полипа, в третью группу (49 полипэктомий) с предварительным клиппированием ножки. Интраоперационное кровотечение наблюдалось в 14 случаях в первой группе, что составило 11%, во второй группе после предварительного лигирования кровотечение наблюдалось в одном случае, что составило 2,4%, в третьей группе после предварительного клипирования ножки кровотечение наблюдалось в трех случаях, что составило 6,1%. Наши данные показали, что наиболее эффективным методом профилактики кровотечения при эндоскопической электроэксцизии полипов толстой кишки является предварительное лигирование ножки полипа. В случае невозможности лигирования ножки полипа клипирование существенно уменьшает риск возникновения кровотечения.

Ключевые слова: полипэктомия, клипирование, лигирование.

The aim of this study was to compare the efficacy of prophylactic clip and endoloop application in the prevention of postpolypectomy bleeding in large pedunculated polyps. A total of 167 patients, who had 217 pedunculated colorectal polyps, with heads ≥10mm and stalks ≥5mm in diameter, were included in the study. Polyps were randomized to receive either standard polypectomy, clips or endoloops. Both devices were applied to the base of the stalk before conventional snare polypectomy. A total of 217 polyps were included in the study (127 in the group with conventional snare polypectomy, 41 in the endoloop group and 49 in the clip group). Bleeding occurred after fourteen polypectomies in the first group (11%), after one in the endoloop group (2,4%) and after three in the clip group (6,1%). Our results suggest that the application of an endoloop is an effective method in the prevention of postpolypectomy bleeding in large pedunculated colonic polyps. In case when it is impossible to apply endoloop, prophylactic clipping can be an alternative method.

Key words: polypectomy, clipping, endoloop.

Введение

Заболеваемость колоректальным раком неуклонно растет как у нас в стране, так и в большинстве западных государств [1]. Полипы толстой кишки относятся к числу наиболее часто встречающихся заболеваний и составляют от 3,4 до 32% всех ее заболеваний [2]. Эндоскопическая полипэктомия – одно из наиболее распространенных эндоскопических вмешательств на толстой кишке. Основным показанием для петлевой полипэктомии является наличие ножки у полипа [3]. Эндоскопическая полипэктомия является наиболее информативным методом определения гистологического строения полипа толстой кишки [4]. Кроме того, полипэктомия в толстой кишке является основным методом профилактики развития колоректального рака в последовательности «аденома-рак» [5]. Стандартная методика петлевой эксцизии сопряжена с высоким риском интра- и послеоперационного кровотечения, т. к. в ножке полипа, как правило, находится артериальный сосуд. Чем крупнее полип, тем выше риск кровотечения ввиду наличия крупного сосуда, расположенного в ножке полипа [6]. По данным литературы, частота кровотечения составляет от 10 до 15% [7, 8]. Существует ряд методик, направленных на профилактику кровотечения при полипэктомии. Наиболее распространенным методом является введение раствора адреналина в ножку полипа ввиду технической простоты и низкой стоимости. Инъекция адреналина вызывает вазоконстрикцию и механическое сдавление сосудов, однако при этом повышается риск отсроченного кровотечения [9, 10]. Альтернативными методами профилактики кровотечения являются предварительное клипирование или лигирование ножки полипа.

Цель исследования: сравнение эффективности и безопасности стандартной полипэктомии с петлевой эксцизией после предварительного клипирования или лигирования ножки полипа.

Материал и методы

В период с февраля 2012 г. по декабрь 2014 г. в отделении эндоскопии Республиканской клинической больницы г. Йошкар-Олы и в отделении эндоскопии Нижегородского областного клинического онкологического диспансера было выполнено 217 полипэктомий в толстой кишке у 167 пациентов. Критериями включения явились: размер полипа более 1 см, диаметр ножки полипа более 5 мм, длина ножки более 1 см. Критерии исключения – пациенты, принимающие антикоагуляционные препараты, пациенты с неадекватной подготовкой толстой кишки.

РИС. 1.
Ножка полипа сигмовидной кишки.

РИС. 3.
Полип приобрел синюшный оттенок.
Петля для полипэктомии накладывается дистальнее лигатуры.

РИС. 2.
Установка лигатуры на основание ножки полипа.

РИС. 4.
Вид после полипэктомии с предварительным лигированием ножки полипа.

Интраоперационным считали кровотечение, возникшее в течение первой минуты после полипэктомии. Послеоперационные кровотечения разделяли на две группы: ранние послеоперационные осложнения, возникшие в течение первых суток после операции, и поздние, возникшие в течение последующих дней.

Основным параметром исследования в данной работе явилась оценка частоты кровотечения при эндоскопическом удалении полипов. Кроме этого оценивались возраст, пол пациентов, размер головки полипа, его локализация, продолжительность операции, количество использованных клипс и лигатур, морфологический тип полипа. Показанием к удалению в условиях стационара считали размер полипа более полутора сантиметров.

Пациенты были ретроспективно разделены на три группы: в первую группу вошли пациенты, которым выполнялась стандартная петлевая полипэктомия, во вторую группу вошли пациенты с предварительным лигированием ножки полипа, в третью группу вошли пациенты с профилактическим наложением клипс на ножку полипа.

В первой группе пациентов стандартная петлевая эксцизия выполнялась по следующей методике: на ножку полипа накладывалась полифиламентная эндоскопическая петля с отступом 5–6 мм от уровня слизистой оболочки. После приобретения полипом синюшного оттенка выполнялась петлевая эксцизия в режиме EndoCut Q эффект 3 (VIO 200 D; ERBE Elektromedizin GmbH, Tübingen, Германия).

Во второй группе пациентов лигирование ножки выполнялось при помощи лигатора и пластиковых лигатур (MAJ-340, MAJ-254, Olympus, Япония). При этом лигатура накладывалась на ножку полипа на расстоянии 3–4 мм от уровня окружающей слизистой, критерием адекватного лигирования было приобретение синюшного оттенка полипа дистальнее наложенной лигатуры. После полипэктомии лигатура фиксировалась титановой клипсой с целью предотвращения ее соскальзывания с ножки полипа (рис. 1–4).

В третьей группе пациентов предварительное клипирование ножки полипа выполнялось клипсами HX-610-090L (Olympus, Япония). При этом критерием полноты клипирования являлось приобретение синюшного оттенка всей головки полипа. Полипэктомия после клипирования или лигирования выполнялась по стандартной методике с наложением полифиламентной петли на 3–4 мм дистальнее клипсы или лигатуры (рис. 5–8).

РИС. 5.
Полип сигмовидной кишки на выраженной ножке.

РИС. 7.
Выполнена петлевая полипэктомия. В крае дефекта отчетливо виден сосуд без признаков кровотечения.

РИС. 6.
На ножку полипа установлены три клипсы. Наблюдается посинение полипа.

РИС. 8.
Вид после полипэктомии с предварительным клипированием ножки.

ТАБЛИЦА 1.
Данные о пациентах и характеристики полипов

	Стандартная полипэктомия	Лигирование	Клипирование
Количество пациентов	85	40	42
Количество полипов	127	41	49
Средний возраст, лет	53,3	60,2	58,9
Пол (м/ж)	34/51	14/26	17/25
Локализация:			
Прямая кишка	17	6	7
Сигмовидная кишка	71	26	29
Нисходящая кишка	13	4	4
Поперечноободочная кишка	14	2	2
Восходящая кишка	10	3	6
Слепая кишка	2	0	1
Гистология:			
Тубулярная аденома	74	23	25
Тубулярно-ворсинчатая аденома	29	8	12
Ворсинчатая аденома	23	7	8
Аденокарцинома	11	3	4

ТАБЛИЦА 2.
Характеристика осложнений и результаты лечения

	Стандартная полипэктомия	Лигирование	Клипирование
Количество	127	41	49
Средний размер полипа, см	2,4 (1,5-5,0)	3,5 (2,5-4,0)	2,75 (2,0-5,0)
Интраоперационное кровотечение	14 (11%)	1 (2,4 %)	3 (6,1 %)
Эндоскопическое лечение:			
Клипирование	8	1	3
Коагуляция	6	0	0
Лапаротомия	1	0	0
Раннее послеоперационное кровотечение	3 (2,3%)	0	1 (2%)
Эндоскопическое лечение:			
Клипирование	3	0	0
Коагуляция	0	0	1
Остроченное послеоперационное кровотечение	1 (0,8%)	0	0
Технический успех операции, %	100	95	100
Среднее время операции, мин	32 (5-90)	37 (15-65)	40 (14-80)

Результаты исследования

Всего было оперировано 167 пациентов, средний возраст которых составил 58 лет (26–85 лет), мужчин было 63 (38%), женщин – 104 (62%). В первой группе средний размер полипа составил 2,4 см (1,5–5,0), во второй группе – 3,5 см (2,5–4,0), в третьей – 2,75 (2,0–5,0) (таблицы 1, 2).

Среднее время операции в первой группе составило – 32,5 мин (10–85), во второй группе – 37,4 мин (15–120), в третьей – 40,0 мин (15–90) (таблица 2).

Группу 1 составили 127 полипэктомий, которые были выполнены без предварительного лигирования ножки полипа. В 14 (11%) случаях наблюдалось интраоперационное кровотечение. В восьми случаях кровотечение было остановлено методом установки клипс, в пяти случаях выполнялась коагуляция монополярным электродом типа Coag Grasper (Olympus, Япония), при этом в двух случаях ввиду большого объема кровопотери потребовалось переливание элементов крови, в одном случае потребовалось выполнение лапаротомии с ушиванием кровоточащего сосуда. Рецидивов кровотечения отмечено не было. У троих пациентов наблюдалось послеоперационное кровотечение в первые сутки после операции, кровотечение было остановлено методом клипирования, один случай кровотечения произошел на третьи сутки после операции, когда пациент был пролечен консервативно.

Ко второй группе отнесли лигирование ножки полипа пластиковой лигатурой, которое выполняли в 41 случае (группа 2). В одном (2,4%) случае наблюдали интраоперационное кровотечение из-за того, что лигатура была срезана эндоскопической петлей во время полипэктомии. Впоследствии кровотечение было остановлено клипированием кровоточащего сосуда. Стоит отметить, что в двух случаях лигирование полипов не было выполнено ввиду технической сложности наложения лигатуры из-за выраженного дивертикулеза сигмовидной кишки и крупного размера головки полипа, оба случая были отнесены к третьей группе.

Наложение клипс на ножку полипа выполнялось в 49 случаях (группа 3). Интраоперационное кровотечение после клипирования ножки полипа наблюдали в трех (6,1%) случаях. Во всех случаях посинение полипа после предварительного клипирования было неполным. Кровотечение было остановлено наложением дополнительных клипс на область кровоточащего сосуда. В послеоперационном периоде наблюдался один случай кровотечения, произошедший в первые сутки после полипэктомии с предварительным клипированием. Кровотечение было остановлено эндоскопически коагуляцией кровоточащего сосуда. Отсроченных послеоперационных кровотечений выявлено не было. Ни в одном из вышеописанных случаев не потребовалось переливание крови.

Обсуждение

Кровотечение – самое частое осложнение, возникающее при эндоскопическим удалении полипов толстой кишки. Риск кровотечения возрастает с размером полипа. В первой группе эндоскопическая полипэктомия осложнилась кровотечением в 14 (11%) случаях, что соответствует данным, указанным в литературе [7, 9]. Существует ряд методик, направленных на профилактику кровотечения при полипэктомии. Лигирование ножки полипа было впервые описано Hachisu [11] и представляет собой затягивание ножки пластиковой петлей, при этом его кровоснабжение полностью прекращается [12]. В группе № 2 частота кровотечения составила 1 случай (2,4%), что существенно ниже, чем в группе без предварительного лигирования и группе клипирования. Стоит отметить, что лигирование ножки полипа представляет технические сложности ввиду небольшой жесткости петли и требует специального обучения персонала, что в ряде случаев может препятствовать техническому успеху наложения лигатуры. Кроме этого, при выраженном дивертикулезе и фиксированных изгибах толстой кишки маневренность колоноскопа в просвете кишки ограничена, что можем служить препятствием к использованию лигатуры. Альтернативным методом является клипирование ножки полипа титановыми клипсами. Технический успех клипирования ножки полипа в третьей группе составил 100%, однако кровотечение наблюдалось в трех случаях, что

составило 6,1% наблюдений. Исследования показали высокую эффективность клипирования, особенно в случаях, когда лигирование ножки технически невозможно [13, 14].

Выводы

Наши данные показали, что наиболее эффективным методом профилактики кровотечения при эндоскопической электроэксцизии полипов толстой кишки является предварительное лигирование ножки полипа. В случае невозможности лигирования ножки полипа клипирование существенно уменьшает риск возникновения кровотечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.А., Напольских В.М., Камашев В.М. Анализ результатов лечения больных колоректальным раком по данным республиканского клинического онкологического диспансера г. Ижевска. Медицинский Альманах. 2009. № 3. С. 73-74.

Bochkareva N.A., Napol'skikh V.M., Kamashev V.M. Analiz rezul'tatov lecheniya bolnykh kolorektal'nym rakom po dannym respublikanskogo onkologicheskogo dispansera g. Izhevska. Medicinskiy Al'manakh. 2009. № 3. S. 73-74.

2. Кузьмин-Крутецкий М.И., Солдатов А.И. Оперативная эндоскопия толстой кишки. СПб. 1999. С. 3.

Kuz'min-Kruteckiy M.I., Soldatov A.I. Operativnaya endoskopiya tolstoy kishki. SPb. 1999. S. 3.

3. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N. et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993. № 329. P. 1977-1981.

4. Емельянов С.И., Урядов С.Е., Капралов С.В., Потахин С.Н., Рубцов В.С. Эндоскопическая полипэктомия. Эндоскопическая хирургия. 2010. № 5. С. 31-33.

Emel'yanov S.I., Uryadov S.E., Kapralov S.V. i dp. Endoscopicheskaya polipectomiya. Endoscopicheskaya khirurgiya. 2010. № 5. S. 31-33.

5. Владимирова А.А., Чашкова Е.Ю., Григорьев Е.Г. и др. Особенности трансформации небольших эпителиальных новообразований толстой кишки. Колопроктология. 2009. № 1 (27). С. 4-9.

Vladimirova A.A., Chashkova E.Yu., Grigor'ev E.G., Bobylenko L.A., Raevskaya L.Yu. Osobennosti transformacii nebol'shikh epitelial'nikh obrazovaniy tolstoy kishki. Koloproctologiya. 2009. № 1(27). S. 4-9.

6. Dobrowolski S., Dobosz M., Babicki A. et al. Blood supply of colorectal polyps correlates with risk of bleeding after colonoscopic polypectomy. Gastrointest Endosc. 2006. № 63. P. 1004-1009.

7. Di Giorgio P., De Luca L., Calcagno G. et al. Detachable snare versus epinephrine injection in the prevention of postpolypectomy bleeding: a randomized and controlled study. Endoscopy. 2004. № 36. P. 860-863.

8. Dobrowolski S., Dobosz M., Babicki A. et al. Prophylactic submucosal saline-adrenaline injection in colonoscopic polypectomy: prospective randomized study. Surg Endosc. 2004. № 18. P. 990-993.

9. Iishi H., Tatsuta M., Narahara H. et al. Endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps using a detachable snare. GastrointestEndosc. 1996. № 44. P. 594-597.

10. Hsieh Y.H., Lin H.J., Tseng G.Y. et al. Is submucosal epinephrine injection necessary before polypectomy? A prospective, comparative study Hepatogastroenterology. 2001. № 48. P. 1379-1382.

11. Hachisu T. A new detachable snare for hemostasis in the removal of large polyps or other elevated lesions. SurgEndosc. 1991. № 5. P. 70-74.

12. Cariani G., Di Marco M., Roda E. Endoloop-assisted polypectomy for large pedunculated colorectal polyps. SurgEndosc. 2007. № 21. P. 1676-1677.

13. Iida Y., Miura S., Munemoto Y. et al. Endoscopic resection of large colorectal polyps using a clipping method. Dis Colon Rectum. 1994. № 37. P. 179-180.

14. Katsinelos P., Chatzimavroudis G., Papaziogas B. et al. Endoclipping-assisted resection of large colorectal polyps. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2008. № 18. P. 19-23.

УДК: 616.24: 616–057: 612.015.31

СОСТОЯНИЕ КАЛЬЦИЕВО-ФОСФОРНО-МАГНИЕВОГО ОБМЕНА У ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЛЕГОЧНЫХ БОЛЬНЫХ

И.А. Макаров, И.А. Умнягина, И.А. Потапова, Н.В. Мокеева, М.А. Сапожникова,
ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Сапожникова Мария Александровна *– e-mail: Maria367032@mail.ru*

Целью исследование явилось установление роли некоторых микроэлементов (кальция, фосфора и магния) в формировании желчно- и мочекаменной болезни у профессиональных легочных больных. Контролем служили 50 молодых и 18 пожилых лиц без легочной патологии. Установлено, что с возрастом происходит достоверное снижение уровня кальция в крови. Этот же уровень наблюдается и у больных с профессиональной легочной патологией. При присоединении литической болезни уровень кальция повышается, приближаясь к показателям лиц молодой контрольной группы. Более выраженный подъем кальция отмечен у легочных больных с сопутствующим нефролитиазом. Для уровней магния и фосфора крови не отмечено каких-либо закономерных изменений.

Ключевые слова: профессиональные легочные заболевания, литиаз, кальций, фосфор, магний.

The research goal is discovery of the role of some microelements (calcium, phosphorus and magnesium) in formation of cholelithiasis and urolithiasis in the case of patients having occupational pulmonary diseases. The control group was 50 young and 18 elderly patients having no pathology. It was established that in the course of age significant reduction of calcium level in blood occurs. The same level is observed in the case of patients having occupational pulmonary pathology. When accompanied by lithic disease the level of calcium increases reaching the level close to indices of persons belonging to young control group. More expressive increase of calcium is observed in the case of pulmonary patients having accompanying nephrolithiasis. No natural changes were observed in the level of blood magnesium and phosphorus.

Key words: occupational pulmonary diseases, lithiasis, calcium, phosphorus, magnesium.

Введение

На протяжении последнего десятилетия многими клиницистами как в России, так и за рубежом активно изучается проблема возникновения метаболического синдрома (МС) и его роли в формировании ряда осложнений соматических заболеваний: сахарного диабета 2-го типа, гипертонической болезни, гепатостеатоза. Указанный синдром является сателлитом многих хронических недугов, заметно утяжеляя их течение и ухудшая отдаленный прогноз. Нередко МС возникает при хронических легочных заболеваниях [1], в том числе при профессиональной легочной патологии [2]. Основными клиническими проявлениями синдрома принято считать ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет 2-го типа, гепатостеатоз. Однако метаболическое поражение гепатобилиарной системы не ограничивается лишь жировой имбибицией печени и гепатомегалией. У значительной части профессиональных легочных больных обменные нарушения протекают с образованием камней в желчном пузыре [3, 4].

Основой имеющегося у хронических легочных больных холелитиаза служит длительная гипоксия костной ткани, сопровождающаяся декальцинацией последней [5–7]. Теряемый костями кальций фиксируется в некоторых органах и тканях, в частности, в застойной желчи больных, создавая условия для формирования камней.

Цель исследования: уточнение уровней некоторых минералов, активно участвующих в обмене кальция и в формировании коморбидных желчнокаменной и мочекаменной болезней.

Материал и методы

Исследования проведены на базе терапевтической клиники ФБУН «НИИГП» у 160 лиц с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких, осложненной сопутствующей желчнокаменной, а у части – мочекаменной болезнью. Возраст больных составил 56,5±3,4 года. Всем больным проведено общеклиническое обследование, включавшее УЗ-диагностику органов брюшной полости, исследование уровня кальция и магния в сыворотке крови с помощью реактивов фирмы «Thermo Fisher Scientific Oy» (Финляндия) и фосфора с помощью реактивов фирмы «REF 981891 – Phosphorus» (Финляндия). Для сравнения использованы биохимические показатели двух контрольных групп: 50 молодых операторов металлургического завода (средний возраст 26,4±0,8 года) и 18 пожилых лиц без хронической легочной патологии (средний возраст 60,6±1,9 года).

Больные были разделены на четыре сопоставимые по возрасту группы: 1) лица с профессиональным необструктивным хроническим бронхитом (ХНОБ), 2) пациенты с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 3) профессиональные легочные больные с сопутствующим холелитиазом (ХОБЛ+ЖКБ), 4) профессиональные легочные больные с сопутствующим нефролитиазом (ХОБЛ+МКБ).

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с помощью программы STATISTICA 6.0 с применением традиционных методов вариационной статистики. Для определения статистической достоверности различий величин использовали критерий Стьюдента. Выборки считались достоверно различными при $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА

Состояние минерального обмена у больных с профессиональной легочной патологией

Микроэлемент	Концентрация микроэлемента в сыворотке крови, ммоль/л					
	Контроль 1	Контроль 2	ХНОБ	ХОБЛ	ХОБЛ +ЖКБ	ХОБЛ +МКБ
Кальций	2,54 ± 0,03 (N=50)	2,41 ± 0,01 (N = 18)	2,31 ± 0,06 (N = 33)	2,30 ± 0,06 (N = 70)	2,39 ± 0,05 (N = 41)	2,49 ± 0,06 (N = 16)
Фосфор	1,16±0,03 (N=50)	1,16 ± 0,03 (N = 18)	1,14 ± 0,05 (N = 18)	1,13 ± 0,03 (N = 26)	1,26 ± 0,03 (N = 29)	1,11 ± 0,05 (N = 11)
Магний	0,78±0,02 (N=50)	0,72 ± 0,02 (N = 8)	0,80 ± 0,03 (N = 21)	0,86 ± 0,04 (N = 49)	0,79 ± 0,03 (N = 14)	0,85 ± 0,06 (N = 7)

Результаты и их обсуждение

Как следует из данных представленной таблицы, наблюдается достоверное снижение ($p=0,0002$) уровня кальция крови у лиц второй (пожилой) контрольной группы по сравнению с показателями первой (молодой) группы. Данный феномен может быть обусловлен естественным возрастным гипогонадизмом, влекущим за собой потерю кальция не только в костях, но и в сыворотке крови. Это изменение содержания кальция в крови протекает на фоне практически неизменного уровня фосфора ($p=1,000$). Отсутствуют отмечаемые в литературе реципрокные отношения этих двух химических элементов. С возрастом наблюдается тенденция к снижению уровня магния в сторону нижней границы нормы.

Развитие ХНОБ сопровождается дальнейшим снижением показателей сывороточного кальция: к гипокальциемии, обусловленной снижением функции половых желез, присоединяется гипоксическая составляющая. Однако это снижение недостоверно по отношению к показателям второй контрольной группы ($p=0,216$). Переход к более тяжелой форме легочной патологии (ХОБЛ) практически не отражается на уровне сывороточного кальция: средний уровень микроэлемента у данных больных практически одинаков ($p=0,345$). При этом показатели фосфора у хронических легочных больных не отличаются от показателей контрольных групп ($p=0,730$ и $p=0,494$ соответственно). Уровень же магния имеет тенденцию к увеличению ($p=0,224$ и $p=0,188$ соответственно).

У профессиональных легочных больных с коморбидным холелитиазом отмечается некоторое, статистически недостоверное повышение уровня кальция до средних показателей второй контрольной группы. Это повышение содержания в крови кальция происходит на фоне подъема уровня фосфора ($p=0,029$). Показатели же магния не отличаются от средних показателей контрольных групп.

Наиболее высокий показатель уровня кальция отмечен у легочных больных с сопутствующим нефролитиазом. Его величина незначительно превышает показатель второй контрольной группы ($p=0,162$) и приближается к уровню кальция обследуемых первой контрольной группы. Уровень фосфора у этой категории больных равен таковому в контрольных группах. Магний же несколько превышает показатели контрольных групп ($p=0,232$ и $p=0,093$ относительной 1-й и 2-й контрольных групп соответственно).

Имеющаяся у профессиональных хронических легочных больных гипокальциемия достаточно быстро ликвидируется назначением больным препаратов кальция как

медикаментозного, так и немедикаментозного характера, например, биокорректоров питания [8, 9].

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют, что у пожилых легочных больных повышение уровня сыворотки кальция до показателей нормы у молодых людей чревато формированием камнеобразования в некоторых органах.

Для инициации формирования камнеобразования в гипотоничном, переполненном застойной желчью желчном пузыре необходимо присутствие в крови меньшей концентрации кальция, нежели для образования камней в почечных лоханках, где происходит постоянный ток жидкости. Развитие нефролитиаза, судя по всему, требует более высокого уровня кальциемии.

Основным антагонистом кальция служит фосфор, в здоровом организме эти два элемента находятся в реципрокных отношениях. Однако у профессиональных легочных больных эти нормальные взаимоотношения нарушены. У легочных больных указанный микроэлемент практически не меняется, давая лишь небольшую «свечку» у лиц третьей группы.

При анализе колебаний магния обнаруживается незначительное снижение его уровня у лиц второй контрольной группы (p=0,397). У профессиональных же легочных больных отмечается тенденция к его увеличению по сравнению с показателями второй контрольной группы, особенно выраженное у больных с ХОБЛ+МКБ (p=0,093). На фоне формирования камней этот показатель снижается, возвращаясь к величинам первой контрольной группы. В двух обследованных группах (первой и третьей) обращает на себя внимание нахождение средних величин содержания магния на нижней границе нормы. Данное снижение содержания магния может быть обусловлено нарушением его усвоения под действием избытка кальция и липидов [10]. Отмеченный относительный дефицит микроэлемента может иметь самые серьезные последствия для пациента в виде нарушений деятельности мышечной системы, в том числе и миокарда, а также инициации начальной стадии желчно- и мочекаменной болезни. Не исключено, что одной из причин обнаруженного в настоящем исследовании литического процесса мог сыграть и дефицит магния.

Заключение

В ходе проведенного исследования установлено, что в пожилом возрасте, как у лиц контрольной группы, так и у профессиональных легочных больных, происходит достоверное снижение уровня кальция сыворотки крови. У профессиональных легочных больных с коморбидным холе- и нефролитиазом уровень данного элемента имеет тенденцию к повышению, особенно выраженному у больных с коморбидным нефролитиазом, что может служить одним из патогенетических механизмов камнеобразования в желчном пузыре и лоханках почек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Терапревтический архив. 2013. № 85 (8). С. 43-48.

Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezn' legkikh i soputstvuyuschie zabolevaniya. Terapevticheskiy arkhiv. 2013. № 85 (8). S. 43–48.

2. Макаров И.А., Середнева Л.Р., Чуранова Л.Н., Силантьева Ю.Н. Ассоциированный сахарный диабет при профессиональной пылевой легочной патологии: факторы риска. Медицина труда. 2010. № 5. С. 28-30.

Makarov I.A., Seredneva L.R., Churanova L.N., Silant'eva Yu.N. Associirovanniy sakharniy diabet pri professionalnoy pylevoy legochnoy patologii: faktory riska. Medicina truda. 2010. № 5. S. 28-30.

3. Макаров И.А., Мокеева Н.В., Лавренюк Н.А., Васильевых М.Л. Динамика поражения гепатобилиарной системы в процессе формирования профессиональной хронической обструктивной болезни легких. Медицина труда. 2014. № 10. С. 28-31.

Makarov I.A., Mokeeva N.V., Lavrenyuk N.A., Vasil'evykh M.L. Dinamika porazheniya gepatobiliarnoy sistemy v processe formirovaniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Medicina truda. 2014. № 10. S. 28-31.

4. Федотов В.Д., Макаров И.А., Сапожникова М.А. Гепатобилиарная составляющая метаболического синдрома у профессиональных легочных больных. В сб. История и перспективы отечественной гигиенической науки и практики. Мат. Всерос. науч.-практ. конф. СПб. 2015. С.112.

Fedotov V.D., Makarov I.A., Sapozhnikova M.A. Gepatobiliarnaya sostavlyayuschaya metabolicheskogo sindroma u professional'nykh legochnikh bol'nykh. Istoriya i perspektivy otechestvennoy gigienicheskoy nauki i praktiki. Mat. Vseros. nauch.-prakt. konf. SPb. 2015. S.112.

5. Soriano J.B., Visick G.T., Muellerova H., Payvandi N. et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005. V. 128. P. 2099-2107.

6. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 204-212.

7. Madsen H., Brixen K., Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with obstructive pulmonary disease. Clin. Respir. J. 2010. V. 4. P. 22-29.

8. Умнягина И.А., Бобоха М.А., Рахманов Р.С., Кувшинов М.В. К вопросу об оптимизации лечения профессиональных больных натуральными витаминно-минеральными комплексами. Бюлл. Вост.- Сибир. научн. центра Сибирского отделения РАМН. 2010. № 4. С. 143-147.

Umnyagina I.A., Bobokha M.A., Rakhmanov R.S., Kuvshinov M.V. K voprosu ob optimizacii lecheniya professional'nykh bol'nykh natural'nymi vitaminno–mineral'nymi komplexami. Byull. Vost.-Sibir. nauch. centra Sibirskogo otdeleniya RAMN. 2010. № 4. S. 143–147.

9. Умнягина И.А., Бобоха М.А. Использование пищевых продуктов направленного действия в лечении профессиональных больных. Здравоохранение Российской Федерации. 2011. № 4. С. 33.

Umnyagina I.A., Bobokha M.A. Ispol'zovanie pischevykh produrtov napravlennogo deystviya v lechenii professional'nykh bol'nykh. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federacii. 2011. № 4. S. 33.

10. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М. 2004. 271 с.

Skal'niy A.V., Rudakov I.A. Bioelementy v medicine. M. 2004. 271 s.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Код специальности ВАК: 14.01.07

УДК: 614.2:617.741-007.681-08(470.43)

ОРГАНИЗАЦИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ГЛАУКОМОЙ И СКРИНИНГА НА ГЛАУКОМУ В ОТДАЛЕННЫХ РАЙОНАХ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

А.А. Зохан, Е.Б. Никифорова, Е.В. Карлова, М.А. Полунина,
ГБУЗ «Самарская областная клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского»

Карлова Елена Владимировна *– e-mail: karlova@inbox.ru*

Заболеваемость глаукомой в Самарской области за 2010–2014 гг. выросла с 90,6 до 123,7 на 10 000 населения, при этом динамика роста составила 36,5%. В 2015 г. впервые отмечено снижение заболеваемости до 110,8 на 10 000 населения. Выявляемость глаукомы по данным профилактических осмотров изменилась незначительно – с 0,90% от осмотренных в 2010 году до 0,94% в 2014 году. Отделением мобильной офтальмологической помощи проведен тонометрический скрининг глаукомы в 2013–2015 гг. у 6674 пациентов из отдаленных районов, повышенное внутриглазное давление выявлено в 5,3% случаев, глаукома подтверждена у 2,5% осмотренных. За три года выполнено 679 гипотензивных лазерных вмешательств. В ходе выездов медицинских оптиков-оптометристов в 2013–2015 гг. тонометрический скрининг глаукомы проведен у 10 684 пациентов, повышенное внутриглазное давление было выявлено в 5,9% случаев. Таким образом, мобильные структуры офтальмологической помощи показывают высокую эффективность в выявлении и лечении глаукомы в отдаленных районах Самарской области.

Ключевые слова: глаукома, мобильная офтальмологическая помощь, медицинский оптик-оптометрист, скрининг на глаукому.

The incidence of glaucoma in Samara region in 2010–2014 increased from 90,6 to 123,7 per 10 000 with growth dynamics of 36,5%. In 2015 it decreased to 110,8 per 10 000. The detection rate increased from 0,90 to 0,94% in 2010–2014 (data from preventive ophthalmic investigation of healthy people). In 2013–2015 tonometric glaucoma screening of 6674 patients was held in the Mobile ophthalmic care Department of Samara Regional ophthalmological hospital. Elevated intraocular pressure was detected in 5,3% cases, glaucoma – in 2,5%. 679 laser procedures (SLT and YAG-laser iridectomy) were performed in this period. Mobile group of optometrists conducted tonometric glaucoma screening of 10 684 patients in 2013–2015. Elevated intraocular pressure was detected in 5,9% cases. Thus mobile structures of eye care show high efficacy in diagnosis and treatment of glaucoma in remote areas of the Samara region.

Key words: glaucoma, ophthalmic mobile care, optometrist, glaucoma screening.

Введение

Высокий уровень заболеваемости и распространенности глаукомы в Самарской области определяет необходимость разработки новых форм противоглаукомной работы. Учитывая дефицит кадров, особенно остро проявляющийся в отдаленных сельских районах, в Самарской области было предпринято несколько важных шагов для повышения доступности офтальмологической помощи населению региона и организации скрининга целевой группы населения на глаукому. В 2012 году в области было организовано отделение мобильной офтальмологической помощи, основной задачей которого является оказание специализированной помощи пациентам отдаленных районов, которые в силу причин медицинского, экономического и социального характера не могут получить ее в областном центре. Одним из приоритетных направлений в работе мобильного комплекса является скрининг на глаукому, а также углубленная диагностика и лечение данного заболевания. В составе отделения работают два мобильных лечебно-диагностических модуля на базе автоплатформ, способные передвигаться на любые расстояния, оснащенные новейшим диагностическим оборудованием, а также комбинированным YAG/SLT-лазером для проведения лазерных вмешательств. Также положительно зарекомендовала себя внедренная в 2013 г. такая форма работы, как выезды

медицинского оптика-оптометриста, который осуществляет прием пациентов на базе офисов врачей общей практики и фельдшерско-акушерских пунктов. Данная статья посвящена анализу результатов работы указанных подразделений по выявлению и лечению глаукомы. Дальнейшее планирование деятельности глаукомной службы предполагает проведение оценки потребности населения в офтальмологической помощи на основе изучения актуальных статистических данных [1], которые также приводятся в настоящей работе.

Цель работы: изучить показатели заболеваемости и выявляемости глаукомы в Самарской области, а также оценить эффективность работы отделения мобильной офтальмологической помощи и выездной работы медицинского оптика-оптометриста в диагностике и лечении глаукомы.

Материал и методы

Проведен статистический анализ заболеваемости и выявляемости глаукомы в Самарской области за последние шесть лет, сравнительный анализ данных показателей в городских и сельских районах области. Изучены годовые отчеты работы отделения мобильной офтальмологической помощи за 2013–2015 гг., проведен анализ работы медицинских оптиков-оптометристов за период 2013–2015 гг.

Результаты и их обсуждение

В Самарской области за последние пять лет доля глаукомы в структуре глазной заболеваемости по обращаемости увеличилась и составила 7,1% (в 2010 г. удельный вес глаукомы в структуре глазной заболеваемости составлял 5,7%), при этом глаукома по-прежнему занимает 5-е место в структуре заболеваемости по обращаемости.

Заболеваемость глаукомой в Самарской области в 2010–2014 гг. демонстрировала неуклонный рост, динамика которого за пять лет составила 36,5%. Так, в 2010 г. заболеваемость глаукомой составляла 90,6 на 10 тысяч населения, в 2014 г. – 123,7 чел. на 10 000 населения. Однако в 2015 г. впервые было отмечено снижение заболеваемости до 110,8 на 10 000 населения. Динамика заболеваемости глаукомой за последние шесть лет представлена на рисунке.

Заболеваемость глаукомой городского населения возросла на 47,2%, сельского – на 6,4% при уровне заболеваемости глаукомой городского населения (129,7 на 10 000 чел.) выше, чем сельского (104,7 на 10 000 чел.). Это может быть объяснено в том числе дефицитом врачебных кадров в сельском здравоохранении. Действительно, отсутствие в структуре местных систем здравоохранения врачей-офтальмологов может приводить к уменьшению выявляемости болезней органа зрения, в том числе и глаукомы, как следствие – снижение показателей заболеваемости. Материалы, свидетельствующие о наличии выраженных различий по заболеваемости болезнями органа зрения между населением городских и сельских территорий, дают основание считать, что за средними по региону показателями может скрываться их дифференциация по муниципальным образованиям [2] .

РИС.
Динамика заболеваемости глаукомой за период 2010–2015 гг.

Отмечен рост абсолютного числа больных глаукомой, состоящих на диспансерном учете. Так, на конец 2014 г. на диспансерном учете состояли 30 818 пациентов, в 2015 г. – 31 486 человек.

Наиболее остро на сегодняшний день стоит вопрос раннего выявления глаукомы, показатель выявляемости глаукомы – это число впервые обнаруженной глаукомы в процентах от осмотренных. При его анализе выявлен небольшой рост выявляемости глаукомы: в 2010 году показатель составил 0,90% от осмотренных, в 2014 году – 0,94% [2]. Этому способствовала в том числе выездная работа, организованная в Самарской области. Наибольшее число пациентов было принято в отделении мобильной офтальмологической помощи.

Отделение мобильной офтальмологической помощи представляет собой два модуля, первый предназначен для скрининга, второй – для углубленной диагностики и лазерного лечения. При скрининговом обследовании проводятся сбор общего и офтальмологического анамнеза, визометрия (без коррекции и с коррекцией), контроль внутриглазного давления (бесконтактная тонометрия, портативный тонометр ICARE или тонометрия по Маклакову), авторефрактометрия и пахиметрия (авторефрактометр TRK-30), гониоскопия (трехзеркальная линза Гольдмана), биомикроскопия (лампа щелевая «Zeiss»), офтальмоскопия с высокодиоптрийными линзами, которые позволяют проводить детальный осмотр глазного дна. Лечебный модуль оснащен оптическим когерентным томографом (Optovue), компьютерным периметром (OculusCenterfieldII). При мониторинге и скрининге глаукомы используется скрининговый алгоритм периметрии или расширенный алгоритм (24-2 тест). Для лазерных вмешательств применяется комбинированный YAG/SLT-лазер (EllexTango). При необходимости используется ультразвуковое исследование (A/B скан Tomey).

Мобильная оптометрическая бригада имеет в своем арсенале проектор знаков, ручной рефрактометр, набор пробных линз, пробная оправа, переносной тонометр. Во время выездов медицинских оптиков-оптометристов всем пациентам выполнялся стандартный набор исследований: визометрия с коррекцией, тонометрия, авторефрактометрия. Проводился тонометрический скрининг на глаукому, при необходимости подбиралась очковая коррекция.

Для оценки удовлетворенности обследуемого офтальмологической помощью в поликлинике по месту прикрепления нами была разработана анкета, состоящая из 13 вопросов закрытого типа (с вариантами ответов) и одного вопроса открытого типа. Используя данную анкету, медицинский оптик-оптометрист проводил мониторирование удовлетворенности офтальмологической помощью населения отдаленных населенных пунктов Самарской области.

В период 2013–2015 гг. отделением мобильной офтальмологической помощи произведено 29 выездов в города и

районные центры Самарской области. Тонометрический скрининг глаукомы в 2013 году проведен у 2142 пациентов, в 2014 году – у 2280 пациентов, в 2015 году – у 2252 пациентов. Глаукома выявлена у 2,5% пациентов, офтальмогипертензия – у 5,3%. При необходимости проводился подбор или коррекция медикаментозной терапии, выполнялись лазерные операции. За последние пять лет в регионе в целом отмечалось увеличение количества лазерных гипотензивных вмешательств почти в 2,5 раза – с 657 в 2010 году до 1736 в 2014 году, что стало возможно благодаря комплексу организационных мероприятий, в том числе благодаря возможности выполнять лазерные операции в отдаленных регионах в условиях мобильного комплекса [2]. Так, в 2013 году селективная лазерная трабекулопластика выполнена в 54 случаях, лазерные иридотомии – в 22; в 2014 году селективная лазерная трабекулопластика выполнена в 189 случаях, лазерные иридотомии – в 71; в 2015 году выполнено 213 и 130 вмешательств соответственно. При отсутствии стабилизации внутриглазного давления на фоне проведенного лечение пациенты направлялись в областной офтальмологический центр для хирургического лечения.

Отчет о работе медицинских оптиков-оптометристов показал, что за пять месяцев 2013 г. было выполнено 87 выездов, в 2014 г. – 177 выездов, за 11 месяцев 2015 г. – 163 выезда с целью скрининга глаукомы у целевой группы обследуемых. В данную группу входили пациенты старше 40 лет либо старше 35 лет при наличии родственников, больных глаукомой, не состоящие на диспансерном наблюдении у офтальмолога. Средний возраст осмотренных в 2013 г. составил 59,3 года, в 2014 г. – 57,6 года, в 2015 г. 58,7 года. В 2013 г. скрининг на глаукому был проведен у 2422 человек, в 2014 г. – у 4520, в 2015 г. – у 3742. Очковая коррекция была подобрана в 2013 г. 1061 пациенту (43,8%), в 2014 г. – 2192 пациентам (48,5%), в 2015 г. – 1406 пациентам (37,6%).

Повышенное внутриглазное давление в 2013 г. было выявлено у 208 пациентов (8,6%), в 2014 г. – у 223 пациентов (4,9%), в 2015 г. – у 200 пациентов (5,3%). В отчетах врачей-офтальмологов процент выявления глаукомы на профилактических осмотрах за указанные годы составлял соответственно 0,81; 0,94; 0,74. В случае выявления повышенного внутриглазного давления пациенту давалась рекомендация – консультация врача-офтальмолога по месту жительства в ближайшее время, при необходимости – консультация в областном глаукомном центре. По итогам выезда оптометриста в каждый район был составлен список пациентов с повышенным внутриглазным давлением с их контактными данными, который затем перенаправлялся офтальмологу и главному врачу центральной районной больницы для вызова пациента на консультацию для более детального обследования на глаукому.

При анкетировании, проводимом медицинскими оптиками-оптометристами для оценки удовлетворенности офтальмологической помощью населения отдаленных населенных пунктов Самарской области, выявлено следующее: никогда не посещали офтальмолога 8,3% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 20,5%, в 2014 г. – 15,0%), посещали офтальмолога менее 1 раза в год 42,2% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 34,3%, в 2014 г. – 42,0%), посещают офтальмолога 1 раз в год 33,9% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 32,5%, в 2014 г. – 33,7%), посещали офтальмолога 2–3 раза в год 11,4% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 6,0%, в 2014 г. – 6,4%), посещали офтальмолога 4–6 раз в год 2,0% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 1,2%, в 2014 г. – 1,5%), посещали офтальмолога более 6 раз в год 0,9% респондентов (в 2013 г. данный показатель составлял 0,6%, в 2014 г. – 0%).

По данным анализа анкет у пациентов возникают следующие трудности при посещении врача по месту жительства: в 28,0% – длительный срок ожидания консультации по записи (в 2013 г. данный показатель составлял 25,9%, в 2014 г. – 29,4%), в 62,4% – большая очередь к окулисту в день приема (в 2013 г. данный показатель составлял 65,1%, в 2014 г. – 60,4%), в 6,8% – неудобное расписание работы офтальмолога (в 2013 г. данный показатель составлял 16,3%, в 2014 г. – 6,4%).

Работу врача-офтальмолога по месту жительства пациенты оценивали как хорошую в 40,5% случаев (в 2013 г. данный показатель составлял 24,7%, в 2014 г. – 27,0%), как удовлетворительную в 48,8% случаев (в 2013 г. данный показатель составлял 33,1%, в 2014 г. – 52,5%), как плохую в 4,6% случаев (в 2013 г. данный показатель составлял 20,5%, в 2014 г. – 4,9%), затруднились ответить в 6,1% случаев (в 2013 г. данный показатель составлял 21,7%, в 2014 г. – 15,6%).

По данным анализа анкет при последнем посещении офтальмолога пациентам были выполнены следующие исследования: 70,9% – проверка зрения (в 2013 г. данный показатель составлял 63,3%, в 2014 г. – 29,4%), 42,5% – подбор очков (в 2013 г. данный показатель составлял 38,6%, в 2014 г. – 35,0%), 30,6% – осмотр глаз (в 2013 г. данный показатель составлял 37,3%, в 2014 г. – 30,7%), 34,6% – измерение ВГД (в 2013 г. данный показатель составлял 30,7%, в 2014 г. – 26,1%), 24,7% – осмотр глазного дна (в 2013 г. данный показатель составлял 22,3%, в 2014 г. – 19,6%), 7,4% – расширение зрачка (в 2013 г. данный показатель составлял 6,6%, в 2014 г. – 4,6%), 1,8% – прочее (в 2013 г. данный показатель составлял 0,6%, в 2014 г. – 1,2%).

С целью анкетирования населения в 2013 г. было выполнено 33 выезда, проанкетировано 166 пациентов, в 2014 г. – 55 выездов, проанкетировано 326 пациентов, в 2015 г. – 58 выездов, проанкетировано 457 пациентов.

Заключение

В ходе проведенного исследования выявлен рост заболеваемости глаукомой в Самарской области в 2010–2014 гг., его динамика за пять лет составила 36,5%. В 2010 г. заболеваемость глаукомой составляла 90,6 на 10 тысяч населения, в 2011 г. – 99, 8, в 2012 г. – 105,8, в 2013 г. – 116.1, в 2014 г. – 123,7 чел. на 10 тысяч населения. В 2015 г. впервые отмечено снижение заболеваемости до 110,8 на 10 000 населения.

При анализе показателя выявляемости получены следующие данные: в 2010 году показатель составил 0,90% от осмотренных, в 2014 году – 0,94%. Росту данного показателя в том числе способствовала выездная работа, организованная в Самарской области.

Качество проводимого скрининга на глаукому мобильными структурами на порядок выше профилактического осмотра в поликлиниках. Учитывая значительный дефицит врачей-офтальмологов амбулаторно-поликлинического звена, необходимо рассмотреть вопрос о делегировании части полномочий врача-офтальмолога по выявлению глаукомы медицинскому оптику-оптометристу с официальным утверждением в законодательной базе данных обязанностей. Почти в 1/3 случаев при обращении к врачу-офтальмологу пациенту выполняется тонометрия и подбор

очковой коррекции. Данные манипуляции не представляют сложности (за исключением редких случаев) и могут быть выполнены на доврачебном приеме, что существенно сократит время посещения офтальмолога, а соответственно и позволит повысить количество принимаемых больных.

Отделение мобильной офтальмологической помощи показывает высокую эффективность в диагностике, мониторинге и лечении глаукомы в отдаленных районах Самарской области, что существенно повышает доступность высококвалифицированной офтальмологической помощи, доступность лазерного лечения глаукомы, формирует условия для оптимального подхода к формированию потока пациентов, даёт возможность получить реальные статистические данные на местах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Офтальмология: национальное руководство / под. ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова [и др.]. М.: ГЭОТАР Медиа, 2008. С. 17-19.

Oftal'mologiya: nacional'noe rucovodstvo/ pod. red. S.E. Avetisova, E.A. Egorova [i dr.]. M.: GEOTAR Media, 2008. S. 17-19.

2. Никифорова Е.Б., Карлова Е.В. Клинико-эпидемиологический мониторинг глаукомы в Самарской области за 2010-2014 гг. // Сб. труд. XI офтальм. конф. «Рефракция-2015. Рефракционные и аккомодационные аспекты гидродинамики и глаукомы». 27-28 ноября 2015 г. / Ред. кол.: Е.В. Гапонова, Е.Б. Ерошевская, А.В. Золотарев и др. Самара, 2015. С. 196-197.

Nikiforova E.B., Karlova E.V. Klinico-epidemiologicheskiy monitoring glaucomy v Samarskoy oblasty za 2010-2014 gg. // Sb. trud. XI oftal'm. conf. «Refrakciya-2015. Refrakcionnye i akkomodacionnye aspekty gidrodinamiki i glaucomy». 27-28 noyabrya 2015 g. / Red. kol. E.V. Gaponova, E.B. Eroshevskaya, A.V. Zolotarev i dr. Samara, 2015. S. 196-197.

ТРАНСПАЛЬПЕБРАЛЬНАЯ ТОНОМЕТРИЯ ПРИ СКРИНИНГЕ НАСЕЛЕНИЯ НА ГЛАУКОМУ

А.Н. Амиров, О.Г. Зверева,
ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница», г. Казань,
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Одно из лидирующих мест среди причин слепоты занимает глаукома. По данным Всемирной организации здравоохранения количество глаукомных больных в мире колеблется от 60,5 до 105 млн человек, причем в ближайшие 10 лет оно увеличится еще на 10 млн. В настоящее время в России на официальном учете состоят 1 180 708 пациентов с глаукомой.

Глаукома характеризуется прогрессирующим течением, развитием оптической нейропатии, постепенным нарушением поля зрения, которые чаще всего связаны с повышением внутриглазного давления (ВГД).

Результаты научных работ обосновывают целесообразность проведения скрининга (англ. screening – просеивание), включающего тонометрию, среди лиц с факторами риска глаукомы. Только раннее выявление глаукомы и адекватное лечение могут замедлить или предотвратить наступление слепоты.

«Золотым стандартом» исследования ВГД в России остается его измерение тонометром Маклакова, однако аплана-ционный метод измерения трудоемок, требует применения местного анестетика, красителя, что ограничивает его использование. Современные бесконтактные тонометры, помимо высокой стоимости, имеют недостаток, связанный с влиянием свойств роговицы на точность определения ВГД. В этой связи заслуживает внимание возможность применения портативных транспальпебральных приборов, измеряющих внутриглазное давление через веко в зоне склеры.

Цель исследования: сравнение показателей тонометрии с помощью транспальпебрального индикатора ИГД-03 производства АО «Государственный Рязанский приборный завод» и тонометра Маклакова и определение возможности применения ИГД-03 при проведении диспансеризации, профилактических осмотров, скрининга населения на глаукому.

Материал и методы

Исследование проводилось в ГАУЗ «РКОБ МЗ РТ» в условиях консультативной поликлиники и глаукомного кабинета с апреля по декабрь 2015 года.

Критериями исключения из исследования являлись: патология верхнего века (воспалительные заболевания, рубцы, деформация века и др.), послеоперационная или посттравматическая патология конъюнктивы и/или склеры в зоне воздействия штока индикатора ИГД-03 (в меридиане 12 часов), патология роговицы, препятствующая достоверной оценке ВГД тонометром Маклакова.

Тонометрия индикатором ИГД-03 и тонометром Маклакова проведена у группы из 52 пациентов на 100 глазах. Возраст пациентов составил от 45 до 85 лет. Среди обследуемых не было пациентов с высокой миопией, гиперметропией и пациентов с высоким астигматизмом.

Измерение внутриглазного давления проводилось в следующей последовательности:

– измерение ВГД у пациентов тонометром Маклакова;

– измерение ВГД индикатором ИГД-03 в строгом соответствии с методикой измерения, изложенной в инструкции по эксплуатации, при положении пациента «лежа».

ТАБЛИЦА.
Средние значения показателей для используемых приборов, рассчитанные после проведения тонометрических исследований

	Среднее арифметическое, мм рт. ст.		Среднее квадратичное отклонение		Процент несоответствия, % (разница в показателях ВГД выше 2 мм рт. ст.)	Процент несоответствия, % (разница в показателях ВГД выше 4 мм рт. ст.)
	ИГД-03	Маклаков	ИГД-03	Маклаков		
1-й диапазон	21,64	20,42	2,64	2, 45	28	7
2-й диапазон	25,64	26,79	1,85	2,14	35	12
3-й диапазон	29,34	32,49	1,78	3,15	38	15

Все результаты измерений были разделены на диапазоны по уровню значений ВГД:

1-й диапазон (до 25 мм рт. ст.) – 62 глаза;

2-й диапазон (26–29 мм рт. ст.) – 22 глаза;

3-й диапазон (30 и выше мм рт. ст.) – 16 глаз.

После проведения тонометрических исследований были рассчитаны средние значения показателей для используемых приборов (таблица).

Таким образом, по результатам систематизации и статистической обработки результатов измерений необходимо отметить достаточное соответствие показателей ВГД, определяемых индикатором ИГД-03 и тонометром Маклакова, особенно при цифрах ВГД до 25 мм рт. ст., что является важным при первичной диагностике глаукомы и текущем контроле за пациентами с глаукомой.

Следует отметить, что преимуществами исследования ВГД с помощью индикатора ИГД-03 для медицинского персонала являются следующие важные моменты:

– экономия времени и, следовательно, увеличение количества обследуемых пациентов;

– отсутствие необходимости стерилизации (проводится дезинфекция);

– отсутствие риска инфицирования пациентов;

– возможность измерения ВГД в сложных клинических случаях (патология роговицы, вирусные инфекции, синдром «сухого глаза», лазерные вмешательства на роговице, аллергические реакции).

Также следует отметить, что индикатор ИГД-03 снабжен хорошо составленным руководством по эксплуатации. Кроме того, большую помощь при освоении методики оказывает подробная памятка по обращению, представляемая вместе с прибором. Важным является опыт работы с прибором, качественное обучение персонала работы с ним.

Выводы

Индикатор внутриглазного давления ИГД-03 производства АО «Государственный Рязанский приборный завод» несложен в эксплуатации и может быть рекомендован всем категориям пользователей: офтальмологам, врачам общего профиля (семейным), средним медицинским работникам, оптометристам, а также больным глаукомой для проведения семейного звена диспансеризации, когда контроль внутриглазного давления осуществляется обученными родственниками больных.

УДК: 617.711-004.1-089.168.1-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ТРАНЗИТОРНОГО РОГОВИЧНО-КОНЪЮНКТИВАЛЬНОГО КСЕРОЗА

И.В. Жданович[1,2], А.С. Разгулин[3], В.В. Столярова[1],
[1]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]Международная клиническая больница им. Б.И. Филоненко «Визус 1», г. Н. Новгород,
[3]Фармацевтическая компания «Такеда», г. Н. Новгород

Столярова Валентина Васильевна *– e-mail: valentina00@inbox.ru*

В статье представлена динамика клинических проявлений, иммунологических и воспалительных параметров слезной жидкости пациентов, страдающих послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом при сочетанном применении дерината, эмоксипина и стиллавита в сопровождении традиционной терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза. Выявлено, что указанная схема повышает функцию слезообразования, а также иммунологическую резистентность слезной жидкости, влияя на активность фактора местной иммунной защиты и показатель интерлейкина-4, способствует профилактике послеоперационных воспалительных осложнений.

Ключевые слова: послеоперационный транзиторный роговично-конъюнктивальный ксероз, деринат, эмоксипин, слезная жидкость, интерлейкин-4.

The article presents the dynamics of clinical manifestations, immunological and inflammatory parameters of tear fluid of patients suffering from postoperative transient corneal conjunctival xerosis with the combined application of derinat, emoksipin and stillavit accompanied by traditional therapy postoperative transient corneal conjunctival xerosis. Revealed that this scheme improves the function of lacrimal glands and immunological resistance of tear fluid, increasing the activity factor of the local immune protection and changed IL4, helps to prevent postoperative inflammatory complications.

Key words: postoperative transient corneal conjunctival xerosis, derinat, emoksipin, lacrimal fluid, interleukin-4.

Введение

Транзиторный роговично-конъюнктивальный ксероз в настоящее время является одним из наиболее распространенных послеоперационных осложнений, встречающихся в офтальмологии. Согласно литературным данным, частота встречаемости послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза составляет от 35 до 40% у пациентов с офтальмологическими заболеваниями [1]. В настоящее время проведено большое число исследований, доказывающих важную роль слезной пленки, как оптической, так и протективной составляющей среды глаза в течение всего послеоперационного периода [1–7]. При несбалансированности ее состава нарушается структура роговицы, что приводит к изменениям в восприятии четкости изображения и нарушениям процессов репарации эпителия [1, 2]. Дефицит слезы в полости конъюнктивы, именуемый

гиполакримия, представляет собой серьезную угрозу для структур переднего отрезка глаза. При этом неполноценная прекорнеальная пленка, в которой слеза представляет самый выраженный по толщине слой, не обеспечивает надежную защиту переднего отрезка глаза. Снижение активности защитного барьера предрасполагает к развитию тяжелых осложнений роговицы и конъюнктивы [2, 3]. Гиполакримия как проявление недостаточности функции слезообразования при синдроме роговично-конъюнктивального ксероза приводит к дискомфорту, изменению качества жизни пациентов и может способствовать тяжелым осложнениям, требующим оперативного лечения: ксеротическая язва, перфорация роговицы, сопровождающиеся существенными нарушениями зрения. Поэтому основным направлением лечения больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом являются увлажнение глазной поверхности и стабилизация слезной пленки. Купирование воспалительного процесса в тканях глазной поверхности служит важным звеном медикаментозной терапии [4, 5]. Установлено, что применение кортикостероидов и антибактериальных средств в комплексной терапии роговично-конъюнктивального ксероза вызывает нарушение факторов иммунной защиты слезной жидкости [5]. У больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом выявляется снижение иммунологической резистентности слезной жидкости, связанное с побочными эффектами препаратов стандартной терапии: стероидных противовоспалительных средств и антибиотиков местного применения для купирования воспалительного процесса и профилактики инфекции, которые негативно влияют на процессы регенерации и восстановление функции слезных желез [6, 7]. Традиционные комплексы лечения роговично-конъюнктивального ксероза не способствуют восстановлению иммунного гомеостаза организма. В связи с этим фармакологическая иммунокоррекция в сочетании со стимуляцией регенерации является необходимой составляющей комплексной терапии роговично-конъюнктивального ксероза.

Цель исследования: изучить сочетанное действие дерината, эмоксипина и стиллавита на эффективность терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза на фоне применения терапии, включающей тобрадекс и препарат натуральной слезы. Задачи: изучить динамику восстановления слезопродукции при применении стандартной схемы, дерината, эмоксипина и стиллавита; выявить зависимость между показателем активности фактора местной неспецифической иммунной защиты (лизоцима) и показателем суммарной слезопродукции, а также динамикой клинических проявлений по данным инструментального обследования при применении стандартной терапии и схемы с использованием дерината, эмоксипина и стиллавита.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 30 испытуемых (60 глаз) (60 биопроб слезной жидкости) в возрасте 32–54 года. В соответствии с дизайном исследования были выделены следующие группы: контрольная группа – 10 условно здоровых волонтеров (20 глаз, 20 биопроб) для сравнения функции слезообразования, показателя неспецифической иммунологической резистентности и IL4 в биопробах слезной жидкости; а так же группы пациентов, страдающих послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом: группа сравнения – 10 пациентов (20 глаз, 20 биопроб), получающая стандартную схему терапии роговично-конъюнктивального ксероза: местно тобрадекс, препарат натуральной слезы в рекомендуемых дозах; и основная группа – 10 пациентов (20 глаз, 20 биопроб), получающая стандартную схему в рекомендуемых дозах в сочетании с деринатом, эмоксипином и стиллавитом. Сформированные группы были рандомизированы по длительности заболевания и сопутствующей патологии ($p>0,05$), о чем свидетельствовали данные инструментального обследования, достоверное понижение слезопродукции по сравнению с контрольной группой испытуемых ($p<0,05$), клинические симптомы (сухость, жжение, чувство инородного тела в глазу). Все пациенты были обследованы в острой фазе рецидива роговично-конъюнктивального ксероза после получения письменного информированного согласия на обследование и лечение, форма которого утверждена локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «НижГМА» МЗ России (Протокол № 15 от 05 ноября 2015 г.). Объектами исследования явились: данные инструментального обследования, образцы биопроб слезной жидкости, полученные до начала терапии и через четыре недели после применения препаратов. Забор слезы был произведен из нижнего конъюнктивального свода глаза при отсутствии стимуляции слезообразования. Биопробы слезной жидкости помещались в пробирки Эппендорфа (2 мл). В исследовании использовались: инструментальный метод обследования – определение остроты зрения, наружный осмотр (достаточность смыкания век, состояния их кожи, ресниц, свободного края); биомикроскопия (оценка слезной пленки, высоты слезных менисков, их состояния, конъюнктивы, глазного яблока, роговицы) с последующей фоторегистрацией (UD-6000 – биометр и A-B сканер (Tomey, Япония), щелевая лампа Carl Zeiss (Германия); лабораторные исследования – иммунологический метод исследования слезной жидкости (ИЛ-4) (автоматический иммуноферментный анализатор, Personal LaB (ADALTIS, Италия); фотонефелометрический метод (определение фактора неспецифической иммунной защиты), тест Ширмера (определение суммарной слезопродукции), проба Норна (исследование времени разрыва прекорнеальной слезной пленки). Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с помощью программы Statistica-8. Значимость различий в вариационных рядах оценивалась с помощью критерия Манна-Уитни. Корреляция вычислялась методом Спирмена. Достоверным считалось различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение

Результат биомикроскопического исследования выявил у всех пациентов, страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом, эпителиопатию, умеренную инъекцию глазного яблока, гиперемию конъюнктивы и век при субъективном дискомфорте, чувстве инородного тела, покалывания в глазах. Исследование слезных желез показало снижение функции слезообразования в группе сравнения и основной группе, что подтверждалось данными результатов теста Ширмера (определение суммарной слезопродукции), при этом у пациентов, страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом, наблюдалось снижение суммарной слезопродукции (таблица 1) при статистичес-ком различии ($p<0,01$) по сравнению

ТАБЛИЦА 1.

Динамика показателей уровня слезопродукции и стабильности слезной пленки пациентов основной группы и группы сравнения

№	Группы/n	Параметры	Показатели уровня слезопродукции и стабильности слезной пленки		
			Тест Ширмера (мм) за 5 мин	Проба Норна (секунды)	Высота стояния слезного мениска (мкм)
1	Контрольная 10 (20 глаз)		17,02±0,1	15,5±0,08	350,47±39,1
2	Основная 10 (20 глаз)	до терапии	4,8±0,04 **	7,3±0,**	102,68±49,8**
		после терапии	16,03± 1,2	14,31± 2,6	310,92±51,3
3	Группа сравнения 10 (20 глаз)	до терапии	4,6±0,21 **	6,94±1,04**	111,35±22,16**
		после терапии	12,2± 0,5* *	8,1± 0,6 *	250,22±47,89**

Примечание: ** – различия по сравнению с показателями группы контроля значимы при p<0,05; ** – при p<0,001.*

с показателями контрольной группы. Время разрыва прекорнеальной слезной пленки, определяемое с помощью пробы Норна, было снижено в основной группе и группе сравнения по сравнению с контрольной группой при p<0,01 (таблица 1). Высота стояния слезного мениска ниже 200 мкм выявлялась у пациентов основной группы и группы сравнения до начала терапии при статистически значимом различии с показателями контрольной группы (таблица 1).

При иммунологическом исследовании слезной жидкости до начала терапии у пациентов основной группы и группы сравнения были выявлены нарушения местной иммунной резистентности, выражавшиеся в снижении активности лизоцима как фактора локальной неспецифической иммунной резистентности и увеличении противовоспалительного цитокина IL4 как маркера процесса воспаления и иммунологического ответа, статистически значимые по сравнению с показателями контрольной группы (таблица 2), что согласуется с данными литературы, так как при уменьшении функции слезообразования страдают трофические процессы эпителия, что негативно влияет на клетки, секретирующие лизоцим, процессы регенерации и иммунологический ответ, сопряженный с процессом воспаления [2, 5, 6]. При повторном исследовании, проведенном спустя четыре недели после окончания терапии, активность фактора неспецифической иммунной защиты у пациентов основной группы увеличилась на 51,2% при достоверном статистическом различии с исходным показателем и показателями группы сравнения (p=0,0014); при этом была выявлена прямая корреляционная связь (r=0,72) между восстановлением суммарной слезопродукции и показателями активности лизоцима пациентов основной группы. В группе сравнения статистически значимой динамики активности лизоцима не было выявлено (таблица 2).

Показатель IL4 в слезной жидкости основной группы и группы сравнения до начала терапии был существенно увеличен и составлял в среднем в обеих группах 122,60±12,12 пг/мл при p<0,01, с показателями условно здоровых доноров 13,5±2,2 пг/мл. Нарастание концентрации IL4, активирующего иммунное реагирование по Т-хелпер 2 опосредованному пути, свидетельствует о воспалительно-деструктивном повреждении и нарушении целостности офтальмологичес-кого барьера, что имеет место при роговично-конъюнктивальном ксерозе, так как цитокины слезной жидкости, регулируя активацию, дифференцировку и пролиферацию иммунокомпетентных клеток, являются ключевыми компонентами в патогенезе развития данного заболевания, что согласуется с данными литературных источников [6]. Через четыре недели после окончании терапии отмечалась более выраженная динамика снижения IL-4 в слезной жидкости основной группы, выражавшаяся в статистически достоверном изменении данного показателя по сравнению с показателем до начала терапии и с показателем контрольной группы (таблица 2). В группе сравнения уровень IL-4 оставался достаточно высоким при достоверном статистическом различии по сравнению с показателем контрольной группы (таблица 2). Указанные изменения наблюдались параллельно с динамикой данных биомикроскопии и клинических симптомов проявления послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза. При этом в основной группе наблюдалось восстановление структуры поверхностного эпителия роговицы, четкие границы клеток при отсутствии отека, а пациенты отмечали исчезновение симптомов дискомфорта. В группе сравнения у большинства пациентов наблюдалось нарушение целостности клеток эпителия, наличие воспалительного отека, слабо выраженные инъекции глазного яблока, гиперемия конъюнктивы и век.

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей иммунитета слезной жидкости пациентов основной группы и группы сравнения

№	Группы/n	Параметры	Показатели местной иммунной резистентности	
			Активность лизоцима %	IL-4 (пг/мл)
1	Контрольная 10 (20 глаз)		17,02±0,1	13,5±0,08
2	Основная 10 (20 глаз)	до терапии	10,8±0,04 **	127,3±10,23**
		после терапии	16,03± 1,2	41,31± 2,6 **
3	Группа сравнения 10 (20 глаз)	до терапии	11,6±0,21 **	216,94±11,04**
		после терапии	12,2± 0,05* *	203,22±47,89**

Примечание: ** – различия по сравнению с показателями группы контроля значимы при p<0,05; ** – при p<0,001.*

Заключение

Данное исследование выявило, что сочетанное применение дерината, эмоксипина и стиллавита, назначаемых местно, в рекомендуемых дозах, в сопровождении стандартной терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза, оказывает влияние на динамику воспалительного процесса и показатели местного иммунитета, активность фактора неспецифической иммунной защиты и противовоспалительного цитокина IL-4, повышая функцию слезообразования, показатель суммарной слезопродукции, высоту стояния слезного мениска, регенерацию эпителия. Указанная динамика развивалась параллельно с выраженностью клинических проявлений послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза и свидетельствовала о повышении эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alves M., Fonseca E.S. et al. Dry eye disease treatment: a systemic review of published trials and a critical appraisal of therapeutic strategies. Ocular surface. 2013. № 3. P.182-192.

2. Майчук Д.Ю. Патогенетическая роль воспаления в формировании вторичного сухого глаза. Современные методы диагностики в офтальмологии: Сб. науч. статей. М. 2006. С. 412.

Maychuk D.Yu. Patogeneticheskaya rol' vospaleniya v formirovanii vtorichnogo sukhogo glaza. Sovremennye metody diagnostiki v oftal'mologii: Sb. nauch. statey. M. 2006. S. 412.

3. Щипанова А.И., Майчук Ю.Ф., Стирманова Е.Р. Медико-биологическая оценка новой глазной лекарственной формы отечественного препарата деринат. Российский офтальмологический журнал. 2012. Т. 5. № 2. С. 88-91.

Schipanova A.I., Maychyk Yu.F., Stirmanova E.R. Mediko-biologicheskaya ocenka novoy glaznoy lekarstvennoy formy otechestvennogo preparata derinat. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2012. T. 5. № 2. S. 88-91.

4. Тихомирова Н.К., Аверина О.А., Чемоданов Д.В. Развитие синдрома «сухого глаза» в условиях общей анестезии. Актуальные проблемы и достижения в медицине/ Сб. науч. трудов по итогам междунар. научно-практич. конф. Самара. 2015. № 2. С. 60-62.

Tikhomirova N.K., Averina O.A., Chemodanov D.V. Razvitie sindroma «sukhogo glaza» v usloviyakh obschey anestezii. Aktual'nye problemy i dostizheniya v medicine / Sb. nauch. trudov po itogam mezhdunar. nauchno-practich. konf. Samara. 2015. № 2. S. 60-62.

5. Нагорский П.Б., Белкина В.В., Нестерова Л.Ю. Влияние слезозаместительной терапии (препарат Хилабак 0,15%) на выраженность синдрома «сухого глаза» при ношении контактных линз у детей и подростков. Российский офтальмологический журнал. 2011. № 2. С. 4-6.

Nagorskiy P.B., Belkina V.V., Nesterova L.Yu. Vliyanie slezozamestitel'noy terapii (preparat Khilabak 0,15%) na vyrazhennost' sindroma «sukhogo glaza» pri noshenii kontaktnykh linz u detey i podrostkov. Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal. 2011. № 2. S. 4-6.

6. Chentsova E., Chesnokova N., Shekhter A. et al. Applicatoin of nitric oxide in gas flow for healing of corneal wound. VII International symposium on ocular trauma. Rome. 2006. Abstract note book P. 145.

7. Foster C.S. Mooren's uncle. In: Foster C.S., Azar D.T., Dohlman C.H., eds. The Cornea. Scientific Foundation and Clinical Practice. 4ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2012. P. 551-557.

УДК: 617.764-008.8-074

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С УВЕИТАМИ

Т.В. Гаврилова[1], А.Ю. Конькова[1], Д.Ю. Соснин[1], М.В. Черешнева[1,2],

[1]ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»,

[2]ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения РАН», г. Екатеринбург

Гаврилова Татьяна Валерьевна *– e-mail: gavrilova.tv@mail.ru*

Исследована концентрация прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови и слезной жидкости у 15 условно здоровых лиц (контрольная группа), 16 пациентов с увеитами (основная группа) и 14 пациентов с невоспалительной патологией органа зрения (группа сравнения) иммуноферментным методом. В сыворотке крови содержание ПКТ было низким (75% квартиль – 0,031 нг/мл) и между группами достоверно не различалось (Н-критерий Краскела-Уоллиса, p=0,0872). В слезной жидкости уровень ПКТ в 8–11 раз превышал его концентрацию в сыворотке крови во всех группах (критерий Вилкоксона p<0,005). Наименьшее содержание ПКТ обнаружено в слезе больных группы сравнения (0,072±0,064 нг/мл), в основной и контрольных группах его уровень был достоверно выше (Н-критерий Краскела-Уоллиса, p=0,0002) и составил 0,257±0,146 нг/мл и 0,198±0,151 нг/мл соответственно. Корреляционный анализ между концентрацией ПКТ в слезе и сыворотке крови не обнаружил зависимости (коэффициент корреляции Спирмена во всех группах не превышал | 0,1 |). Развитие увеитов не сопровождается изменением концентрации ПКТ ни в сыворотке крови, ни в слёзной жидкости. Отсутствие корреляции и более высокая концентрация ПКТ в слезе по сравнению с сывороткой крови свидетельствует о дополнительном источнике этого белка в слезной жидкости.

Ключевые слова: прокальцитонин, слезная жидкость, увеиты, жидкости организма.

We studied the concentration of procalcitonin (PCT) in serum and tear fluid of 15 apparently healthy individuals (control group), 16 patients with uveitis (main group) and 14 patients with non-inflammatory eye pathology (control group) by ELISA. The serum content of PCT was low (75% quartile – 0,031 ng/ml) and between groups did not differ significantly (H-Kruskal-Wallis test, p=0,0872). The lacrimal fluid PCT level 8–11 times greater than its concentration in the serum of all groups (Wilcoxon test criterion p<0,005). The lowest concentration of PCT was revealed in lacrimal fluid of patients of the comparison group (0,072±0,064 ng/ml) in the main and control groups the level was significantly higher (H-Kruskal-Wallis test, p=0,0002) and amounted to 0,257±0,146 ng / ml and 0,198±0,151 ng/ml, respectively. Correlation analysis between the concentration of PCT in tears and blood serum revealed no relationship (Spearman correlation coefficient in all groups of no more than | 0,1 |). The development of uveitis is not accompanied by any changes of PCT concentration in either blood serum or lacrimal fluid. The absence of correlation and a higher concentration of PCT in tears in comparison with blood serum prove that there is an additional source of this protein in lacrimal fluid.

Key words: procalcitonin, tear fluid, uveites, body fluid.

Введение

Воспалительная патология глаз, часто приводящая к ухудшению или потере зрения, является одной из актуальных проблем офтальмологии [1–3]. Удельный вес увеитов в структуре глазной патологии достигает у взрослых 5–15% [4]. Болезнью преимущественно страдают лица молодого и трудоспособного возраста. Рецидивирующий характер течения заболевания в 59% случаев приводит к инвалидности по зрению вследствие развития многочисленных осложнений, таких как осложненные катаракта и глаукома, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки и др. [1, 5].

В Пермском крае уровень общей заболеваемости увеитами с 2003 по 2014 г. увеличился на 2,5% (с 1,19 до 1,22), а первичной – на 17,8% (с 0,45 до 0,53‰). В результате этого произошло увеличение доли увеитов в структуре общей заболеваемости на 27,3% – с 1,1% в 2003 г. до 1,4% в 2014 г. [6]. Этиологические факторы развития увеитов многообразны, а их расшифровка представляет значительные трудности. В России удельный вес увеитов неустановленной этиологии остается высоким и колеблется от 20 до 70% [7]. В Пермском крае этот показатель составляет 57,4%. Все это диктует необходимость поиска новых лабораторных тестов с целью расшифровки этиологии.

Белок прокальцитонин (ПКТ), который впервые был описан в 1984 году, первоначально считался маркером новообразований щитовидной железы. Впоследствии обнаружили увеличение ПКТ и при опухолях другой локализации, в частности, при мелкоклеточном раке легкого [8, 9]. В настоящее время ПКТ широко используется для диагностики бактериального сепсиса и характеристики синдрома системной воспалительной реакции [10–15]. До сих пор остается открытым вопрос о биологической роли этого соединения и его обмене в организме человека [16, 17].

Интерес представляют результаты исследования ПКТ не только в сыворотке крови, но и в других биологических жидкостях человека (экссудаты, моча, ликвор, бронхоальвеолярная жидкость и другие). В литературе имеются немногочисленные данные о результатах таких исследований, при этом в ряде публикаций указывается на наличие собственного клинико-диагностического значения измерения концентрации ПКТ в биологических жидкостях по сравнению с кровью. Предложено использовать определение этого белка в выпотных жидкостях для дифференциальной диагностики вида экссудатов [18–22], оценки инфицирования мочевыделительной системы и тяжести мочеточниково-пузырного рефлюкса [23–26], диагностики воспалительных заболеваний центральной нервной системы [27, 28], поражения легких [29], выявления внутриутробного инфицирования плода при преждевременных родах [30], оценки тяжести периодонтита [31].

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют данные о содержании ПКТ в слезной жидкости, что обусловливает интерес к проведению дальнейших исследований.

Цель исследования: определить концентрацию прокальцитонина в сыворотке крови и слезной жидкости пациентов с увеитами.

Материал и методы

В параллельных образцах сыворотки крови и слезной жидкости 45 пациентов определяли концентрацию ПКТ. В исследование были включены 12 мужчин и 33 женщины в возрасте от 22 до 78 лет. Обследованных разделили на три группы. Основную группу составили 16 пациентов (8 мужчин и 8 женщин, средний возраст составил 45,3±12,2 года) с различными формами увеитов на 16 глазах: иридоциклит – на 10, кератоувеит – на 2, панувеит – на 2, хориоретинит – на 1 и увеонейроретинит – на 1 глазу. Впервые заболевание проявилось на пяти глазах и носило острый характер. Рецидивирующее течение отмечено на 11 глазах; увеиты носили преимущественно острый характер (9), реже – затяжной (2). При анализе причин увеитов учитывались клинико-анамнестические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования. Причинную зависимость заболевания удалось выявить в шести случаях: связь с системными заболеваниями вне стадии обострения – у 2 пациентов (болезнь Бехтерева и деформирующий остеоартроз); увеиты вирусной этиологии – у 2 пациентов (герпетической и аденовирусной); туберкулезная этиология увеита подтверждена в двух случаях.

Группу сравнения составили 14 пациентов (2-е мужчин и 12 женщин, средний возраст 63,2±13,1 года) с различными невоспалительными заболеваниями органа зрения на 14 глазах: осложненная близорукость высокой степени на 4 глазах, возрастная макулярная дегенерация – на 2, начальная возрастная катаракта – на 2, первичная открытоугольная компенсированная глаукома – на 2, пигментная дегенерация сетчатки – на 1, синдром Гренблада-Странберга – на 1, непролиферативная диабетическая ретинопатия – на 1, частичная атрофия зрительного нерва – на 1.

Контрольную группу составили 15 условно здоровых лиц (2 мужчин и 13 женщин, средний возраст составил 25,3±3,0 года) без какой-либо глазной патологии.

Слезную жидкость собирали только из одного глаза, причем у пациентов основной группы – из пораженного; одновременно методом венепункции локтевой вены забирали кровь, получали ее сыворотку. Концентрацию ПКТ в биологических жидкостях определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оптическую плотность проб регистрировали на вертикальном фотометре StatFax 3200 (Awareness, США).

Полученные результаты обрабатывали статистически с применением программы Statistica 7 и рекомендаций, приведенных в литературе [32]. Полученные данные представляли в виде средней арифметической (M) и стандартного отклонения (SD), а также в виде медианы (Me) и 25 и 75 перцентиля. С помощью критерия Шапиро–Уилкса оценивали распределение результатов внутри выборки. Учитывая, что величина значимости критерия Шапиро–Уилкса в большинстве случаев была <0,05 (таблица), для дальнейшей статистической обработки полученных результатов применялись методы непараметрической статистики. Для сравнения концентраций ПКТ в парных образцах сыворотки крови и слезной жидкости использовали критерий Вилкоксона. Для сравнения независимых выборок применяли H-критерий Краскела–Уоллиса. Количественная оценка линейной связи между двумя случайными величинами определялась с использованием коэффициентов ранговой корреляции по Спирмену.

Результаты и их обсуждение

В сыворотке крови всех обследованных была обнаружена низкая концентрация ПКТ, средняя величина значения не превышала 0,035 нг/мл. Медианы концентрации ПКТ в сыворотке крови для контрольной, основной и группы сравнения составили соответственно 0,026 нг/мл; 0,019 нг/мл и 0,005 нг/мл. При использовании Н-критерия Краскела–Уоллис различий между группами не выявлено (значение теста Н (n=45) составило 4,88; p=0,0872).

Предполагаемым медиатором, стимулирующим продукцию ПКТ в организме, является липополисахарид бактериальной стенки микроорганизмов. Отсутствие увеличения концентрации ПКТ в крови свидетельствует о том, что при увеитах не происходит массивного выделения в кровь липополисахаридов, а также об отсутствии генерализованной бактериальной инфекции.

Уровень ПКТ в слезной жидкости был выше, чем в сыворотке крови. Медиана концентрации этого белка в слезе на порядок превосходила его уровень в крови, а различия в содержании ПКТ, рассчитанные на основе критерия Вилкоксона, были высоко достоверны во всех трех группах (p<0,005).

При сравнительной оценке концентрации ПКТ не отмечено различий между показателями обследованных основной и контрольной групп, в то же время в группе сравнения выявлен достоверно более низкий уровень изучаемого белка. Н-критерий Краскела-Уоллиса составил 16,75 (p=0,0002). Возможно, пониженный уровень ПКТ в группе сравнения связан с тем, что в нее входили пациенты преимущественно женского пола (85,7%) старшей возрастной группы (медиана возраста 66,0 лет).

В качестве одной из вероятных причин обнаруженных различий можно предположить влияние на состав слезной жидкости гормонального дисбаланса, формирующегося у женщин в постклимактерическом периоде [33].

При сравнительной оценке концентрации ПКТ в слезе и сыворотке крови не обнаружено прямолинейной корреляционной зависимости. Коэффициент корреляции Спирмена для всего массива данных составил 0,198, а внутри групп (контрольной, основной и группы сравнения) соответственно 0,0099; -0,0518 и -0,0145.

Обнаруженные различия в содержании ПКТ между сывороткой крови и слезной жидкостью являются достаточно редкими. В большинстве публикаций, посвященных сравнительному исследованию его концентрации в сыворотке крови и биологических жидкостях, уровень ПКТ в сыворотке крови превосходил его содержание в биологической жидкости. Так, в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует [18] либо определяется в низких концентрациях [30]. Более низкие концентрации ПКТ в сравнении с сывороткой крови обнаружены в ликворе, в синовиальной жидкости, а также в экссудатах различной локализации и этиологии. В доступной литературе представлены данные о содержании ПКТ в биологической жидкости, превышающем его уровень в сыворотке крови, обнаруженном в слюне и моче [23, 24, 25, 31]. Различное содержание ПКТ в биологических жидкостях может быть обусловлено особенностями их образования. Так, концентрация компонентов в выпотных жидкостях (транссудатах, экссудатах), являющихся результатом экссудации компонентов крови в серозные полости, в основном определяется их содержанием в плазме крови и проницаемостью тканевых гистогематических барьеров. Поэтому для таких жидкостей концентрация ПКТ хорошо коррелирует с его содержанием в сыворотке крови, но всегда ниже. Так, в работе C.Y. Wang et al. (2011) коэффициент корреляции Спирмена между содержанием ПКТ в плевральном выпоте и в сыворотке крови составил 0,967 (p<0,001) [27].

В жидкостях, являющихся продуктом секреции желез, содержание ПКТ практически не зависит от его содержания в плазме крови, а определяется внешнесекреторными особенностями органа. В этих жидкостях отмечено большее разнообразие в содержании ПКТ. Так, в бронхоальвеолярной жидкости ПКТ отсутствует или обнаруживается в крайне низких концентрациях. В слюне, наоборот, по данным, полученным C.W. Bassim et al. (2008), концентрация ПКТ в норме и при развитии периодонтита превышает его уровень в сыворотке крови почти в 2 раза [31].

Результаты проведенных исследований позволяют высказать предположение о том, что, возможно, слезопродуцирующий аппарат (слезная железа и добавочные слезные железы конъюнктивы) активно продуцируют ПКТ, поскольку достоверно более высокое содержание этого белка в слезе нельзя объяснить его проникновением из сыворотки крови. Повышенное содержание ПКТ в слезной жидкости может свидетельствовать о других, неизученных к настоящему времени, функциях этого белка в данной биологической жидкости по сравнению с сывороткой крови.

Заключение

Прокальцитонин обнаруживается в слезной жидкости здоровых людей. Его концентрация достоверно превышает содержание этого белка в сыворотке крови (p<0,001). Развитие увеитов не сопровождается достоверными изменениями концентрации прокальцитонина ни в сыворотке крови (p>0,01), ни в слезе (p>0,01).

ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая иммуносупрессивная терапия. М. 2004. 100 с.

Katargina L.A., Arkhipova L.T. Uveity: patogeneticheskaya immunosupressivnaya terapiya. M. 2004. 100 s.

2. Сенченко Н.Я., Щуко А.Г., Малышев В.В. Увеиты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 144 с.

Senchenko N.Ya., Schuko A.G., Malyshev V.V. Uveity: rukovodstvo. M.: GEOTAR-media, 2010. 144 s.

3. Abad S., Seve P., Dhote R. et al. Uveiteset medicine interne: strategies diagnostique et therapeutique. Rev. Med. Interne. 2009. № 30. P. 492-500.

4. Гусева М.Р. Клинико-эпидемиологические особенности увеитов у детей. Вестн. офтальм. 2004. № 1. С. 15-19.

Guseva M.R. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti uveitov u detey. Vestn. Oftal'm. 2004. № 1. S. 15-19.

5. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина, 2000. 320 с.

Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogennye uveity u detey i podrostkov. M.: Medicina, 2000. 320 s.

6. Конькова А.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Заболеваемость увеитами населения Пермского края. Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 6. С. 51-55.

Kon'kova A.Yu., Gavrilova T.V., Chereshneva M.V. Zabolevaemost' uveitami naseleniya Permskogo kraya. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2015. T. 32. № 6. S. 51-55.

7. Ермакова Н.А. Этиопатогенез увеитов. Тезисы докладов VIII съезд офтальмологов России. М. 2005. С.104-105.

Ermakova N.A. Etiopatogenez uveitov. Tezisy dokladov VIII s'ezd oftal'mologov Rossii. M. 2005. S. 104-105.

8. Le Moullec J.M., Jullienne A., Chenais J. et al. The complete sequence of human preprocalcitonin. FEBS. 1984. № 167. P. 93-97.

9. Bohuon C. A. Brief history of procalcitonin. Intensive Care Medicine. 2000. № 26. P. 146-147.

10. Simon L., Gauvin F., Amre D. K., Saint-Louis P., Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. Clin. Infect. Dis. 2004. № 39 (2). P. 206-217.

11. Пятницкий И.А., Шарандак А.П., Зокина Т.Г., Бернер Л.П. Интерпретация значений прокальцитонина при инфекционных воспалительных процессах. Терапевтический архив. 2012. № 84 (12). С. 120-124.

Pyatnickiy I.A., Sharandak A.P., Zokina T.G., Berner L.P. Interpretaciya znacheniy procal'citonina pri infekcionnykh processakh. Terapevticheskiy arkhiv. 2012. № 84 (12). S. 120-124.

12. Розанова С.М., Перевалова Е.Ю., Крутова К.В., Шевелева Л.В., Кырф М.В. Уровень прокальцитонина при сепсисе различной этиологии. Вестник уральской медицинской академической науки. 2012. № 41 (4). С. 155-156.

Rozanova S.M., Perevalova E.Yu., Krutova K.V., Sheveleva L.V., Kyrf M.V. Uroven' prokal'citonina pri sepsise razlichnoy etiologii. Vestnik ural'skoy medicinskoy akademicheskoy nauki. 2012. № 41 (4). S. 155-156.

13. Wacker C., Prkno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect. Dis. 2013. № 13. P. 426-435.

14. Osthoff M., Eisen D.P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis. Lancet Infect. Dis. 2013. № 13 (12). P. 1013-1034.

15. Zhao Y., Li C., Jia Y. Evaluation of the Mortality in Emergency Department Sepsis score combined with procalcitonin in septic patients. Am. J. Emerg. Med. 2013. № 31 (7). P. 1086-1091.

16. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике критических состояний. М.: Lomonosoff Print, 2010.

Vel'kov V.V. Prokal'citonin i S-reaktivniy belok v diagnostike kriticheskikh sostoyaniy. M.: Lomonosoff Print, 2011.

17. Meisner M. Pathobiochemistry and clinical use of procalcitonin. Clinica Chimica Acta. 2002. № 323. P. 17-29.

18. Chiappini F.M., Matita C., De Sole P. et al. Urinary procalcitonin associated with a microbiologically diagnosed pneumonitis: preliminary result. Critical Care. 1998. № 2 (Suppl 1). P. 38.

19. Meng-Chih L., Yung-Che Ch., Jiun-Ting W., Yang-Chin K., Chin-Chou W. Diagnostic and prognostic values of pleural fluid procalcitonin in parapneumonic pleural effusions. Chest. 2009. № 136 (1). P. 205-211.

20. Wang C.Y., Hsiao Y.C., Jerng J.S., et al. Diagnostic value of procalcitonin in pleural effusions. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2011. № 30 (3). P. 313-318.

21. Viallon A., Zeni F., Pouzet V. et al. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. Intensive Care Med. 2000. № 26 (8). P. 1082-1088.

22. Schrag B., Iglesias K., Mangin P., Palmiere C. Procalcitonin and C-reactive protein in pericardial fluid for postmortem diagnosis of sepsis. Int. J. Legal. Med. 2012. № 126 (4). P. 567-572.

23. Meisner M., Lohs T., Huettemann E. et al. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. Eur. J. Anaesthesiol. 2001. № 18 (2). P. 79-87.

24. Морозова Д.А., Вараксин Н.А., Захарова Н.Б. и др. Исследование ряда биомаркеров в моче и сыворотке крови детей в динамике лечения хронического пиелонефрита. Новости «Вектор-Бест». 2012. № 4 (66). С. 9-13.

Morozova D.A., Varaksin N.A., Zakharova N.B. i dr. Issledovanie ryada biomarkerov v moche i syvorotke krovi detey v dinamike lecheniya khronicheskogo pielonefrita. Novosti «Vektor-Best». 2012. № 4 (66). S. 9-13.

25. Зайкова Н.М., Длин В.В., Синицына Л. Прокальцитонин в моче – как маркер тяжести повреждения почечной ткани у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Нефрология. 2012. № 4. С. 69-74.

Zaykova N.M., Dlin V.V., Sinicyna L. Procal'citonin v moche - kak marker tyazhesti povrezhdeniya pochechnoy tkani u detey s puzyrno-mochetochnikovym reflyuksom. Nefrologiya. 2012. № 4. S. 69-74.

26. Francesco G., Francesco F. Giada Seri Molecular markers for urinary tract infections. Patent US № 20130084650 A1, 2013.

27. Shimetani N., Shimetani K., Mori M. Levels of three inflammation markers, C-reactive protein, serum amyloid A protein and procalcitonin, in the serum and cerebrospinal fluid of patients with meningitis. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2001. № 61 (7). P. 567-574.

28. Han Y.Y., Carcillo J.A., Ruppel R.A. et al. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children. Pediatr. Crit. Care Med. 2002. № 3 (1). P. 39-44.

29. Linssen C.F., Bekers O., Drent M., Jacobs J.A. C-reactive protein and procalcitonin concentrations in bronchoalveolar lavage fluid as a predictor of ventilator-associated pneumonia. Ann. Clin. Biochem. 2008. № 45 (3). P. 293-298.

30. Kuyumcuoglu U., Kangal K., Guzel Al., CelikY. Clinical significance of procalcitonin in cervico-vaginal secretions of women with preterm rupture of membranes. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2010. № 37 (4). P. 319-321.

31. Bassim C.W., Redman R.S., De Nucci D.J., Becker K.L., Nylen E.S. Salivary procalcitonin and periodontitis in diabetes. J. Dent. Res. 2008. № 87 (7). P. 630-634.

32. Трухачева Т.Н. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

Trukhacheva T.N. Matematicheskaya statistika v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s primeneniem paketa Statistica. M.: GEOTAR-Media, 2012.

33. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз (диагностика, клиника, лечение). 2-е изд. СПб.: Левша, 2003.

Brzheskiy V.V., Somov E.E. Rogovichno-kon'yunktival'niy kseroz (diagnostika, klinika, lechenie). 2-e izd. SPb.: Levsha, 2003.

УДК: 617.741-089.843-03

НОВЫЙ СПОСОБ ИМПЛАНТАЦИИ ЭСПАНДЕРА КАПСУЛЬНОГО МЕШКА ХРУСТАЛИКА. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

С.Л. Кузнецов[1], Р.С. Галеев[2], Т.Р. Галеев[2],
[1]ГБОУ ДПО «Пензенский институт усовершенствования врачей»,
[2]ГБУЗ «Областная офтальмологическая больница», г. Пенза

Кузнецов Сергей Леонидович *– e-mail: slkclinic@gmail.com*

Проведен анализ результатов клинической апробации нового способа имплантации эспандера капсульного мешка хрусталика (КМХ) в интраокулярной коррекции афакии с использованием объемозамещающих интраокулярных линз на основе эластичной плоскостной торсионной гаптики (PTHIOL). Представлены предварительные результаты пяти случаев, указывающие на соответствие способа современным требованиям микроинвазивной хирургии хрусталика и эффективность его по сохранению формы КМХ и анатомо-топографических соотношений в глазу после удаления нативного хрусталика.

Ключевые слова: эспандер капсульного мешка хрусталика, «open bag device», эластичная объемозамещающая интраокулярная линза с плоскостной торсионной гаптикой (PTHIOL), катаракта, ультразвуковая биомикроскопия (УБМ).

The analysis of the results of clinical testing of a new method of implantation of lens capsular bag (CB) expander in the intraocular correction of aphakia with plate torsion haptic intraocular lens (PTHIOL) was made. The preliminary results of 5 cases revealed the method compliance with the modern requirements of microinvasive lens surgery and its effectiveness for saving of CB forms and optimal anatomical relations in the eye after the removal of the native lens.

Key words: expander lens capsular bag, «open bag device», plate torsion haptic intraocular lens (PTHIOL), cataracts, ultrasonic biomicroscopy (UBM).

Введение

В интраокулярной коррекции афакии известны устройства, предназначенные для сохранения формы капсульного мешка хрусталика (КМХ). Данные устройства в англоязычной научной литературе имеют название «open bag device» [1, 2], а в отечественной известны как эспандеры КМХ. Интерес к данным устройствам обусловлен их обоснованным положительным влиянием на структуры переднего и заднего отрезков глаза, а также стремлением хирургов к наиболее полному восстановлению анатомо-физиологических взаимоотношений в глазу после экстракции катаракты [3–9]. Известные устройства представлены различными конструктивными решениями: внутрикапсульными кольцами, эспандерами и объемозамещающими интраокулярными линзами (ИОЛ) [3, 10–15]. Вместе с тем конструкции таких устройств воссоздают лишь относительно близкие к анатомическим взаимоотношения в оперированном глазу с частичным восстановлением формы КМХ.

На протяжении ряда лет нами проводится работа по разработке и изучению объемозамещающих интраокулярных линз на основе эластичной плоскостной торсионной гаптики – Plate Torsion Haptic Intraocular Lens (PTHIOL). Ранее в эксперименте и клинике нами были определены оптимальные параметры данных PTHIOL [16–19]. Полученные положительные клинические результаты обусловили целесообразность дальнейшей разработки эндокапсулярных объемозамещающих устройств на основе данной концепции. Результатом этой работы явилось создание эспандера КМХ (Патент РФ № 2541060 от 25.12.2014 г.). Проведенный анализ отдаленных клинических результатов его применения [16–20] продемонстрировал положительное влияние устройства на восстановление ряда параметров КМХ и частоту возникновения вторичной катаракты (ВК). Вместе с тем, по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) нами наблюдалась неравномерность формы КМХ в перпендикулярных меридианах. Кроме того, в ряде случаев нами отмечено эндокапсулярное отложение элементов Адамюка–Эльшнига в сегментах КМХ, свободных от контакта с эспандером. Данное обстоятельство, а также интерес к изучению новых возможностей эспандера по сохранению формы КМХ и профилактике ВК явились стимулом к разработке нового способа имплантации эспандера КМХ при одновременной интраокулярной коррекции PTHIOL.

Цель исследования: анализ результатов клинической апробации нового способа имплантации эспандера КМХ в интраокулярной коррекции афакии с использованием PTHIOL.

Материал и методы

Использована модель эспандера КМХ в виде эластичной, оптически прозрачной пластины шириной 5,5 мм, длиной 15,5 мм и толщиной 0,2 мм из гидрофобного акрила на основе олигокарбонатметакрилата (ООО «Репер-НН», Н. Новгород) (рис. 1) с двумя лепестками гаптики, расположенными в противоположных сегментах пластины и в одной плоскости с ней, которые имеют область сгибания шириной 2,0 мм, симметрично удаленную от ее центра и выполненную с возможностью равномерного растяжения КМХ в экваториальной зоне и в переднезаднем направлении.

Принцип действия эспандера по растяжению КМХ основан на силах упругой деформации, возникающих в нем при изгибе его лепестков в сводах КМХ и препятствующих спадению его листков. Силы упругой деформации при имплантации эспандера находятся в состоянии устойчивого равновесия с эластичными прочностными характеристиками КМХ, что препятствует как его повреждению,

так и его фиброзу и сокращению. Эспандер изгибается и скручивается при упоре в капсульные своды КМХ в зонах наименьшей прочности его лепестков, приходящихся на экватор капсульного мешка, за счет чего происходит выгибание эспандера из плоскости, что обеспечивает натяжение капсулы и растяжение КМХ в переднезаднем направлении. Также существенным является выполнение пластины из оптически прозрачного материала, поскольку она плотно контактирует с задней капсулой хрусталика в центральной оптической оси глаза.

Клиническая часть исследования выполнена на пяти глазах у пяти пациентов, имевших показания к хирургическому лечению катаракты с интраокулярной коррекцией афакии. В исследовании участвовали 2 мужчин и 3 женщины в возрасте от 63 до 75 лет (средний возраст – 68,8±3,94 года). Острота зрения (ОЗ) до операции с коррекцией составила от 0,05 до 0,1 (в среднем 0,08±0,02). У четверых пациентов имелась осевая миопия высокой степени с длиной передне-задней оси глаза от 27,42 до 31,29 мм (в среднем 29,10±1,59 мм). У троих из них в различные сроки до операции предварительно была проведена периферическая профилактическая лазеркоагуляция сетчатки по поводу дистрофических изменений различной степени выраженности. Величина ВГД у всех пациентов была в норме и в среднем составила 21,34±2,12 мм рт. ст.

В четырех случаях осуществляли последовательную имплантацию PTHIOL различной оптической силы и эспандера КМХ. У одной пациентки с миопией высокой степени согласно расчету планируемой послеоперационной рефракции была выполнена имплантация двух эспандеров (planum IOL).

Всем пациентам проводилось стандартное дооперационное обследование, планировалась остаточная миопия от 2 до 4 диоптрий. Рассчитывали А-константу PTHIOL на основе полученных ранее послеоперационных рефракционных результатов, а также положения линз (ELP) в КМХ, определяемого методом УБМ. Для расчета оптической силы линз использовали формулу SRK-T с А-константой, равной 121,9.

Описание способа: имплантацию PTHIOL осуществляли после выполнения неосложненной факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с формированием циркулярного капсулорексиса диаметром 5,5–6,0 мм. Во всех случаях PTHIOL имплантировали инжектором с картриджем типа «бабочка»

РИС. 1.
Фото. Эспандер капсульного мешка хрусталика («open-bag device»).

РИС. 2.
Фото правого глаза пациентки А., 67 лет, на 2-й день после операции ФЭК с имплантацией PTHIOL МИОЛ-28 и эспандера КМХ. Медикаментозный мидриаз. Воспалительная реакция II степени. Visus OD = 0,07 sph – 2,75 D = 0,4.

РИС. 3А.
УБМ (вертикальный меридиан) правого глаза пациентки В., 62 года, до операции. Дистанция от передней поверхности роговицы до задней капсулы хрусталика 7,52 мм, поперечный диаметр хрусталика по экватору 9,48 мм.

РИС. 3Б.
УБМ (вертикальный меридиан) правого глаза той же больной на 2-й день после операции имплантации двух эспандеров КМХ. Продольная ось нижнего эспандера совпадает с меридианом сканирования, верхнего – перпендикулярна ему. Дистанция от передней поверхности роговицы до задней капсулы хрусталика 7,52 мм, поперечный диаметр хрусталика по экватору 9,50 мм.

РИС. 3В.
УБМ (горизонтальный меридиан) того же глаза. Продольная ось верхнего эспандера совпадает с меридианом сканирования, нижнего – перпендикулярна ему. Дистанция от передней поверхности роговицы до задней капсулы хрусталика 7,52 мм, поперечный диаметр хрусталика по экватору 9,50 мм.

РИС. 4.
Фото левого глаза пациента П., 69 лет, через два месяца после операции ФЭК с имплантацией PTHIOL МИОЛ-28 и эспандера КМХ. Видны дистальные края одного имплантата и оптическая часть другого с зазором между ними. КМХ натянут без образования складок и помутнений.

через разрез 2,2 мм. При укладке в картридж гаптические элементы линз складывали в дупликатуру с расположением дистальных концов гаптических элементов над поверхностью PTHIOL. Имплантацию линзы выполняли бимануально: второй рукой с помощью микроманипулятора в случае необходимости направляли концы имплантатов в капсульные своды. После эндокапсулярного размещения PTHIOL она располагалась вплотную к задней капсуле хрусталика, а ее эластичные гаптические элементы, скручиваясь в сводах КМХ, контактировали с передним листком КМХ. Далее через роговичные порты микроманипуляторами осуществляли ее ротацию таким образом, чтобы она располагалась перпендикулярно меридиану роговичного разреза. Затем имплантировали эспандер КМХ через основной разрез роговицы, причем при укладке в картридж гаптические элементы эспандера складывали в дупликатуру с расположением дистальных концов гаптических элементов под поверхностью эспандера. Эспандер также имплантировали бимануально и располагали в КМХ вплотную к передней капсуле таким образом, чтобы его продольная ось была перпендикулярна продольной оси ранее имплантированной PTHIOL, а его эластичные гаптические элементы, скручиваясь в сводах, контактировали с задним листком КМХ. Операцию завершали ревизией расположения имплантатов в капсульном мешке и герметизацией роговичных разрезов.

В послеоперационном периоде проводили полное клиническое обследование, включая УБМ-контроль расположения имплантатов с биометрией параметров КМХ. Срок наблюдения составил от 4 до 9 месяцев (в среднем 6,5±1,6 месяца).

Результаты и их обсуждение

Все операции прошли без осложнений. Послеоперационный период не отличался от обычного при неосложненной имплантации интраокулярной линзы.

Воспалительная реакция соответствовала I–II степени (рис. 2). В одном случае отмечали умеренный отек роговицы и складки десцеметовой мембраны на 2–3-й день после операции, купированные медикаментозно.

Пациенты выписывались на 3–4-е сутки. Оба имплантата занимали правильное положение в КМХ и восстанавливали его дооперационные форму и объем. Ультразвуковое биомикроскопическое сканирование с биометрией в меридианах расположения продольных осей имплантантов показало отсутствие овализации КМХ, т. е. разницы в диаметре капсульного мешка по экватору (рис. 3а, б, в). ОЗ при выписке с коррекцией составляла от 0,1 до 0,5, в среднем 0,34±0,13. Стабилизация функциональных показателей происходила в течение 2–3 недель после операции. ОЗ с коррекцией через 1 месяц после операции в среднем составила 0,42±0,14, соответствовала ретинальной остроте зрения с учетом наличия у пациентов хориоретинальных изменений, обусловленных высокой миопией, и существенно не изменялась в течение всего срока наблюдения. ВГД составило 19,7±2,42 мм рт. ст.

В отдаленном периоде во всех случаях была достигнута рефракция цели с отклонением от нее не более чем на ±0,75 D. Таким образом, расположение эспандера перед PTHIOL по центральной оптической оси глаза не оказывало существенного влияния на величину рефракционной ошибки. Мониторинг послеоперационного положения PTHIOL и эспандера КМХ с помощью УБМ в сроки 1–3 месяца не выявил достоверных временных различий в биометрических показателях и свидетельствовал о стабильном положении имплантатов и состоянии КМХ, а также его связочного аппарата за весь период наблюдения. При биомикроскопии отмечали правильное положение PTHIOL и эспандера и отсутствие псевдофакодонеза. В трех случаях было отмечено, что диаметр капсулорексиса превышал поперечный размер эспандера, что создавало условия для обмена эндокапсулярной и (внутрикамерной) влаги. В остальных случаях, несмотря на отсутствие просвета между краями капсулорексиса и краями эспандера, нами не было отмечено каких-либо особенностей течения послеоперационного периода. Дистальные концы эспандера во всех случаях не имели контакта с краями оптической части другого имплантата (рис. 4). PTHIOL во всех случаях имела плотный контакт с КМХ без образования складок и помутнений задней капсулы.

Технически имплантация эспандера КМХ отличалась от имплантации PTHIOL укладкой его в картридже для

обеспечения заданного расположения его листков в капсульном мешке, направленных внутрь глаза.

Достоинствами нового способа имплантации эспандера КМХ при совместной имплантации с PTHIOL являются оптимальное использование свойств имплантатов их конструктивных особенностей, позволяющих ему, с одной стороны, обеспечить полное и стойкое восстановление анатомо-топографических соотношений в глазу за счет сохранения формы КМХ и его связочного аппарата, а с другой, уменьшить вероятность развития ВК. Данный эффект обусловлен большей площадью и плотностью эндокапсулярного контакта имплантатов, в том числе в экваториальной зоне КМХ, при их совместном использовании. Благодаря этому ни в одном случае нами не отмечено миграции эпителиальных клеток под устройства. Способ имплантации эспандера совместно с PTHIOL обеспечивает равный эффект по растяжению КМХ по всем меридианам вне зависимости от его исходных параметров, адаптируясь под них благодаря своим размерам и сбалансированным эластичным характеристикам.

Таким образом, полученные предварительные результаты применения способа имплантации эспандера КМХ продемонстрировали его состоятельность в плане решения поставленных задач. Вместе с тем окончательные выводы об эффективности предложенного способа восстановления параметров КМХ и анатомо-топографических взаимоотношений в глазу после удаления катаракты можно будет делать по мере накопления клинического материала и анализа его отдаленных результатов.

Выводы

1. Анализ клинико-функциональных результатов применения нового способа имплантации эспандера КМХ выявил отсутствие специфических осложнений в ходе операции и в послеоперационном периоде и продемонстрировал соответствие способа современным требованиям микроинвазивной хирургии хрусталика.

2. Проведенные исследования указывают на эффективность способа по сохранению формы КМХ и анатомо-топографических соотношений в глазу после удаления нативного хрусталика, что обосновывает целесообразность применения способа в ходе хирургического лечения катаракт.

3. Способ имплантации эспандера КМХ с одновременной интраокулярной коррекцией афакии PTHIOL не оказывает влияния на положения линзы в КМХ, но способствует сохранению более правильной его формы.

4. Способ имплантации эспандера обеспечивает большую площадь и плотность контакта имплантатов с КМХ, что может оказывать положительное влияние на частоту ВК и фиброза КМХ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spalton D. Life and Death on the posterior capsule. Eurotimes. 2010. № 15 (11). P. 23.

2. O'hEineachain R. Open bag may be better. Growing evidence suggest PCO prevention is best in eyes implanted with IOLs that separate the anterior and posterior capsules. Eurotimes. 2011. № 16 (1). P. 15.

3. Егорова Э.В., Иошин И.Э., Битная Т.А. Внутрикапсульная имплантация кольца-тороида при экстракции катаракты на фоне миопии высокой степени. Офтальмохирургия. 1999. № 1. С. 33-34.

Egorova E.V., Ioshin I.E., Bitnaya T.A. Vnutrikapsul'naya implantaciya kol'ca-toroida pri e'kstrakcii katarakty na fone miopii vysokoj stepeni. Oftal'mokhirurgiya. 1999. № 1. S. 33-34.

4. Зуев В.К., Туманян Э.Р., Стерхов А.В., Курбанова Н.Ф., Узунян Д.Г. Роль дизайна заднекамерной «реверсной» ИОЛ в профилактике развития вторичных катаракт и витреоретинальных осложнений в артифакичных глазах при миопии высокой степени. Офтальмохирургия. 2001. № 2. С. 14-19.

Zuev V.K., Tumanyan E.R., Sterkhov A.V., Kurbanova N.F., Uzunyan D.G. Rol' dizayna zadnekamernoy «reversnoy» IOL v profilaktike razvitiya vtorichnykh katarakt i vitreoretinal'nykh oslozhneniy v artifakichnykh glazakh pri miopii vysokoy stepeni. Oftal'mokhirurgiya. 2001. № 2. S. 14-19.

5. Осипов А.Э. Замещение объема хрусталика после экстракции катаракты при миопии высокой степени: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1999. 129 с.

Osipov A.E. Zameschenie ob'oyma khrustalika posle extrakcii katarakty pri miopii vysokoy stepeni: avtoref. dis. … kand. med. nauk. M., 1999. 129 s.

6. Сергиенко Н.М. Современные тенденции в дизайне интраокулярных линз. Ерошевские чтения. Самара, 1997. С. 321-322.

Sergienko N.M. Sovremennye tendencii v dizayne intraokulyarnykh linz. Eroshevskie chteniya. Samara, 1997. S. 321-322.

7. Berthet J.M., Camming J.S., Kammann J. The concepts behind the IOLs of the 21st century. Ophthalmosurgery. 1997. № 8. P. 6-9.

8. Kraft M.C., Sanders D.R. Incidence of retinal detachment following posterior chamber intraocular lens implantation. J. Cataract. Refract. Surg. 1990. № 16 (4). P. 477-480.

9. Ossma I.L., Galvis A. Long Term Quantitative Analysis of Posterior Capsule Opacification after Implantation of Dual-Optic Accommodating IOLs. 2008 Annual meeting of the American Society of Cataract and Refractive Surgery. Chicago. 2008. April.

10. Копаев С.Ю., Осипов А.Э., Ульданов О.Г. Экстракция катаракты на глазах с миопией высокой степени с замещением функционального объема хрусталика PLANUM ИОЛ из сополимера-коллагена. Офтальмология Центрального Чернозерья и Среднего Поволжья в решении проблемы слепоты и слабовидения: Тез. межрегион. конф. Тамбов. 1997. С. 46-47.

Kopaev S.Yu., Osipov A.E., Ul'danov O.G. Extrakciya katarakty na glazakh s miopiey vysokoy stepeni s zamescheniem funkcional'nogo ob'oyma khrustalika PLANUM IOL iz sopolimera-kollagena. Oftal'mologiya Central'nogo Chernozer'ya i Srednego Povolzh'ya v reshenii problemy slepoty i slabovideniya: Tez. mezhregion. konf. Tambov. 1997. S. 46-47.

11. Крылов В.А., Сахнов С.Н. «Кринолин-кольцо» — средство сохранения конфигурации задней капсулы хрусталика. Мат. IX съезда офтальмологов России. М. 2010. С. 211.

Krylov V.A., Sakhnov S.N. «Krinolin-kol'co» – sredstvo sokhraneniya konfiguracii zadney kapsuly khrustalika. Mat. IX s'ezda oftal'mologov Rossii. M. 2010. S. 211.

12. Сергиенко Н.М. «Толстая» ИОЛ – обоснование конструкции. Современные технологии хирургии катаракты-2002. М. 2002. С. 273-275.

Sergienko N.M. «Tolstaya» IOL – obosnovanie konstrukcii. Sovremennye tekhnologii khirurgii katarakty-2002. M. 2002. S. 273-275.

13. McLeod S.D., Porthey V., Ting A. A dual optic accommodating foldable in-traocular lens. Br. J. Ophthalmol. 2003. № 87 (9). P. 1083-1085.

14. Pasta J. et al. WIOL – accommodative full optics hydrophilic IOL; part II; clinical experience. Proceedings of the Congress of the ESCRS, Munich. Germany. 2003. Sept. P. 102.

15. Woods Randall. Искусственный хрусталик глаза. Патент US 62176 BA (10.09.99). Новое в офтальмологии. 2003. № 1. С. 49.

Woods Randall. Iskusstvennyj xrustalik glaza. Patent US 62176 VA (10.09.99). Novoe v oftal'mologii. 2003. № 1. S. 49.

16. Кузнецов С.Л., Узунян Д.Г., Захидов А.Б. и др. ИОЛ с «торсионной» гаптикой. Клинические результаты изучения объемозамещающей модели. Офтальмохирургия. 2010. № 2. С. 24-29.

Kuznecov S.L., Uzunyan D.G., Zakhidov A.B. i dr. IOL s «torsionnoy» gaptikoy. Klinicheskie rezul'taty izucheniya ob'oymozameschayuschey modeli. Oftal'mokhirurgiya. 2010. № 2. S. 24-29.

17. Кузнецов С.Л., Галеев Т.Р., Сильнова Т.В. и др. Результаты экспериментально-клинического изучения имплантации объемозамещающей интраокулярной линзы МИОЛ-27 степени. Практическая медицина. Офтальмология. Патология хрусталика и интраокулярная коррекция афакии. Том 1. М. 2012. № 4. С. 74-78.

Kuznecov S.L., Galeev T.R., Sil'nova T.V. i dr. Rezul'taty experimental'no-klinicheskogo izucheniya implantacii ob'yomozameschayuschey intraokulyarnoy linzy MIOL-27 stepeni. Prakticheskaya medicina. Oftal'mologiya. Patologiya khrustalika i intraokulyarnaya korrekciya afakii. Tom 1. M. 2012. № 4. S. 74-78.

18. Тахчиди Х.П., Кузнецов С.Л., Новиков С.В. и др. Первые результаты имплантации объемозамещающей ИОЛ с «торсионной» гаптикой. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии-2009: Сб. научных статей X Межд. науч.-практ. конф. / ФГУ «МНТК «Микрохирургия глаза». М. 2009. С. 191-194.

Takhchidi Kh.P., Kuznecov S.L., Novikov S.V. i dr. Pervye rezul'taty implantacii ob'yomozameschayuschey IOL s «torsionnoy» gaptikoy. Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refrakcionnoy khirurgii-2009: Sb. nauchnykh statey X Mezhd. nauch.-prakt. konf. / FGU «MNTK «Mikrokhirurgiya glaza». M. 2009. S. 191-194.

19. Тахчиди Х.П., Кузнецов С.Л., Новиков С.В. и др. ИОЛ с «торсионной» гаптикой. Результаты разработки и изучения объемозамещающей модели в эксперименте. Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 1. С. 190-194.

Takhchidi Kh.P., Kuznecov S.L., Novikov S.V. i dr. IOL s «torsionnoy» gaptikoy. Rezul'taty razrabotki i izucheniya ob'yomozameschayuschey modeli v experimente. Kubanskiy nauchniy medicinskiy vestnik. 2011. № 1. S. 190-194.

20. Кузнецов С.Л., Галеев Т.Р., Галеев Р.С. Результаты имплантации эспандера капсульного мешка хрусталика в хирургическом лечении катаракт у пациентов с миопией высокой степени. Вестник Тамбовского университета. 2014. Т. 19. вып. 4. С. 1166-1169.

Kuznecov S.L., Galeev T.R., Galeev R.S. Rezul'taty implantacii espandera kapsul'nogo meshka khrustalika v khirurgicheskom lechenii katarakt u pacientov s miopiey vysokoy stepeni. Vestnik Tambovskogo universiteta. 2014. T. 19. Vyp. 4. S. 1166-1169.

УДК: 617.764-074+617.735-002.18-089.81:615.849.19

УРОВЕНЬ VEGF-A В СЛЕЗНОЙ ЖИДКОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ ПАНРЕТИНАЛЬНОЙ ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИИ

Ю.А. Борзилова[2,3], Л.А. Болдырева[2], Р.Р. Валеева[1], М.В. Гацу[1,3], С.Г. Григорьев[4], С.В. Рубан[2], А.Ю. Улитина[1], И.В. Шлык[2],

[1]ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», г. Санкт-Петербург;
[2]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону;
[3]ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург;
[4]ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург

Борзилова Юлия Анатольевна *– e-mail: iul.76@yandex.ru*

В работе проведено исследование уровня VEGF-A в слезной жидкости больных с различными стадиями диабетической ретинопатии (ДР), а также в различные сроки после выполнения панретинальной лазеркоагуляции (ПРК). Он оказался значительно и статистически значимо выше у пациентов с ДР по сравнению с данными, которые были получены у пациентов с диабетом, но без признаков ретинопатии. Статистически значимых различий в уровне VEGF-A у пациентов с непролиферативной и пролиферативной ретинопатиями 1–3-й стадий не выявлено. Однако у пациентов с далеко зашедшей ретинопатией, при которой отмечены фатальные изменения сетчатки и стекловидного тела (отслойка, выраженный глиоз), но без признаков неоваскуляризации переднего отдела глаза, выявлено значительное снижение уровня вазопролиферативного фактора. ПРК привела к повышению уровня VEGF-A к 3-му месяцу наблюдения, что сопровождалось усилением активности неоваскулярного процесса в 33,3% случаев. К 6-му месяцу наблюдения средний уровень VEGF-A снизился практически до исходных значений и продолжил падение к 12-му месяцу, что коррелировало с уменьшением ангиографической активности неоваскуляризации.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, VEGF-A, панретинальная коагуляция.

The research represents a study of VEGF-A level in a lacrimal fluid of the patients having different stages of diabetic retinopathy (DR), as well as within various terms after execution of panretinal laser coagulation (PRC). It appeared significantly and statistically higher in case of patients having DR in comparison with the data obtained from patients having diabetes without traits of retinopathy. No statistically significant difference in the level of VEGF-A was discovered in the case of patients having proliferative and nonproliferative retinopathy of the 1-3 stages. However, the patients with a severe form of retinopathy when fatal changes of retina and vitreous body are discovered (such as detachment of retina, expressed gliosis) but no traits of front eye region neovascularization are available, showed a significant reduction in the level of vasoproliferative factor. PRC led to the increase of VEGF-A level in 3 months of observation accompanied by enhancement of activity of neovascular process in 33.3% of cases. In 6 months of observation average level of VEGF-A reduced practically to initial values and continued to reduce in 12 months correlating with the reduction of neovascularization angiographic activity.

Key words: diabetic retinopathy, VEGF-A, panretinal coagulation.

Введение

Патологический ангиогенез и развитие макулярного отека при диабетической ретинопатии прежде всего зависят от уровня сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF-A), существование которого предположил еще в 1948 году I.C. Michaelson, назвав его «фактор-X» [1]. Ряд исследований показал наличие повышенной концентрации ростового фактора во влаге передней камеры и в стекловидном теле пациентов с диабетической ретинопатией (ДР) [2–4] и диабетическим макулярным отеком [4–6]. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем VEGF во влаге передней камеры или стекловидном теле и тяжестью пролиферативного процесса, и отсутствие зависимости тяжести процесса от концентрации фактора в плазме крови [3, 7, 8]. Однако, по мнению M.R. Manaviat, сывороточные уровни VEGF могут быть использованы для динамики диабетической ретинопатии [9]. Наиболее высокие цифры VEGF были выявлены у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой [10, 11]. По данным K. Shinoda содержание VEGF во влаге передней камеры у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией не зависит от длительности заболевания, типа сахарного диабета, наличия артериальной гипертензии, нефропатии [12].

Исследование внутриглазной жидкости на содержание фактора роста оказалось очень информативным, однако его невозможно проводить регулярно для оценки состояния активности ангиогенеза в связи с явной инвазивностью.

Наряду с большим количеством литературы, посвященной определению VEGF во влаге передней камеры, стекловидном теле, сыворотке и плазме крови, работ о концентрации фактора в слезной жидкости существенно меньше. На данный момент были проведены единичные исследования по оценке VEGF в слезной жидкости. Данные исследования выявили прямую корреляционную зависимость между стадией процесса и концентрацией фактора в слезной жидкости, а также достоверное его снижение после транссклеральной диодной панретинальной коагуляции, особенно в комбинации с ингибиторами ангиогенеза [13, 14]. Максимальный уровень фактора в слезной жидкости определялся при вторичной неоваскулярной глаукоме, когда пролиферация распространялась на передний отдел глаза [13, 15].

Проведенные исследования являются единичными, выполнены на ограниченном клиническом материале, с использованием разных тест-систем и разных методов забора слезы. Продолжение изучения уровня вазопролиферативного фактора в слезной жидкости для оценки эффективности различных методов лечения, в том числе и панретинальной коагуляции, состояния ангиогенеза при непрозрачных оптических средах, причем неинвазивным способом, представляется на наш взгляд весьма актуальной задачей.

Целью настоящего исследования стало определение уровня VEGF-A в слезной жидкости больных с различными стадиями диабетической ретинопатии, а также в различные сроки после выполнения панретинальной лазеркоагуляции.

Материал и методы

Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе был определен уровень VEGF-A в слезной жидкость у 56 человек (96 глаз) с сахарным диабетом II типа, из них 11 человек (11 глаз), не имеющих признаков диабетической ретинопатии, и 45 пациентов (85 глаз), страдающих диабетической ретинопатией разной степени тяжести, но без признаков неоваскуляризации переднего отрезка глаза, согласно классификации ETDRS, 2005 (таблица 1).

На втором этапе оценена динамика уровня VEGF-A в слезной жидкости 9 пациентов (18 глаз) с пре- и пролиферативной диабетической ретинопатией через 3, 6 и 12 месяцев после выполнения панретинальной лазеркоагуляции.

Комплексное офтальмологическое обследование включало в себя офтальмоскопию с использованием линзы Гольдмана и проведение флюоресцентной ангиографии на фундус-камере «Topcon TDC 50 DX» (Topcon, Япония) для точного определения стадии ретинопатии.

Забор слезной жидкости проводили в процедурном кабинете, с частично запрокинутой назад головой. Пациенты вдыхали пары нашатырного спирта. Выделившуюся в ответ на раздражение слезу забирали из нижнего конъюнктивального свода микропипеткой со стерильным наконечником. Собранную жидкость в объеме 50 мкл помещали в микропробирки Eppendorf и однократно замораживали при температуре -20°C. После размораживания содержание VEGF-A определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Human VEGF-A Platinum BMS277/2* RUO ELISA Kit» (BioSource International Inc., США), обладающих высокой степенью чувствительности (2 пг/мл) и рекомендованных для использования в научно-исследовательских целях.

Панретинальная коагуляция выполнялась с помощью «желтого» лазера (Quantel Medical SA, Франция) с длиной волны 577 nm. Диаметр пятна составил 300 мкм, длительность импульса 0,05. Полный объем лечения был выполнен в три сеанса в течение двух месяцев.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью табличного редактора Excel, в частности, его модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» и пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Малое число наблюдений в исследовательских группах предопределило выбор непараметрических методов для оценки значимости различия двух групп по количественным показателям (метод Вальда-Вольфовица) и оценки различия количественных показателей в динамике в отдельной группе (метод Вилкоксона). Оценка связи изучаемых количественных признаков осуществлялась с использованием корреляционного анализа, в частности, рассчитывая коэффициент корреляции r Пирсона. Связь качественных показателей производилась посредством построения таблиц сопряженности и расчета критерия $\chi 2$ Пирсона. Для оценки динамики количественных показателей в ходе исследования (до операции, через 1, 3, 6, 12 месяцев) использовался дисперсионный анализ. Дисперсионный анализ позволил рассчитать средние значения показателей на каждом срезе исследования, рассчитать и построить 95% доверительные интервалы и оценить значимость различия средних значений.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов удалось определить уровень VEGF-A в слезе. У пациентов без признаков диабетической ретинопатии средние значения вазопролиферативного фактора составили 1425,5±257,3 пг/мл. При непролиферативной диабетической ретинопатии 1–3-й стадий (НПДР 1–3) уровень VEGF-A статистически значимо (p=0,001) был выше, чем у пациентов без признаков ДР, что закономерно и согласуется с имеющимися в литературе данными по его уровню во внутриглазных жидкостях. При пролиферативной ДР 1–3-й стадий (ПДР 1–3)

ТАБЛИЦА 1.
Средние значения уровня VEGF-A в слезной жидкости при различных стадиях диабетической ретинопатии

Стадия диабетической ретинопатии	Среднее значение VEGF-A ± стандартная ошибка среднего (пг/мл)	Количество наблюдений
Нет	1425,51 ±257,25	11
НПДР 1-3	2203,51±96,68	43
ПДР 1-3	2210,89±161,87	18
ПДР4	1134,14±223,54	15
ПДР 5	534,67±146,11	9
Всего	-	96

ТАБЛИЦА 2.
Средние значения уровня VEGF-A в слезной жидкости в различные сроки после панретинальной лазеркоагуляции

Время исследования	Среднее значение VEGF-A ± стандартная ошибка среднего (пг/мл)	Значимость различий по сравнению с исходными значениями (p)
До ПРК	2277,59 ±157,42	-
Через 3 месяца после ПРК	2799,03±165,43	0,023
Через 6 месяцев после ПРК	2439,45±162,89	0,184
Через 12 месяцев после ПРК	2119,52±143,90	0,182

параметры остались на том же уровне (p=0,96), что не стыкуется с нашими представлениями об ангиогенезе и данными по содержанию VEGF в стекловидном теле и влаге передней камеры и, безусловно, требует дополнительного изучения. При далеко зашедшей стадии пролиферативной ретинопатии (ПДР 4) уровень вазопролиферативного фактора статистически значимо (p=0,0003) снизился. В терминальной стадии пролиферативной ретинопатии (ПДР 5), но без признаков неоваскулярной глаукомы, уровень VEGF-A был ниже такового в глазах вообще не имеющих ретинопатии. Такое падение VEGF, по нашему мнению, можно объяснить масштабной гибелью сетчатки, которая на данных стадиях заболевания перестает продуцировать вазопролиферативный фактор (таблица 1, рис. 1).

Проводя второй этап исследования и наблюдая за пациентами через три месяца после выполнения ПРК объёмом 2541±156,34 коагулятов, уровень VEGF-A повысился (p=0,074), при этом у 33,3% глаз активность процесса, которую оценивали по динамике площади, появлению новых зон неоваскуляризации и площади зон ишемии по данным ангиографии, увеличилась, в 33,3% случаев стабилизировалась, и в 33,3% уменьшилась.

Через шесть месяцев наблюдения уровень VEGF-A стал снижаться, практически вернувшись к исходным значениям (p=0,649). Активность неоваскулярного процесса немного снизилась, также статистически не значимо (p=0,575403).

Через 12 месяцев наблюдения произошло дальнейшее снижение уровня VEGF-A, что оказалось статистически значимо ниже по сравнению с показателями, выявленными к 3-му месяцу наблюдения (p=0,012) и незначимо по сравнению с исходными значениями. При этом ангиографическая активность неоваскуляризации уменьшилась в 55,56% случаев, что оказалось статистически значимо при сравнении активности процесса в 3-м и 12-м месяце наблюдения (p=0,042980) (таблица 2, рис. 2).

РИС. 1.
Средние значения уровня VEGF-A в слезной жидкости при различных стадиях диабетической ретинопатии.

РИС. 2.
Средние значения уровня VEGF-A в слезной жидкости в различные сроки после панретинальной лазеркоагуляции.

Заключение

Установлено значительное и статистически значимое повышение VEGF-A в слезной жидкости у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с данными, которые были получены у пациентов с диабетом, но без признаков диабетической ретинопатии. Статистически значимых различий в уровне VEGF-A у пациентов с непролиферативной и пролиферативной ретинопатиями 1–3-й стадий не выявлено. В то же время у пациентов с далеко зашедшей ретинопатией, при которой были отмечены фатальные изменения сетчатки и стекловидного тела (отслойка, выраженный глиоз), но без признаков неоваскуляризации переднего отдела глаза, выявлено значительное снижение уровня вазопролиферативного фактора (таблица 1, рис. 1).

Панретинальная коагуляция привела к повышению уровня VEGF-A к 3-му месяцу наблюдения, что сопровождалось усилением активности неоваскулярного процесса в 33,3% случаев. К 6-му месяцу наблюдения средний уровень VEGF-A снизился практически до исходных значений и продолжил падение к 12-му месяцу, что коррелировало с уменьшением ангиографической активности неоваскуляризации.

Необходимы дальнейшие исследования на более объемном клиническом материале, в том числе для определения возможности использования тестирования VEGF-A в слезе для оценки эффективности других методов лечения диабетической ретинопатии и макулярного отека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michaelson I.C. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. Trans. Opthalmol. Soc.UK. 1948. Vol. 68. P. 137-180.

2. Nicoletti V.G. Nicoletti R., Ferrara N., et al. Diabetic patiens and retinal proliferation: an evaluation of the role of vascular endothelial growth factor (VEGF). Exp. Clin. Endocinol. Diabetes. 2003. Vol. 111. № 4. P. 209-214.

3. Funatsu H., H.Yamashita.,H. Noma .Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patiens. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005. Vol. 243. № 1. P. 3-8.

4. Funatsu H., H.Yamashita.,H. Noma . Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. Am. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 133. № 1. P. 70-77.

5. Jonas J.B., Neumaier M. Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema. Ophthalmic Res. 2007. Vol. 39. № 3. P. 139-142.

6. Patel J.I., Tombran-Tink J., Hykin P. et al. Vitreous and aqueous concentration of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. Exp. Eye. Res. 2006. Vol. 82. № 5. P. 798-806.

7. Funatsu H., Noma H., Yamashita H. Outcome of Vitreous Surgery and the Balance between Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003. Vol. 44. № 3. P. 1042-1047.

8. Noma H., Funatsu H., Yamashita H. et al. Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy: possible balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. Arch. Ophthalmol. 2002. Vol. 120. № 8. P. 1075-1080.

9. Manaviat M.R., Rashidi M., Afkhami-Ardekani M. et al. Effect of panretinal photocoagulation on the serum levels of vascular endothelial growth factor in diabetic patients. Int.Ophthalmol. 2011. Vol. 31. № 4. P. 271-275.

10. Tripathi R.C., Li J., Tripathi B., Chalam, Adamis A.P. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. Ophthalogy. 1998. Vol. 105. № 2. P. 232-237.

11. Hu D.N., Ritch, R. Liebmann J., Y. Liu, B. Cheng et al. Vascular endothelial growth factor is increased in aqueous humor of glaucomatous eyes. J. Glaucoma. 2002. Vol. 11. № 5. P.406-410.

12. Shinoda K., Isihda S., Kawashima S., Wakbayashi T., Uchita M. et al.Clinical factors related to the aqueous levels of vascular endothelial growth factor and hepatocyte growth factor in proliferative diabetic retinopathy. Curr Eye. Res. 2000. Vol. 21. № 2. P. 655-661.

13. Левкина О.А. Трансскleральная диодная лазеркоагуляция сетчатки как первый этап хирургического лечения пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.А. Левкина. Москва, 2009. 29 с.

Levkina O.A. Transskleral'naya diodnaya lazerkoagulyaciya setchatki kak pervyi etap khirurgicheskogo lecheniya pacientov s proliferativnoy diabeticheskoy retinopatiey: avtoref. dis. … kand. med. nauk / O.A. Levkina. Moskva, 2009. 29 s.

14. Меркушенкова Д.А. Диабетическая ретинопатия у больных сахарным диабетом второго типа (патогенетическое обоснование диагностики и лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.А. Меркушенкова. Москва, 2014. 143 с.

Merkushenkova D.A. Diabeticheskaya retinopatiya u bol'nykh sakharnym diabetom vtorogo tipa (patogeneticheskoe obosnovanie diagnostiki i lecheniya): avtoref. dis. … kand. med. nauk / D.A. Merkushenkova. Moskva, 2014. 143 s.

15. Самойлов А.Н., Коробицин А.Н., Латипов А.Т., Мустафин И.Г. Изучение показателей уровня VEGF-фактора у пациентов с диабетической ретинопатией в зависимости от проводимого лечения. Современные технологии лечения витреоретинальной патологии – 2012: сб. науч. ст. М. 2012. С.154.

Samoylov A.N., Korobicin A.N., Latipov A.T., Mustafin I.G. Izuchenie pokazateley urovnya VEGF-faktora u pacientov s diabeticheskoy retinopatiey v zavisimosti ot provodimogo lecheniya. Sovremennye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noy patologii – 2012: sb. nauch. st. M. 2012. S. 154.

УДК: 617.735-002+616.379-008.641;615.849.19

ПРИМЕНЕНИЕ ДИОДНОГО ЛАЗЕРА (0,81 МКМ) В РЕЖИМАХ МИКРОФОТОКОАГУЛЯЦИИ И ЛАЗЕРНОЙ КОАГУЛЯЦИИ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА

А.С. Измайлов, Т.В. Коцур,
Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Коцур Татьяна Владимировна *– e-mail: tatiana781@yandex.ru*

Современным стандартом лечения диабетического макулярного отека является лазерная коагуляция в макуле, эффективность которой была подтверждена в протоколах исследовательской группы Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1985–1990). Более щадящее действие на сетчатку оказывает субпороговая микрофотокоагуляция (MicroPulse), которая зарекомендовала себя эффективной в лечении диабетического макулярного отека при отсутствии побочных эффектов, свойственных методике ETDRS (атрофия пигментного эпителия и сосудистой оболочки, снижение чувствительности сетчатки). Эффективность микрофотокоагуляции может быть повышена при более плотном нанесении лазерных аппликаций, однако в современной литературе этому вопросу посвящены единичные публикации.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, сахарный диабет 2-го типа, микрофотокоагуляция, около-субпороговая лазерная коагуляция.

The modern standard of treatment of clinically significant diabetic macular edema is macular laser photocoagulation was suggested in the reports of the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1985-1990). Subthreshold microphotocoagulation (MicroPulase) leads to developing barely visible or invisible retinal burns and also has been shown to be effective in treating macular edema with no side effects comparing with ETDRS methodic (retinal pigment and choroidal atrophy, decreasing of retinal sensitivity). Effectiveness of microphotocoagulation may arise in high density laser applications, however in modern literature exists rare publications concerning this question.

Key words: diabetic macular edema, diabetic retinopathy, diabetes of II type, microphotocoagulation, near-subthreshold laser coagulation.

Актуальность

Диабетическая ретинопатия (ДР) занимает лидирующее положение среди других причин слепоты населения экономически развитых стран, однако основной причиной утраты трудоспособности при сахарном диабете является диабетический макулярный отек (ДМО). Эффективность лазерной коагуляции при лечении ДМО была подтверждена в ходе многоцентрового рандомизированного исследования Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [1], и в настоящее время лазеркоагуляция является стандартом лечения диабетического макулярного отека. Вместе с тем применение лазеркоагуляции сопряжено с развитием посткоагуляционной атрофии оболочек глазного дна и снижением чувствительности сетчатки. В 1993 году J. Roider et al. предложил для лечения диабетического макулярного отека использовать микрофотокоагуляцию (MicroPulse). При данном импульсно-периодическом режиме работы лазер генерирует излучение с длиной волны 0,8 мкм в виде «пачек» импульсов, в соотношении длительностей импульса и паузы в пачке 1 к 9 (10% коэффициент заполнения (дежурный цикл)). При слабой пигментации тканей глазного дна и недостаточной мощности лазера продолжительность дежурного цикла может быть увеличена до 15–20% и более. При микрофотокоагуляции используют минимальные, близкие к порогу повреждения сетчатки, уровни мощности лазерного излучения [2, 3, 5, 6]. Более поздние исследования D. Lavinsky et al. (2011) свидетельствуют об увеличении эффективности микрофотокоагуляции при более плотном нанесении ожогов сетчатки [4].

Предполагается, что при субпороговом воздействии на сетчатку излучения лазера в режиме микрофотокоагуляции практически не наблюдается коагуляционный некроз фоторецепторов, термическому воздействию подвергаются гранулы меланина в клетках ПЭ, что оказывает стимулирующее действие на пигментный эпителий сетчатки. В связи с этим допустимо очень плотное, практически без промежутков, нанесение лазерных аппликаций без риска получения скотом в поле зрения, что подтверждается данными пороговой автопериметрии. Кроме того, в процессе субпороговой коагуляции повреждения сетчатки не видны, поэтому технически крайне сложно исключить повторную обработку одного и того же участка сетчатки. Однако именно преимущественно субпороговый характер воздействия лазера позволяет пренебречь погрешностями такого рода и значительно увеличить полезную площадь обработанной сетчатки, увеличивая количество лазерных аппликаций (до 1000–1500 и более за сеанс лечения) без угрозы возникновения посткоагуляционной атрофии оболочек глазного дна с последующим угнетением чувствительности сетчатки, свойственных традиционной надпороговой лазерной коагуляции.

Однако, несмотря на очевидные преимущества перед традиционной лазеркоагуляцией при лечении диабетического макулярного отека, методика микрофотокоагуляции пока не нашла широкого распространения в офтальмологии. Кроме того, эффективность микрофотокоагуляции может быть повышена при более плотном нанесении лазерных аппликаций, что побудило нас провести собственное исследование.

Цель работы: сравнительная оценка эффективности диодного (0,81 мкм) лазера в лечении ДМО при околосубпороговых параметрах воздействия по методике «решетки» (высокая плотность нанесения импульсов) в режимах непрерывном и микрофотокоагуляции.

Материал и методы

В исследование были включены 14 пациентов (18 глаз). Возраст пациентов составил от 45 до 73 лет (55 лет в среднем). Из исследования были исключены пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (среднее АД>150/90 мм рт. ст.) и отеками нижних конечностей, а также с высокими макулярными отеками (>500 мкм). Срок наблюдения за пациентами составил два месяца.

Всем больным было проведено лазерное лечение по методике «решетки» при около-субпороговой мощности излучения диодного лазера «АЛОД-01» фирмы «АЛКОМ-Медика» (Санкт-Петербург). Для адекватного сравнения режимов лазерного воздействия, исключения влияния системных факторов (артериальная гипертензия, компенсация СД, нефропатия и т. п.) на результаты сравнительного исследования лазеркоагуляция и микрофотокоагуляция выполнялись на одном и том же глазу пациента. При этом область макулярного отека была разделена на две части – прямая линия раздела проходила от центра макулы до периферической границы зоны облучения, через участок максимальной высоты отека сетчатки. Одна половина отека была пролечена в режиме микрофотокоагуляции, вторая половина – в непрерывном режиме работы лазера. Размер пятна облучения составлял 100 мкм, интервал между участками облучения 0–100 мкм (допускался конфлюэнтный характер нанесения лазерных аппликаций). Длительность воздействия при проведении лечения была 0,3 с, общее количество ожогов – 400–800. При проведении лечения мощность излучения лазера подбиралась на наиболее пигментированном участке отека сетчатки вне макулы, до получения едва различимого при биомикроскопии повреждения сетчатки и пигментного эпителия в 1–2 случаях из 10 воздействий лазера. При микрофотокоагуляции мощность излучения лазера составила 2100–3000 мВт, при лазеркоагуляции – 200–310 мВт.

РИС. 1.
Динамика изменения площади макулярного отека (срок наблюдения два месяца).

РИС. 2.
Динамика изменения высоты отека сетчатки (срок наблюдения два месяца).

Для оценки динамики макулярного отека была использована оптическая когерентная томография (HD-OCT Cirrus 4000 фирмы Carl Zeiss Meditec AG). При статистическом анализе использовались непараметрические методы обработки данных (программа Statistica 6,0). Для проверки гипотезы о равенстве двух средних зависимых выборок применялся Т-критерий Wilcoxon, для независимых выборок – U-критерий Mann-Whitney.

Результаты исследования

После проведения лечения микрофотокоагуляция и лазеркоагуляция привели к достоверному уменьшению максимальной высоты и площади отека сетчатки при недостоверном снижении остроты зрения. После микрофотокоагуляции был отмечен чуть более выраженный регресс площади отека, чем после лазерной коагуляции (уменьшение площади на 53% против 39%, однако отличие было недостоверно ($p<0,05$) (рис. 1). Максимальная высота отека при HD-ЛК и HD-МФ уменьшилась сопоставимо (на 4% и 5% соответственно) (рис. 2).

Выводы

Лечение диабетического макулярного отека по методике «решетки» при режимах работы диодного лазера (0,81 мкм) микрофотокоагуляции и лазеркоагуляции в ближайшие сроки наблюдения имеют сопоставимую эффективность, необходимы дополнительные исследования для совершенствования методики выполнения и определения показаний к применению микрофотокоагуляции в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. ETDRS report number 19. Early treatment diabetic retinopathy study group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. Arch. Ophthalmol. 1995. Vol. 113. № 9. P. 1144-1155.

2. Roider J. Laser treatment of retinal diseases by subthreshould laser effects. Semin. Ophthalmology. 1999. Vol. 14. P. 19-26.

3. Roider J., Michaud N.A., Flotte T.J. et al. Response of the retinal pigment epithelium to selective photocoagulation. Arch. Ophthalmol. 1992. Vol. 110. № 12. P. 1786-1792.

4. Lavinsky D. et al. Randomized clinical trial evaluating mETDRS versus normal or high-density micropulse photocoagulation for Diabetic Macular Edema. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011. Vol. 52. № 7. P. 4314-4323.

5. Балашевич Л.И., Чиж Л.В., Гацу М.В. Микрофотокоагуляция фокального и диффузного диабетического макулярного отёка// Международная конференция «Лазерно-оптические технологии в биологии и медицине»: Тез. докл. Минск: Изд-во Института физики НАН Белоруссии, 2004. С. 107-111.

Balashevich L.I., Chizh L.V., Gacu M.V. Mikrofotokoagulyaciya fokal'nogo i diffuznogo diabeticheskogo makulyarnogo otyoka // Mezhdunarodnaya konferenciya «Lazerno-opticheskie tekhnologii v biologii i medicine»: Tez. dokl. Minsk: Izd-vo Instituta NAN Belorusii, 2004. S. 107-111.

6. Балашевич Л.И., Чиж Л.В., Гацу М.В. Способ модифицированной субпороговой панмакулярной микрофотокоагуляции сетчатки при диабетическом макулярном отёке. Заявка № 2005130674/14 от 04.10.2005. Патент на ИЗ № 2308920 от 27.10.2007.

Balashevich L.I., Chizh L.V., Gacu M.V. Sposob modificirovannoy subporogovoy panmakulyarnoy mikrofotokoagulyacii setchatki pri diabeticheskom makulyarnom otyoke. Zayavka № 2005130674/14 ot 04.10.2005. Patent na IZ № 2308920 ot 27.10.2007.

УДК: 617.735-002.2-059-06

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ СЕРОЗНОЙ ХОРИОРЕТИНОПАТИЕЙ

Н.П. Паштаев, Н.А. Маслова, Б.В. Гаглоев, Н.А. Поздеева, Н.М. Тихонов,
Чебоксарский филиал ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова»

Маслова Надежда Александровна *– e-mail: maslova2202@mail.ru*

Цель. Оценить эффективность этапного комплексного лечения пациентов с хронической рецидивирующей центральной серозной хориоретинопатией методом фокальной лазерной когуляции и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия. Материал и методы. Проведен анализ клинико-функциональных результатов 10 пациентов (10 глаз) с хронической рецидивирующей центральной серозной хориоретинопатией после поэтапного лечения методом фокальной лазерной коагуляции и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия. Для обследования пациентов применяли стандартные методы исследования. Результаты. При анализе жалоб выявлено: исчезновение серого пятна, микропсий и метаморфопсий в 1-й месяц наблюдения. Повышение остроты зрения к концу 1-го месяца с 0,55±0,05 до 0,85±0,07. Резорбция отека в основной группе наблюдалась на 47±3, а в контрольной на 94±2 день. Выводы. Комплексное поэтапное сочетание фокальной лазерной коагуляции сетчатки и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия является эффективным методом лечения и позволяет ускорить процесс реабилитации у пациентов с хронической формой ЦСХП.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая центральная серозная хориоретинопатия, фокальная лазерная коагуляция, субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие.

Purpose: assessment of efficacy of step-by-step complex treatment of patients with chronic relapsing central serous horioretinopathy using method of focal laser coagulation and subthreshold microimpulse laser influence. Materials and methods: analysis of clinical functional results of 10 patients (10 eyes) with chronic relapsing central serous horioretinopathy after step-by-step treatment using method of focal laser coagulation and subthreshold microimpulse laser influence was carried out. Patients were checked using the standard methods. Results: when complaints were analyzed the following was revealed: grey stain, micropsias and metamorphopsias disappearance during the first month of examination. Visual acuity increased from 0.55±0,05 to 0.85±0.07 till the end of the first month. Retina thickness in central zone lessened from 437±30 mcm to 310±39 mcm, edema resorption in main group on day 47±3, in control group on day 94±2. Conclusions: complex step-by-step combination of focal laser coagulation of retina and subthreshold microimpulse laser influence is effective method of treatment and allows to accelerate process of rehabilitation in patients with chronic form of central serous horioretinopathy.

Key words: chronic relapsing central serous horioretinopathy, focal laser coagulation, subthreshold microimpulse laser influence.

Актуальность

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХП) может проявляться в виде острой и хронической форм [1]. В англоязычной литературе хроническая форма известна так же, как диффузная пигментная эпителиопатия сетчатки, что отражает основной характерный признак этого заболевания: участки атрофии пигментного эпителия сетчатки с плоской отслойкой нейросенсорной сетчатки и отслойкой пигментного эпителия [2]. Заболевание характеризуется длительным течением и сопровождается частыми рецидивами [3, 4].

При выполнении флюоресцентной ангиографии наблюдаются обширные площади гиперфлюоресценции, которые содержат одну или несколько точек просачивания [5, 2].

ТАБЛИЦА 1.
Характеристика основной и контрольной групп пациентов до проведения лазерного лечения

	Основная группа	Контрольная группа	P-value
Возраст (лет)	37±4	37±4	0,34
МКОЗ	0,55±0,05	0,55±0,05	0,3
Толщина сетчатки (мкм)	437±30	437±30	0,31

ТАБЛИЦА 2.
Значение МКОЗ в основной и контрольной группах на всех сроках наблюдения

	Основная группа	Контрольная группа	P-value
2 недели	0,55±0,05	0,55±0,05	0,3
1 месяц	0,85±0,07	0,56±0,06	0,23
2 месяца	0,83±0,06	0,51±0,05	0,31
3 месяца	0,85±0,05	0,73±0,05	0,27
6 месяцев	0,86±0,07	0,85±0,07	0,3

РИС. 1 (А-Д).
Результаты обследования глазного дна пациента М., 37 лет, наблюдавшегося с диагнозом «хроническая рецидивирующая центральная серозная хориоретинопатия»: а – цветная фотография глазного дна. Фовеолярный рефлекс отсутствует, сетчатка проминирует в макуле; б – ранняя артериовенозная фаза ФАГ. Две гиперфлюоресцентные точки просачивания юкстафовеолярно по нижней сосудистой аркаде; в – поздняя фаза ФАГ. Усиление и распространение флюоресценции из точек просачивания по плоскости. На 12 ч условного циферблата по верхней сосудистой аркаде интенсивное гиперфлюоресцентное образование, соответствующее месту ранее проведенной фокальной ЛКС; г – ОКТ: на плоскостном EnFace-скане хорошо визуализируется площадь отслойки нейроэпителия сетчатки (зеленой линией обозначено место проведения линейного скана); д – ОКТ: на линейном скане в фовеа и парафовеолярно отслойка нейроэпителия сетчатки (двойной красной линией на снимке обозначен уровень слоя EnFace-сканирования).

Фокальная лазеркоагуляция таких точек препятствует дальнейшему развитию патологического процесса с последующей резорбцией накопившейся жидкости [6, 7]. Однако эта методика имеет ряд побочных лазериндуцированных эффектов, связанных с повреждением фоторецепторов. Кроме того, не устраняется основная причина заболевания – нарушение насосной и барьерной функций ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [8, 9].

Микроимпульсное лазерное терапевтическое воздействие на РПЭ, наоборот, приводит к снижению гиперпроницаемости хориокапиллярного русла и активации клеток РПЭ [10, 11, 12]. Поэтому представляется интересным сочетать две методики поэтапно при лечении данной патологии.

Цель исследования: оценить эффективность этапного комплексного лечения пациентов с хронической рецидивирующей центральной серозной хориоретинопатией методом фокальной лазерной коагуляции и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия.

РИС. 2.
Результаты обследования глазного дна пациента М. через два месяца после первого сеанса СМИЛВ: а – цветная фотография глазного дна. Фовеолярный рефлекс отсутствует; б, в – ранняя артериовенозная и поздняя фаза ФАГ соответственно. Гиперфлюоресценция юкстафовеолярно по нижней сосудистой аркаде не визуализируется; г – ОКТ: на плоскостном EnFace-скане визуализируется уменьшение площади отслойки нейроэпителия сетчатки (зеленой линией обозначено место проведения линейного скана); д – ОКТ: на линейном скане визуализируется уменьшение площади и высоты отслойки нейроэпителия сетчатки (двойной красной линией на снимке обозначен уровень слоя EnFace-сканирования).

РИС. 3.
ОКТ скан глазного дна пациента М. через два месяца после второго и через четыре месяца после первого сеанса СМИЛВ. Определяется нормальный профиль сетчатки и контур фовеа, комплекс мембрана Бруха-ПЭС-наружные сегменты фоторецепторов в виде размытой гиперрефлективной линии.

Материал и методы

В исследовании проведен анализ клинико-функциональных результатов 10 пациентов (10 глаз) с хронической рецидивирующей центральной серозной хориоретинопатией (ЦСХП) после поэтапного лечения методом фокальной лазерной коагуляции (ФЛК) и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия (СМИЛВ).

Средний возраст пациентов составил 37±4 года. Преобладали лица мужского пола – 8 человек, женщин было две. Период наблюдения составил шесть месяцев.

Больные были разделены на две группы: основную и контрольную. Пациентам из основной группы после проведения фокальной лазерной коагуляции точки фильтрации через день проводили СМИЛВ с использованием длины волны 810 нм. В контрольной группе пациентам проводилась только ФЛК. Отбор пациентов в клинические группы осуществлялся методом рандомизации, т. е. методом случайного отнесения больного к той или иной группе.

Комплексное офтальмологическое обследование включало стандартные методы обследования: визометрию, тонометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, осмотр глазного дна линзой Гольдмана, а также специальные методы обследования: ОКТ на приборе RTVue XR 100 (Optovue, Inc., США), флуоресцентную ангиографию (ФАГ) для определения точки фильтрации и фоторегистрацию сетчатки с использованием фундус-камеры Canon CX-1 UVI (Canon, Inc., Япония), которые проводились до, через 2 недели, 1, 2, 3 и 6 месяцев после лечения. Микроимпульсное лазерное воздействие проводилось на 2-й день после ФЛК с помощью инфракрасного диодного лазера «IRIDEX IQ 810» (IRIDEX IQ Corporation, Mountain View, США) в зонах выявленных нарушений, по данным ОКТ и ФАГ.

Фокальная лазеркоагуляция сетчатки проводилась на лазерной установке Visulas Trion (Zeiss, Германия).

Энергетические параметры СМИЛВ, применяемого для лечения хронической рецидивирующей ЦСХП, были следующие: длина волны 810 нм, диаметр пятна 125 мкм, мощность излучения 1500 мВт, длительность микроимпульса 25 мкс, длительность пакета микроимпульсов 100 мс, скважность 2%, количество аппликатов 150.

Энергетические параметры ФЛК: длина волны 561 нм, диаметр пятна 125 мкм, мощность излучения 100 мВт, длительность импульса 60 мс, диаметр пятна 50–100 мкм, количество аппликатов от 3 до 10 (в зависимости от точек фильтрации определяемых ангиографией).

Результаты обследования пациентов с хронической формой ЦСХП в основной и контрольной группах до проведения лазерного лечения не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, максимально корригированной остроте зрения (МКОЗ), толщине сетчатки в области поражения (таблица 1).

Результаты исследования

Основными критериями оценки эффективности лечения были: повышение МКОЗ, уменьшение толщины нейросенсорной сетчатки в фовеа и скорость резорбции отека по данным ОКТ, а также снижение уровня жалоб исследуемых пациентов.

При анализе уровня жалоб было выявлено, что в основной группе происходило резкое снижение уровня жалоб (исчезновение серого пятна, микропсий и метаморфопсий) практически в 1-й месяц наблюдения. В контрольной группе снижение уровня жалоб наблюдалось только начиная с 3-го месяца. К 6 месяцам наблюдения показатель уровня жалоб в основной группе оказался ниже данного показателя в контрольной группе.

Повышение остроты зрения происходило в обеих группах, однако в основной группе повышение МКОЗ произошло к концу 1-го месяца с 0,55±0,05 до 0,85±0,07 и носило стабильный характер до конца срока наблюдения. В контрольной группе повышение МКОЗ произошло только через три месяца и носило нестабильный характер (таблица 2).

Показатели толщины сетчатки в центральной зоне в двух группах по данным ОКТ были сопоставимы. Происходило ее уменьшение как в основной, так и в контрольной группе с 437±30 до 310±39 мкм, однако скорость снижения толщины сетчатки в основной группе была достоверно выше, чем в контрольной.

Резорбция отека по данным ОКТ в основной группе наблюдалась на 47±3, а в контрольной группе на 94±2 день.

Статистически значимая разница в скорости восстановления морфологических структур появилась на 3-м месяце наблюдения и сохранялась на протяжении дальнейшего периода наблюдения (рис. 1–3).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Результаты расценивались как статистически значимые при $p<0,05$.

Выводы

Комплексное поэтапное сочетание фокальной лазерной коагуляции сетчатки и субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия является эффективным методом лечения и позволяет ускорить процесс реабилитации у пациентов с хронической формой ЦСХП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гацу М.В. Комплексная оценка функционльно сберегающих лазерхирургических технологий лечения сосудистых и дистрофических заболеваний сетчатки. Диссертация доктора медицинских наук. 2008. С. 306.

Gacu M.V. Kompleksnaya ocenka funkcionl'no sberegayuschikh lazerkhirurgicheskikh tekhnologiy lecheniya sosudistykh i distroficheskikh zabolevaniy setchatki. Dissertaciya doktora medicinskikh nauk. 2008. S. 306.

2. Хайман Х., Кельнер У., Ферстер М. Атлас по ангиографии глазного дна. 2008. С. 136-137.

Khayman Kh., Kel'ner U., Ferster M. Atlas po angiografii glaznogo dna. 2008. S. 136-137.

3. Желтов Г.И., Романов Г.С., Романов О.Г., Иванова Е.В. Селективное действие лазерных импульсов на ретинальный пигментный эпителий. Физические основы. Новое в офтальмологии. 2012. № 3. С. 43-46.

Zheltov G.I., Romanov G.S., Romanov O.G., Ivanova E.V. Selektivnoe deystvie lazernykh impul'sov na retinal'niy pigmentniy epiteliy. Fizicheskie osnovy. Novoe v oftal'mologii. 2012. № 3. S. 43-46.

4. Кокас Г. Комплексная диагностика патологии глазного дна. 2007. С. 91-105.

Kokas G. Komplexnaya diagnostika patologii glaznogo dna. 2007. S. 496.

5. Соломон-Ив Коэн. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. 2005. С. 156-167.

Solomon-Iv Koen. Flyuorescentnaya angiografiya v diagnostike patologii glaznogo dna. 2005. S. 156-167.

6. Иванова Е.В. Влияние лазерного лечения на структурно-функциональные нарушения центральной зоны сетчатки, выявленные после микроинвазивной эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2010. С. 153.

Ivanova E.V. Vliyanie lazernogo lecheniya na strukturno-funkcional'nye narusheniya central'noy zony setchatki, vyyavlennye posle mikroinvazivnoy endovitreal'noy khirurgii otsloyki setchatki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. 2010. S. 153.

7. Федорук Н.А., Федоров А.А., Большунов А.В. Патоморфологические и гистохимические проявления взаимодействия лазерного излучения с тканями хориоретинального комплекса. Вестник офтальмологии. 2009. № 3. С. 61-64.

Fedoruk N.A., Fedorov A.A., Bol'shunov A.V. Patomorfologicheskie i gistokhimicheskie proyavleniya vzaimodeystviya lazernogo izlucheniya s tkanyami khorioretinal'nogo kompleksa. Vestnik oftal'mologii. 2009. № 3. S. 61-64.

8. Акопян В.С., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К. и др. Изучение характера тканевого ответа хориоретинального комплекса на субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие в эксперименте. Офтальмохирургия. 2015. № 3 (187). С. 54-58.

Akopyan V.S., Kachalina G.F., Pedanova E.K. i dr. Izuchenie kharaktera tkanevogo otveta khorioretinal'nogo kompleksa na subporogovoe mikroimpul'snoe lazernoe vozdeystvie v eksperimente. Oftal'mokhirurgiya. 2015. № 3 (187). S. 54-58.

9. Тахчиди Х.Д., Качалина Г.Ф., Желтов Г.И. и др. Эффективность новой лазерной технологии микроимпульсного воздействия в лечении структурно-функциональных нарушений после эндовитреальной хирургии отслойки сетчатки. Офтальмохирургия. 2010. № 2 (187). С. 35-41.

Takhchidi Kh.D., Kachalina G.F., Zheltov G.I. i dr. Effektivnost' novoy lazernoy tekhnologii mikroimpul'snogo vozdeystviya v lechenii strukturno-funkcional'nykh narusheniy posle endovitreal'noy khirurgii otsloyki setchatki. Oftal'mokhirurgiya. 2010. № 2 (187). S. 35-41.

10. Журавлева Е.С. Изучение безопасности и эффективности инфракрасного микроимпульсного диодного лазерного излучения при лечении макулярной патологии. Диссертация кандидата медицинских наук. 2011. С. 153.

Zhuravleva E.S. Izuchenie bezopasnosti i effektivnosti infrakrasnogo mikroimpul'snogo diodnogo lazernogo izlucheniya pri lechenii makulyarnoy patologii. Dissertaciya kandidata medicinskikh nauk. 2011. S. 153.

11. Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Соломин В.А., Клепинина О.Б. Морфофункциональные результаты лечения центральной серозной хориоретинопатии в субпороговом микроимпульсном режиме лазерного воздействия длиной волны 577 нм. Вестник ОрГУ. 2013. № 4 (153). С. 127-130.

Kachalina G.F., Pedanova E.K., Solomin V.A., Klepinina O.B. Morfofunkcional'nye rezul'taty lecheniya central'noy seroznoy khorioretinoptii v subporogovom mikroimpul'snom rezhime lazernogo vozdeystviya dlinoy volny 577 nm. Vestnik OrGU. 2013. № 4 (153). S. 127-130.

12. Краснов М.М., Сапрыкин П.И., Доронин П.П. и др. Электронно-микроскопическое изучение тканей глазного дна при лазерной коагуляции. Вестник офтальмологии. 1973. Т. 89. № 2. С. 61-64.

Krasnov M.M., Saprykin P.I., Doronin P.P. i dr. Elektronno-mikroskopicheskoe izuchenie tkaney glaznogo dna pri lazernoy koagulyacii. Vestnik oftal'mologii. 1973. T. 89. № 2. S. 61-64.

УДК: 617.755-053.2/.5+617.726:612.845.5

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ЦВЕТООЩУЩЕНИЯ ПРИ ПРИВЫЧНО-ИЗБЫТОЧНОМ НАПРЯЖЕНИИ АККОМОДАЦИИ У ДЕТЕЙ

М.А. Ковалевская[1], О.В. Донкарева[1], Е.С. Богатырева[1,2,3], С.С. Шкарин[2],
[1]ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»,
[2]МБУЗ ГО «Городская поликлиника № 11», Центр охраны зрения детей, г. Воронеж,
[3]ООО «Центр клинической офтальмологии «МЕДИНВЕСТ», г. Воронеж

***Ковалевская Мария Александровна** – e-mail: ipkovalevskaya@gmail.com*

На сегодняшний день проблема нарушений рефракции у детей находится на первом плане. Однако не всегда удается адекватно оценить функциональные резервы зрительного анализатора у таких пациентов. Функциональные тесты на основе самоанализа, такие как FM 100, позволяют отслеживать динамику утраты функциональных резервов сетчатки и зрительного нерва при различных видах аномалий рефракции, т. е. фактически определить прогноз возможной утраты зрительных функций. Анализ цветоощущения является одним из важных функциональных тестов для оценки динамики лечения. В клинической группе 1 (36 пациентов) помимо улучшения общеклинических офтальмологических показателей зарегистрировано улучшение состояния цветовосприятия.

Ключевые слова: ПИНА, цветоощущение, Farnsworth-Munsell 100 Hue Test.

Today the problem of refractive errors in children is in the foreground. However, it is not always possible to adequately assess the functional reserves of the visual analyzer in these patients. Functional tests on the basis of self-analysis, such as FM 100, allow you to track the dynamics of the loss of functional reserves of the retina and optic nerve in different types of refractive errors, ie, actually determine the prognosis of a possible loss of visual function. Analysis of color perception is one of the most important functional tests for the assessment of treatment. In the clinical group 1 (36 patients), in addition to improving general clinical ophthalmological examination, reported improvement in color perception.

Key words: PINA, color perception, Farnsworth-Munsell 100 Hue Test.

Актуальность

Сегодня наиболее распространенной патологией аккомодации у детей является ее привычно-избыточное напряжение (ПИНА) – длительно существующий избыточный тонус аккомодации, вызывающий миопизацию манифестной рефракции и не снижающий максимальную корригированную остроту зрения. ПИНА развивается постепенно, вначале имеет волнообразное течение – симптомы более выражены в конце дня, в конце рабочей недели, после зрительной нагрузки [1]. При фокусировании глаза на близкие объекты происходит стойкое сокращение цилиарной мышцы. Развитию ПИНА также способствуют уменьшение объема аккомодации (особенно его положительной части), общее ослабление организма, витаминная недостаточность, стресс и т. д. У таких детей зрительная нагрузка достаточно часто сопровождается явлениями астенопии. Другой проблемой, связанной с наличием ПИНА, служит развитие и дальнейшее прогрессирование истинной осевой миопии. ПИНА отличается резистентностью к проводимому лечению, склонностью к рецидивированию и прогрессированию [2, 3, 4]. Актуальность в лечении ПИНА сохраняют медикаментозные методы в сочетании с функциональными методами. Лекарственная терапия предполагает инстилляции глазных

капель, расслабляющих цилиарную мышцу, витаминотерапию. Из физиотерапевтических методик используется электрофорез и магнитотерапия. Для тренировки цилиарной мышцы эффективны лечебная компьютерная программа Relax, электроокулостимуляция, лазерстимуляция, цветостимуляция. Если причиной ПИНА выступают заболевания позвоночника, пациенту показаны курсы лечебного массажа шейно-воротниковой зоны и спины, иглорефлексотерапии, мануальной терапии, лечебной физкультуры. Для закрепления эффекта комплексной терапии спазма аккомодации крайне важным является общее оздоровление организма [5]. Для устранения ПИНА требуется длительная многомесячная разноплановая терапия, которая должна проводиться повторяющимися курсами.

Цветоощущение, как и острота зрения, является функцией колбочкового аппарата сетчатки и связанных с ним нервных центров. Приобретенные дефекты цветовосприятия являются следствием гибели фоторецепторных клеток. При этом страдает целый ряд зрительных функций [6, 7, 8, 9]. При длительном наблюдении цвета отмечается временное повышение порогов цветоразличения, это ранее объяснялось утомлением сетчатки – «цветовая астенопия» по Энгелькингу, или «цветовая адиспаропия» по Рабкину, и трактовалось как скрытая патология цветового зрения. При дальнейшем изучении этот феномен был отнесен к категории физиологических. Таким образом, цветовая адиспаропия характеризует степень устойчивости хроматического зрения и является индикатором корковой динамики [10].

При аномалиях рефракции и дисфункциях аккомодации отмечаются сенсорные нарушения – нарушение цветовосприимающей способности глаза, отражающее функциональное состояние сетчатки и зрительного нерва. Есть данные о патологическом изменении ЭРГ и нарушении передачи информации в центральные отделы зрительной системы при нарушении цветовосприятия, что является патогномоничным для ряда заболеваний сетчатки, в том числе органических нарушений при аметропиях [11]. В исследованиях К.Б. Ованесова с применением компьютерной кампиметрии было показано ухудшение зрительных функций при нарушении в эмоциональной сфере (высокий уровень тревожности) и патологии центральной нервной системы (черепно-мозговая травма), под влиянием психодепримирующих препаратов повышается ретинальная чувствительность, улучшаются световосприятие и цветоразличение [12]. В проведенных исследованиях А.М. Шамшиновой, Э.Н. Эскиной, А.Е. Белозерова в группе пациентов с гиперметропией, в условиях очковой коррекции, контрастная чувствительность к цветным хроматическим решеткам была снижена, причем к синему цвету больше, чем к красному. Максимальные различия к красным и синим синусоидальным решеткам, в отличие от группы пациентов с миопией, соответствовали зоне нижних и средних пространственных частот, тогда как при миопии – средних и высоких частот [13].

Исследования цветоощущения и контрастной чувствительности в большинстве случаев основываются на применении пороговых таблиц или цветовых маркеров на периметре Фестера. Эти тесты выявляют лишь грубые нарушения цветоощущения, имеют ряд существенных недостатков и самое главное – невозможность уловить цветослабость – тонкие нарушения цветоощущения. Традиционная цветовая кампиметрия может тестировать нейрональные механизмы в топографически заданных областях сетчатки, но из-за трудоемкости исключается из стандартов обследования пациентов и неудобна в условиях скрининга.

Тест Farnsworth-Munsell 100 Hue (FM 100) – это простой метод проверки цветового зрения с возможностью использования при скрининге. FM 100 способен выявлять пороговые изменения цветовосприятия у лиц с функциональной и органической патологией сетчатки и зрительного нерва. Данный тест содержит четыре подставки с 85 съемными цветовыми фишками, охватывающими весь видимый спектр. Отклонения и эффективность работы цветового зрения определяются по способности тестируемого расположить цветовые фишки в соответствии со спектральной прогрессией, точность играет более важную роль, чем затраченное время. В комплекте имеется пакет программного обеспечения для анализа данных [14, 15].

Цель исследования: анализ динамики цветоощущения при привычно-избыточном напряжении аккомодации у детей на фоне лечения.

Материал и методы

В исследование включены результаты детального анализа общеклинических данных и цветоощущения в двух клинических группах (73 пациента) до и после лечения: 1-я группа – пациенты

РИС. 1.
OD: TES=116, низкий уровень распознавания цветов, средний дефицит цветового зрения.

РИС. 2.
OS: TES=120, низкий уровень распознавания цветов, средний дефицит цветового зрения.

с ПИНА на фоне эмметропии, направленные на комплексное лечение (36 пациентов), 2-я – группа контроля – здоровые лица (дети, обследованные во время профилактического осмотра, 37 пациентов). Обследование пациентов проводилось на базе МБУЗ ГО «Городская поликлиника № 11», Центра охраны зрения детей. В процессе обследования был использован 100-оттеночный тест Фарнсворта-Манселла (Farnsworth-Munsell 100 Hue Test). Для коррекции ПИНА, спазма аккомодации и слабости аккомодации использовали ИРИФРИН БК (фенилэфрина гидрохлорид 2,5% без консерванта) в монодозах на ночь через день в оба глаза 1 месяц. Для анестезии использовался ИНОКАИН (оксибупрокаин 0,4%) местно однократно. Для проведения диагностических тестов (рефрактометрия, офтальмоскопия) в условиях циклоплегии использовался ЦИКЛОМЕД (циклопентолат 1%). Для магнитофореза использовался ТАУФОН (таурин 4%) местно в оба глаза. Периметрия по пороговой стратегии выполнялась на автоматическом периметре «PST 1000» (Optopol, Польша) до и после лечения. Измерение передне-заднего отрезка проводилось с помощью А, В-сканера «A-Scan Plus» (Accutome, США) после однократной инстилляции Инокаина 0,4% до лечения. Рефрактометрия проводилась на авторефкератометре «NVision-K 5001» (Shin Nippon, Япония) до и после лечения. Магнитотерапия проводилась на аппарате «Амо-Атос» («АТОС-А», Россия) курсом № 10. Критериями для оценки состояния световоспринимающего аппарата являлись следующие показатели цветового зрения: общее количество ошибок (Total Error Score, TES); уровень распознавания цветов; дефицит цветового зрения до и после лечения.

Результаты исследований

Изучены результаты обследования пациентов в двух клинических группах. Клинические группы были однородны по возрасту и полу, средний возраст пациентов составил 11±2,7 года.

1-я клиническая группа (ПИНА, 36 пациентов): жалобы на снижение зрения вдаль, повышение зрительной утомляемости, затуманивание зрения. Визометрия проводилась без ограничений по возрастным критериям: 0,4±0,2. Периметрия – в пределах возрастной нормы. По методу FM 100: TES=84±28 ($p<0,05$), средний/низкий уровень распознавания цветов, легкий/средний дефицит цветового зрения, нарушение восприятия системы зеленого и синего цвета. Объективные данные: рефрактометрия – Em±0,5 D, сила корригирующей линзы (СКЛ) sph – 1,25±0,5 D, острота зрения с коррекцией = 1,0; ПЗО 23,73±0,26 мм. Офтальмоскопия – без органической патологии.

2-ю группу – группу контроля – составили здоровые лица (без патологии органа зрения, 37 пациентов), обследованные во время профилактических осмотров. Жалоб не выявлено. Визометрия 1,0. Периметрия – в пределах возрастной нормы. По методу FM 100: TES=59±17 ($p<0,05$), средний уровень распознавания цветов, дефицит цветового зрения отсутствует/легкой степени, единичные отклонения в системе синего цвета. Данные объективного обследования: рефрактометрия OU Em±0,5 D, ПЗО 23,58±0,29 мм. Офтальмоскопия без патологии.

Учитывая полученные данные обследования, пациенты распределялись на отдельные потоки в соответствии со стандартами лечения. Для 1-й группы пациентов (36 человек) рекомендовано: ношение очков с положительными линзами +0,75 дптр/+0,75 дптр; Ирифрин 2,5% БК через день на ночь 1 месяц; магнитофорез с тауфоном 4%, ирифрином 2,5% БК, массаж ШВЗ; повторный осмотр через 1 месяц.

Результаты проведенного лечения в 1А клинической группе: жалобы отсутствуют. Визометрия 1,0. Периметрия – в пределах возрастной нормы. По методу FM 100: TES=63±19 ($p<0,05$), средний уровень распознавания цветов, легкий дефицит цветового зрения, единичные отклонения в восприятии системы синего цвета. Объективные данные: рефрактометрия – Em±0,75 D, офтальмоскопия – без органической патологии.

Мы считаем, что именно в данной группе функциональные нарушения выходят на первый план, таким образом, анализ цветоощущения является одним из важных функциональных тестов для оценки динамики лечения. В клинической группе 1А помимо улучшения общеклинических офтальмологических показателей, зарегистрировано улучшение состояния цветовосприятия. Такая динамика показателей комплексного лечения связана с применением препарат Ирифрина 2,5% БК, относящегося к группе симпатомиметиков, стимулирующих радиальные мышечные волокна Иванова и закономерно ослабляющих функ-

РИС. 3.
OD: TES=56, средний уровень распознавания цветов, легкий дефицит цветового зрения.

РИС. 4.
OS: TES=64, средний уровень распознавания цветов, легкий дефицит цветового зрения.

цию мышц-антагонистов цилиарного тела (циркулярной и меридиональной). Действие капель Ирифрин наступает спустя полминуты после проникновения в глазные ткани и может продолжаться приблизительно до семи часов. Помимо расширения зрачка происходит улучшение оттока внутриглазной жидкости и сужение сосудов конъюнктивы. При этом сохраняется способность фокусировки зрения, за которую отвечает ресничная мышца. Кроме того, ИРИФРИН 2,5% БК не содержит консервант, что минимизирует риск возникновения аллергических реакций.

Клинический пример. Пациентка А., 2003 г. р., обратилась с жалобами на снижение зрения вдаль на оба глаза. Визометрия OD = 0,2 с sph – 1,5 D = 1,0; OS = 0,2 с sph – 1,5 D = 1,0. Периметрия – в пределах возрастной нормы. По методу FM 100: OD: TES=116, низкий уровень распознавания цветов, средний дефицит цветового зрения; OS: TES=120, низкий уровень распознавания цветов, средний дефицит цветового зрения. (рис. 1, 2). Объективные данные: рефрактометрия – OD +0,25 D, OS +0,25 D; ПЗО OD=23,78 мм, OS=23,84 мм. Офтальмоскопия – без органической патологии. Поставлен диагноз: OU ПИНА. Назначено лечение: ношение очков с положительными линзами +0,75 дптр/+0,75 дптр; Ирифрин 2,5% БК через день на ночь 1 месяц в оба глаза; функциональное лечение: магнитофорез с тауфоном 4%, ирифрином 2,5% БК, массаж ШВЗ.

Результаты повторного осмотра через 1 месяц. После проведенного лечения жалоб не предъявлялось. Визометрия OD = 1,0; OS = 1,0. Периметрия – в пределах возрастной нормы. По методу FM 100: OD: TES=56, средний уровень распознавания цветов, легкий дефицит цветового зрения; OS: TES=64, средний уровень распознавания цветов, легкий дефицит цветового зрения (рис. 3, 4). Объективные данные: рефрактометрия – OD +0,5 D, OS +0,5 D; ПЗО OD=23,78 мм, OS=23,84 мм. Офтальмоскопия – без органической патологии.

Выводы

На сегодняшний день проблема нарушений рефракции у детей находится на первом плане. Диагностические методики направлены на исследование моторного компонента, не отражают состояния зрительного анализатора. Нарушения свето- и цветовоспринимающего аппарата глаза сопутствуют любому виду аметропии, т. к. отражают функцию сетчатки и зрительного нерва. Не всегда удается адекватно оценить функциональные резервы зрительного анализатора у таких пациентов. Функциональные тесты FM 100 позволяют отслеживать динамику утраты функциональных резервов сетчатки и зрительного нерва при различных видах аномалий рефракции, т. е. фактически определить прогноз возможной утраты зрительных функций. В детском возрасте это по сути синдромный подход, где нарушения аккомодации и аметропии могут являться всего лишь частью патологии свето- и цветовоспринимающего аппарата глаза, когда уже на начальных стадиях имеются функциональные изменения цветовосприятия и центрального зрения. Полученные в результате исследования данные могут быть применены для диагностики динамики состояния сетчатки и зрительного нерва у пациентов, а также с целью оптимизации терапии и оценки ее эффективности. Использование Farnsworth-Munsell 100 Hue теста возможно в условиях амбулаторного приема и массового скрининга, а также с целью оценки эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аккомодация: руководство для врачей / под ред. Л.А. Катаргиной. М.: Апрель, 2012. 136 с.
Akkomodacia: rukovodstvo dlya vrachey / pod red. L.A. Katarginoy. M.: Aprel', 2012. 136 s.

2. Аветисов Э.С. Близорукость. М.: «Медицина», 1999. 286 с.
Avetisov E'.S. Blizorukost'. M.: «Medicina», 1999. 286 s.

3. Петухов В.М., Медведев А.В. Особенности возникновения и прогрессирования школьной близорукости в условиях современного учебного процесса и ее профилактика. Самара, 2005. 31 с.
Petukhov V.M., Medvedev A.V. Osobennosti vozniknoveniya i progressirovaniya shkol'noy blizorukosti v usloviyakh sovremennogo uchebnogo processa i eyo profilaktika. Samara, 2005. 31 s.

4. Бржеский В.В., Воронцова Т.Н., Ефимова Е.Л., Прусинская С.М. Эффективность препарата «Ирифрин–10%» в лечении детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации. [Электронный ресурс] http://www.rmj.ru/articles_6195.html Дата обращения 11.03.2015.
Brzheskiy V.V., Voroncova T.N., Efimova E.L., Prusinskaya S.M. Effektivnost' preparata «Irifrin–10%» v lechenii detey s privychno-izbytochnym napryazheniem akkomodacii. [Elektronniy resurs] http://www.rmj.ru/articles_6195.html Data obrascheniya 11.03.2015.

5. Куроедов А.В. К вопросу о формировании рациональных подходов к решению проблем нарушения аккомодации у детей и взрослых (результаты анкетирования офтальмологов). [Электронный ресурс] http://www.rmj.ru/articles_9002.html Дата обращения 11.03.2015.
Kuroyedov A.V. K voprosu o formirovanii racional'nykh podkhodov k resheniyu problem narusheniya akkomodacii u detey i vzroslykh (rezul'taty anketirovaniya oftal'mologov). [Elektronniy resurs] http://www.rmj.ru/articles_9002.html Data obrascheniya 11.03.2015.

6. Барсегян Г.Л. Пространственная контрастная чувствительность в диагностике заболеваний сетчатки и зрительного нерва: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ереван, 1999.
Barsegyan G.L. Prostranstvennaya kontrastnaya chuvstvitel'nost' v diagnostike zabolevaniy setchatki i zritel'nogo nerva: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Erevan, 1999.

7. Дворянчикова А.П. Сенсомоторная реакция в распознавании цветового и яркостного контраста: автореф. дис. ... канд. псих. наук. Москва, 2003. С. 126.
Dvoryanchikova A.P. Sensomotornaya reakciya v raspoznavanii cvetovogo i yarkostnogo kontrasta: avtoref. dis. ... kand. psikh. nauk. Moskva, 2003. S. 126.

8. Зольникова И.В. Роль электроретинографии и топографии цветовой чувствительности в диагностике заболеваний макулярной области сетчатки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2002. С. 264.
Zol'nikova I.V. Rol' elektroretinografii i topografii cvetovoy chuvstvitel'nosti v diagnostike zabolevaniy makulyarnoy oblasti setchatki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2002. S. 264.

9. Шамшинова А.М., Шапиро В.М., Белозеров А.Е. Новый метод исследования контрастной чувствительности в клинике глазных болезней. Вестн. офтальмол. 1997. Т. 113. № 1. С. 22-25.
Shamshinova A.M., Shapiro V.M., Belozerov A.E. Noviy metod issledovaniya kontrastnoy chuvstvitel'nosti v klinike glaznykh bolezney. Vestn. oftal'mol. 1997. T. 113. № 1. S. 22-25.

10. Цвет и зрение (интервью с проф. Б.Е. Рабкиным) / Наука и жизнь. [Электронный ресурс] http://www.nkj.ru/archive/articles/24031/ Дата обращения 12.03.2015.
Cvet i zreniye (interv'yu s prof. B.E. Rabkinym) / Nauka i zhizn'. [Elektronniy resurs] http://www.nkj.ru/archive/articles/24031/ Data obrashcheniya 12.03.2015.

11. Шамшинова А.М. Электроретинография в офтальмологии.Медика. М. 2009. 304 с.
Shamshinova A.M. Elektroretinografiya v oftal'mologii. Medika. M. 2009. 304 s.

12. Ованесов К.Б. Значение ретино-эпифизарной системы для психофармакологического эффекта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2004. 215 с.
Ovanesov K.B. Znacheniye retino-epifizarnoy sistemy dlya psikhofarmakologicheskogo effekta: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2004. 215 s.

13. Эскина Э.Н., Шамшинова А.М., Белозеров А.Е. Контрастная чувствительность при различных аномалиях рефракции до и после фоторефракционной кератэктомии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001. Т. 2. № 2. С. 75-79.
Eskina E.N., Shamshinova A.M., Belozerov A.E. Kontrastnaya chuvstvitel'nost' pri razlichnykh anomaliyakh refrakcii do i posle fotorefrakcionnoy keratektomii. RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2001. T. 2. № 2. S. 75-79.

14. Патент на изобретение № 2514348 «Способ диагностики глазных заболеваний». Богатырева Е.С., Ковалевская М.А. 2013 г.
Patent na izobretenie № 2514348 «Sposob diagnostiki glaznykh zabolevaniy». Bogatyreva E.S., Kovalevskaya M.A. 2013 g.

15. Munsell, Albert H. A Grammar of Color: Arrangements of Strathmore Papers in a Variety of Printed Color Combinations According to The Munsell Color System. 1921.

ФАРМАЦИЯ

Код специальности ВАК: 14.04.00

УДК: 615.15:616.98-08-03

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ: ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАЛЬНАЯ ПРАКТИКА НАЗНАЧЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н.Б. Ростова[1], Э.С. Иванова[2], Н.А. Гудилина[1], О.В. Киселева[1],
[1]ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
[2]ГКУЗ Пермского края «Пермский краевой центр по борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»

Ростова Наталья Борисовна *– e-mail: N-Rostova@mail.ru*

В статье представлены результаты изучения схем лекарственной терапии в реальной клинической практике лечения ВИЧ-инфицированных пациентов и проведение сравнительного анализа полученных данных с международными и национальными рекомендациями в части антиретровирусной терапии. Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что назначения как в части выбранных групп, так и в части назначенных МНН ЛС, не всегда соответствуют лекарственной терапии, рекомендованной документам. Проведенное исследование предопределяет необходимость изучения мнения специалистов, работающих с ВИЧ-инфицированными пациентами, по вопросам выбора и назначения лекарственной терапии, а также разработки подходов к рациональному выбору, назначению и использованию антиретровирусных препаратов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные пациенты. Антиретровирусная терапия. Анализ схем лекарственной терапии ВИЧ-инфицированных.

The article presents the results of the study medication regimen in clinical practice, treatment of HIV-infected patients and a comparative analysis of the data obtained from international and national guidelines regarding antiretroviral therapy. The results of the study suggest that the part of the destination in the selected groups and in Part INN designated PM does not always correspond to the drug therapy, the recommended documents. The study determines the need to explore the views of professionals working with HIV-infected patients on the selection and appointment of drug therapy, and the development of approaches to rational choice, purpose and use of antiretroviral drugs.

Key words: HIV-infected patients. Antiretroviral therapy. Analysis of schemes of drug therapy of HIV-infected.

Проблема ВИЧ-инфекции является одной из глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, к концу 2013 года в мире насчитывалось 35 млн больных ВИЧ-инфекцией; к концу 2014 года 39 млн человек умерли от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией [1]. В РФ к концу 2014 года зарегистрировано 907 тыс. человек, страдающих ВИЧ-инфекцией, из которых умерло 148,7 тыс. человек [2].

В настоящее время медицина не располагает лекарственными препаратами (ЛП), которые позволяли бы полностью вылечить больных ВИЧ-инфекцией, но существуют группы антиретровирусных препаратов (АРВП), которые позволяют контролировать течение заболевания, увеличивать продолжительность и качество жизни больных, а также снизить вероятность передачи инфекции другим людям.

На сегодняшний день известно шесть групп АРВП: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибиторы протеазы (ИП), ингибиторы слияния (ИС), ингибиторы интегразы (ИИ), ингибиторы ко-рецепторов (ИК).

Для лечения ВИЧ-инфекции рекомендациями наднациональных организаций и национальных структур (как официальными органами, так и экспертными институтами) предусмотрено использование комплексного подхода к лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, так называемая высокоактивная антиретровирусная терапия, состоящая из нескольких МНН ЛС разных групп АРВП [3].

В каждом государстве придерживаются определенных официальных рекомендаций по применению АРВП у больных ВИЧ-инфекцией, среди которых наиболее используемые: рекомендации ВОЗ, Министерства здравоохранения и социальных служб США, Британской ассоциации по борьбе с ВИЧ, Европейского общества исследователей СПИД [4]. Экспертным сообществом в РФ разработаны и рекомендованы к использованию специалистами «Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией», 2014 [5]. В данных рекомендациях приведена информация о лечении больных ВИЧ-инфекцией, описаны АРВП и схемы антиретровирусной терапии (АРТ). Также приказом МЗ РФ утвержден стандарт первичной медико-санитарной помощи при ВИЧ-инфекции, которым определен перечень ЛП для медицинского применения, используемых при терапии ВИЧ-инфекции [6].

Схем АРТ достаточно много, так как используется более 20 МНН ЛС из шести классов, что и объясняет сложность выбора наиболее эффективной и безопасной схемы лечения, которая бы позволила проводить успешную АРТ. Рациональный выбор как схемы, так и входящих в нее МНН ЛС определяет эффективность и безопасность проводимой терапии.

Формирование подходов к рациональному выбору и назначению данных препаратов по критериям эффективности и безопасности невозможно без изучения подходов и принципов лечения ВИЧ-инфекции, описанных в литературе и регламентирующих документах, а также практики назначений АРВП.

В связи с вышесказанным, **целью настоящего исследования** явилось изучение схем лекарственной терапии в реальной клинической практике и проведение сравнительного анализа полученных данных с рекомендациями (ВОЗ, Национальными) в части АТР.

Материал и методы

В исследование было включено 599 медицинских карт больных ВИЧ-инфекцией, получающих медицинскую помощь в ГКУЗ «Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями». Критерием выбора карт для изучения явилось наличие двух схем лечения. С учетом данного критерия в дальнейшее исследование вошло 139 медицинских карт пациентов.

При изучении карт использовались следующие методы исследования: выкопировка данных из медицинских карт, их классификация, сравнительный анализ полученных результатов с рекомендациями ВОЗ и Национальными рекомендациями.

Результаты исследования

Анализ выбранных карт позволил установить, что в двух схемах лечения встречались МНН ЛС, входящие в пять групп из шести возможных, что составляет 83,33%. Исследуя Схему 1 и Схему 2 в назначениях пациентов, мы не обнаружили группу ИК. Всего в назначениях пациентов встретилось 15 МНН ЛС в Схеме 1 и 18 МНН ЛС в Схеме 2 из пяти групп (таблица 1).

Анализируя назначения АРВП в изучаемой выборке, нами отмечены наиболее часто назначаемые МНН ЛС. Из группы НИОТ таковыми являются: 3TC (ламивудин) (был назначен 87,05% пациентам), ZVD (зудовудин) и ABC (абакавир) (54,67% и 33,06% назначений соответственно), из группы ИП – RTV (ритонавир) (47,48%) и LPV (лопинавир) (33,09%), а из группы ННИОТ – EFV (эфавиренз), который был назначен 23,14% пациентам.

ТАБЛИЦА 1.
Количество МНН ЛС в изучаемых схемах

№	Группа	Количество МНН ЛС	
		Схема 1	Схема 2
1	НИОТ	6	6
2	ИП	5	8
3	ННИОТ	2	2
4	ИС	1	1
5	ИИ	1	1
Итого		**15**	**18**

ТАБЛИЦА 2.
Результаты анализа количества групп АРВП и пациентов, которым назначена данная комбинация в изучаемых схемах

№ п/п	Комбинации групп	Количество пациентов, которым назначена данная комбинация групп			
		Схема 1		Схема 2	
		Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
2 группы					
1	НИОТ+ИП	81	58,27	102	73,38
2	НИОТ+ННИОТ	44	31,65	24	17,26
Итого по 2-м комбинациям		**125**	**89,92**	**126**	**90,64**
3	НИОТ+ИИ	2	1,44	4	2,88
4	НИОТ+ИС	4	2,88	-	-
5	ННИОТ+ИП	1	0,72	-	-
Итого		132	94,96	130	93,52
1 группа					
6	НИОТ	5	3,60	3	2,16
7	ИП	-	-	3	2,16
8	ННИОТ	-	-	1	0,72
Итого		5	3,60	7	5,04
3 группы					
9	НИОТ+ННИОТ+ИП	2	1,4	1	0,72
10	НИОТ+ННИОТ+ИС	-	-	1	0,72
Итого		2	1,44	2	1,44
Всего медицинских карт		**139**	**100,00**	**139**	**100,00**

Исследование количества групп АРВП, входящих в комбинации, проведенное среди выбранных 139 карт, позволило получить данные, представленные в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, лекарственная терапия, состоящая из двух групп, является абсолютным лидером как в Схеме 1, так и в Схеме 2 по частоте назначения среди пациентов, участвующих в данном исследовании (94,96% и 93,52% соответственно). Реже встречаются схемы лечения, состоящие из одной группы и наиболее редко схемы, состоящие из трех группы (менее 1,5% как в Схеме 1, так и в Схеме 2).

В целом, изучение назначенных комбинаций МНН ЛС из двух групп показало, что в изучаемой выборке встретилось всего пять комбинаций из двух групп в Схеме 1 и лишь три комбинации в Схеме 2.

Наибольшей частотой назначения в изучаемых схемах характеризуются комбинации НИОТ+ИП и НИОТ+ННИОТ – на них приходится 125 назначений (89,92%) в Схеме 1 и 126 назначений (90,64%) в Схеме 2 (таблица 2). Комбинации ННИОТ+ИП и НИОТ+ИС в Схеме 2 не встречались.

ТАБЛИЦА 3.
Результаты анализа назначаемых комбинаций групп

№ п/п	Комбинации групп	Количество пациентов, которым назначена данная комбинация групп	
		Схема 1	Схема 2
2 группы			
ННИОТ+ИП			
1	2НИОТ+2ИП	17	15
2	2НИОТ+ИП	6	5
3	3НИОТ+2ИП	1	-
4	НИОТ+2ИП	-	1
ННИОТ+НИОТ			
5	2НИОТ+ННИОТ	12	9
НИОТ+ИИ			
6	2НИОТ+ИИ	2	2
НИОТ+ИС			
7	2НИОТ+ИС	4	-
ННИОТ+ИП			
8	ННИОТ+2ИП	1	-
1 группа			
НИОТ			
9	1НИОТ	-	1
10	2НИОТ	3	2
11	3НИОТ	2	-
ИП			
12	1ИП	-	1
13	2ИП	-	1
ННИОТ			
14	1ННИОТ	-	1
3 группы			
НИОТ+ННИОТ+ИП			
15	2НИОТ+ННИОТ+2ИП	2	1
НИОТ+ННИОТ+ИС			
16	2НИОТ+ННИОТ+ИС	-	1
Всего		**50**	**40**

ТАБЛИЦА 4.
Комбинации МНН ЛС, входящие в комбинацию групп 2НИОТ+2ИП в изучаемых схемах

№ п/п	Комбинация 2НИОТ+2ИП		Количество пациентов, которым назначена данная комбинация МНН ЛС			
			Схема 1		Схема 2	
	2НИОТ	2ИП	Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
1	3TC+ZDV	LPV/r	16	11,51	26	18,70
2	3TC+ABC	LPV/r	11	7,91	21	15,11
3	3TC+Ф-A3T	LPV/r	6	4,31	3	2,16
4	3TC+ZDV	ATV/r	5	3,60	7	5,03
5	3TC+d4T	LPV/r	4	2,88	2	1,44
6	3TC+ABC	ATV/r	3	2,16	7	5,03
7	ABC+ddI	LPV/r	3	2,16	-	-
8	3TC+ABC	DRV/r	3	2,16	9	6,47
9	ZDV+ddI	LPV/r	2	1,44	-	-
10	3TC+d4T	DRV/r	1	0,72	-	-
11	3TC+d4T	ATV/r	1	0,72	-	-
12	3TC+ZDV	FPV/r	1	0,72	2	1,44
13	3TC+ZDV	DRV/r	1	0,72	-	-
14	3TC+ddI	LPV/r	1	0,72	-	-
15	3TC+ABC	FPV/r	1	0,72	3	2,16
16	ZDV+Ф-A3T	ATV/r	1	0,72	-	-
17	ZDV+ABC	LPV/r	1	0,72	4	2,88
18	3TC+d4T	FPV/r	-	-	2	1,44
19	3TC+ddI	ATV/r	-	-	2	1,44
20	3TC+ZDV	SQV/r	-	-	1	0,72
21	3TC+ABC	DRV+NFV	-	-	1	0,72
22	ZDV+ABC	ATV/r	-	-	1	0,72
Итого из 139 медицинских карт			**61**	**43,89**	**91**	**65,46**

Примечание: *Ф-A3T – фосфазид, d4T – ставудин, ddI – дидаиозин, LPV/r – лопинавир, бустированный ритонавиром, ATV/r – азатанавир, бустированный ритонавиром, DRV/r – дарунавир, бустированный ритонавиром, FPV/r – фосампренавир, бустированный ритонавиром, SQV/r – саквинавир, бустированный ритонавиром, DRV – дарунавир, NFV – нелфинавир.*

Анализируя назначения АРВП, было выявлено, что в Схеме 1 встречалось 50 различных комбинаций МНН ЛС, а в Схеме 2 – 40 различных комбинаций МНН ЛС (таблица 3).

Как видно из таблицы 3, комбинация 2НИОТ+2ИП включает в себя 17 различных комбинаций МНН ЛС в Схеме 1 и 15 комбинаций МНН ЛС в Схеме 2.

Анализ назначений в разрезе МНН ЛС самой назначаемой комбинации групп (2НИОТ+2ИП) позволил получить данные, представленные в таблице 4.

Таким образом, наиболее назначаемыми комбинациями МНН ЛС из комбинации групп 2НИОТ+2ИП в изучаемых схемах являются две комбинации:

1. 3TC+ZDV+LPV/r (11,51% и 18,70% назначений соответственно в Схеме 1 и в Схеме 2);

2. 3TC+ABC+LPV/r (7,91% и 15,11% назначений соответственно в Схеме 1 и в Схеме 2).

Комбинация групп 2НИОТ+ННИОТ занимает второе место по частоте назначения (таблица 2) и включает в себя 12 различных комбинаций МНН ЛС в Схеме 1 и 9 комбинаций МНН ЛС в Схеме 2 (таблица 3).

Анализ назначений в разрезе МНН ЛС из комбинации 2НИОТ+ННИОТ позволил получить данные, представленные в таблице 5.

1. 3TC+ZDV+EFV (12,22% и 5,74% назначений соответственно в Схемах 1 и 2);

2. 3TC+ABC+EFV (3,60% и 2,88% назначений соответственно в Схемах 1 и 2);

3. 3TC+ZDV+NVP (5,75% назначений в Схеме 1);

4. 3TC+ABC+NVP (3,60% назначений в Схеме 2).

На следующем этапе нами проведено сравнение изученных назначений с группами АРВП, рекомендованных к выбору и назначению Национальными документами [2, 5] и рекомендациями ВОЗ [7, 8, 9]. Результаты данного сравнения в части рекомендованных комбинаций групп АРВП, представлены в таблице 6.

Таким образом, более 75% назначений в Схеме 1 и более 82% в Схеме 2 соответствуют рекомендациям ВОЗ и Национальным рекомендациям в части рекомендованных комбинаций групп АРВП.

Проведение сравнения фактических назначений и комбинаций МНН ЛС, рекомендованных ВОЗ, позволило получить результаты о том, что АРТ лишь у 31 пациента в Схеме 1 и у 19 пациентов в Схеме 2 соответствует рекомендациям ВОЗ о проведении АРТ первого ряда, которая является наиболее мощной и хорошо переносимой. Рекомендациям ВОЗ о проведении АРТ второго ряда в разрезе

МНН ЛС соответствуют назначения у 26 пациентов в Схеме 1 и у 36 пациентов в Схеме 2. В целом же назначения у 57 пациентов в Схеме 1 и 55 пациентов в Схеме 2 соответствуют рекомендациям ВОЗ о проведении АРТ в части рекомендованных МНН ЛС.

Проведенное сравнение фактических назначений и комбинаций МНН ЛС Национальных рекомендаций позволило получить результаты о том, что АРТ у 23 пациентов в Схеме 1 и у 43 пациентов в Схеме 2 соответствуют Национальным рекомендациям об использовании предпочтительных (приоритетных) схем в лечении ВИЧ-инфекции. Соответствие Национальным рекомендациям об использовании альтернативных схем в лечении ВИЧ-инфекции установлено у 13 пациентов в Схеме 1 и у двух пациентов в Схеме 2. В качестве предпочтительных и альтернативных используют схемы МНН ЛС с доказанной вирусологической эффективностью, относительной безопасностью и хорошей переносимостью. Применение приемлемых схем, которые являются схемами резерва, при изучении данных медицинских карт обнаружено не было. В целом же АРТ по МНН ЛС соответствуют Национальным рекомендациям лишь у 36 пациентов в Схеме 1 и у 45 пациентов в Схеме 2.

Таким образом, можно сделать вывод о соответствии назначений АРТ рекомендациям ВОЗ и Национальным рекомендациям (таблица 7).

Как видно из таблицы 7, больше половины назначаемых комбинации МНН ЛС (58,99% в Схеме 1 и 60,43% в Схеме 2) не соответствует рекомендациям ВОЗ и 71,10% назначений в Схеме 1 и 67,63% в Схеме 2 не соответствует Национальным рекомендациям, касающимся назначений комбинаций МНН ЛС.

Также было отмечено количество комбинаций МНН ЛС, которые являются рекомендованными для лекарственной терапии ВИЧ-инфекции, но в реальной практике не используются (таблица 8).

ТАБЛИЦА 5.
Комбинации МНН ЛС, входящие в комбинацию групп 2НИОТ+ННИОТ в изучаемых схемах

№ п/п	Комбинации 2НИОТ+ННИОТ		Количество пациентов, которым назначена данная комбинация МНН ЛС			
			Схема 1		Схема 2	
	2НИОТ	ННИОТ	Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
1	3TC+ZDV	EFV	17	12,22	8	5,74
2	3TC+ZDV	NVP	8	5,75	2	1,44
3	3TC+ABC	EFV	5	3,60	4	2,88
4	3TC+Ф-A3T	EFV	2	1,44	1	0,72
5	3TC+d4T	EFV	2	1,44	1	0,72
6	3TC+ddI	EFV	2	1,44	-	-
7	3TC+ddI	NVP	2	1,44	1	0,72
8	ZDV+ddI	EFV	2	1,44	-	-
9	d4T+ddI	EFV	1	0,72	1	0,72
10	3TC+ABC	NVP	1	0,72	5	3,60
11	ZDV+ABC	NVP	1	0,72	-	-
12	ABC+ddI	EFV	1	0,72	-	-
13	ZDV+ABC	EFV	-	-	1	0,72
Итого из 139 медицинских карт			**44**	**31,65**	**24**	**17,26**

Примечание: *NVP – невирапин.*

Как видно из таблицы 8, более 75% рекомендованных комбинаций ВОЗ и более 86% комбинаций, включенных в Национальные рекомендации, не встречались в изученных назначениях.

Выводы

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что АРТ в реальной клинической практике не всегда соответствуют рекомендованным назначениям (как в части выбранных групп, так и в части МНН ЛС), что, возможно, связано с рядом причин (отсутствие фактического наличия необходимых АРВП в медицинской организации, организационные проблемы при формировании заявки и организации закупки, неинформированность специалистов в части современных рекомендаций и другие причины). Проведенное исследование предопределяет необходимость

ТАБЛИЦА 6.
Результаты анализа назначений комбинаций групп АРВП, сделанных в рамках рекомендаций ВОЗ и Национальных рекомендаций

№ п/п	Комбинации групп	Количество пациентов, которым назначена данная комбинация групп			
		Схема 1		Схема 2	
		Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
Рекомендации ВОЗ					
1	2НИОТ+ИП/r	61	43,89	91	65,46
2	2НИОТ+ННИОТ	44	31,65	24	17,26
Итого		**105**	**75,54**	**115**	**82,75**
Национальные рекомендации					
3	2НИОТ+ИП/r	61	43,89	91	65,46
4	2НИОТ+ННИОТ	44	31,65	24	17,26
5	2НИОТ+ИИ	2	1,44	-	-
Итого		**107**	**76,98**	**115**	**82,75**
Всего медицинских карт		**139**	**100,0**	**139**	**100,0**

Примечание: *ИП/r – ИП, бустированный ритонавиром.*

ТАБЛИЦА 7.
Результаты соответствия назначений МНН ЛС рекомендациям ВОЗ и Национальным рекомендациям

№ п/п	Соответствие рекомендациям	Рекомендации ВОЗ				Национальные рекомендации			
		Количество пациентов							
		Схема 1		Схема 2		Схема 1		Схема 2	
		Абс. пок.	%	Абс. пок.	%	Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
1	Соответствуют	57	41,0	55	39,6	36	28,9	45	32,4
2	Не соответствуют	82	58,9	84	60,4	103	71,1	94	67,6
Всего медицинских карт		**139**	**100,0**	**139**	**100,0**	**139**	**100,0**	**139**	**100,0**

ТАБЛИЦА 8.
Результаты анализа рекомендованных, но неназначенных комбинаций МНН ЛС

№ п/п	Схемы	Количество неназначенных комбинаций МНН ЛС			
		Рекомендации ВОЗ		Национальные рекомендации	
		Абс. пок.	%	Абс. пок.	%
1	Схема 1	25	75,76	46	88,46
2	Схема 2	25	75,76	45	86,53
Всего рекомендованных схем		**33**	**100,00**	**52**	**100,00**

как изучения мнения специалистов, работающих с данными пациентами по вопросам и подходам к рациональному выбору и назначению АРВП, так и формирования предложений о создании перечня АРВП для закупок и использования их для данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://www.who.int/ru (Дата обращения: 15.02.2015).

Vsemirnaya organizaciya zdravookhraneniya [Elekronniy resurs]: Rezhim dostupa: http://www.who.int/ru (Data obrascheniya: 15.02.2015).

2. Справка «ВИЧ-инфекция в РФ» на 31.12.2014 [Электронный ресурс]: Режим доступа: http://hivrussia.ru/files/spravkaHIV2014.pdf (Дата обращения: 28.08.2015).

Spravka «Vich-infekciya v RF» na 31.12.2014 [Elektronniy resurs]: Rezhim dostupa: http://hivrussia.ru/files/spravkaHIV2014.pdf (Data obrascheniya: 28.08.2015).

3. Хандажинская А.Л., Широкова Е.А. 5'-Фосфонаты AZT: достижения и перспективы в лечении и профилактике ВИЧ-инфекции. ACTANATURAE (русскоязычная версия). 2013. Т. 5. № 3. С. 57-65.

Handazhinskaya A.L., Shirokova E.A. 5`-Fosfonaty AZT: dostizheniya i persrektivy v lechenii i profilaktike VICH-infekcii. ACTANATURAE (russkoyazychnaya versiya) . 2013. T. 5. № 3. S. 57-65.

4. Чернявская О.А., Иоанниди Е.А., Макарова И.В. и др. Лечение ВИЧ-инфекции. Лекарственный вестник. 2010. № 6 (38). С. 3-9.

Chernyavskaya O.A., Ioannidi E.A., MakarovaI.V. i dr. Lechenie Vich-infekcii. Lekarstvenniy vestnik. 2010. № 6 (38). S. 3-9.

5. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2014. № 6. 43 с.

Pokrovskiy V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. i dr. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bolnykh Vich-infekciey. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual`nye voprosy. 2014. № 6. 43 s.

6. Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией): Приказ МЗ РФ от 24.12.2012. № 1511.

Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi pri bolezni, vyzvannoy virusom immunodeficita cheloveka (VICH-infekcii): Prikaz MZ RF ot 24.12.2012. № 1511.

7. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ. 2007. 552 с.

Lechenie i pomosch pri VICH/SPIDe. Klinicheskie protokoly dlya Evropeyskogo regiona VOZ. 2007. 552 s.

8. Сводное руководство по ВИЧ-инфекции в ключевых группах населения: профилактика, диагностика, лечение и уход. ВОЗ. 2014. 164 с.

Svodnoe rukovodstvo po VICH-infekcii v klyuchevykh gruppakh naseleniya: profilakrika, diagnostika, lechenie i ukhod. VOZ. 2014. 164 s.

9. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции. Краткий обзор основных особенностей и рекомендаций. ВОЗ. 2013. 16 с.

Svodnoe rukovodstvo po ispol`zovaniyu antiretrovirusnyh preparatov dlya lecheniya i profilaktiki VICH-infekcii. Kratkiy obzor osnovnykh osobennostey i rekomendaciy. VOZ. 2013. 16 s.

УДК: 615.45:616.314-08

СОЗДАНИЕ РАЦИОНАЛЬНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРИЕСА ДЕНТИНА

А.Л. Голованенко[1], Е.С. Березина[1], И.В. Алексеева[1], Г.А. Павлова[2], Р.Г. Першина[2],
[1]ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
[2]ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. Е.А. Вагнера»

Голованенко Анна Леонидовна *– e-mail: annagolovanenko@yandex.ru*

Широкое распространение кариеса определяет не только его клиническое, но и социальное значение. Разработан реминерализующий гель для лечения среднего и глубокого кариеса, в котором одновременно содержатся основные минерализующие ионы кальция, фосфора и фтора. Благодаря структурированным водным пространствам в геле обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия Ca^{2+} , HPO_4^{2-} и F^-, что позволяет сохранить компоненты в свободном активном состоянии и тем самым обеспечить существенное повышение их проникновения в дентин; моделирование осуществляется по кальциевофосфорному коэффициенту дентина 2:1. Использование геля для реминерализации дентина на первом этапе лечения глубокого кариеса позволяет пломбировать кариозные полости без лечебной подкладки, поэтому данный способ может найти широкое применение в стоматологии.

Ключевые слова: кариес дентина, реминерализующий гель, кальций, фосфор, фтор.

The wide distribution of caries determines not only its clinical, but also its social value. Remineralizing gel was produced for the treatment of medium and deep caries, it contains basic mineralizing ions - calcium, phosphorus and fluorine at the same time. The gel has a structured water space, it provides a protective effect on the interaction of Ca^{2+}, HPO_4^{2-} and F^-. This allows you to retain components in a free active state and to provide a substantial increase in their penetration into the dentin. The simulation is carried out on the ratio of phosphorus to calcium of dentin 2:1. Gel usage in case of dentin remineralization on the first stage of deep caries treatment allows us to fill cavities without lining treatment, therefore, this gel may find wide application in dentistry.

Key words: caries dentin, remineralizing gel, calcium, phosphorus, fluorine.
of drug therapy of HIV-infected.

Введение

Кариес зубов в настоящее время является наиболее распространенным заболеванием человечества. Имеются многочисленные данные ВОЗ о том, что в экономически развитых странах пораженность кариесом населения достигает 95–98% и проявляет тенденцию к росту, особенно в районах интенсивной урбанизации [1].

Широкое распространение данного заболевания определяет не только его клиническое, но и социальное значение. Кариес – это сложный, медленно развивающийся инфекционный процесс, разрушающий твердые ткани зуба. Начальной стадией кариозного процесса является деминерализация. При своевременном насыщении дентина минеральными компонентами можно добиться полного его восстановления и повысить резистентность зубов к кариесу [2].

Поэтому проблема поиска новых путей лечения кариеса и разработка более эффективных реминерализующих средств остается актуальной.

Целью настоящего исследования явилась разработка рациональной лекарственной формы для лечения кариеса дентина.

Материал и методы

Все лекарственные препараты: кальция хлорид (ФС 42-2567-94), калия фосфат двузамещенный (ФС 42-4297-79), натрия фторид (ГОСТ 4463-76) – фармакопейного качества; гелеобразователь – метилцеллюлоза (ТУ 2231-107-05742755-96м); пластификатор – глицерин (ФС 42-2202-99); вода очищенная (ФС 42-0324-09).

Разработка новых лекарственных форм требует простых, селективных, высокоточных и объективных методов исследования лекарственных средств, позволяющих осуществлять стандартизацию их как в момент получения, так и в процессе хранения. В работе использованы химические и физико-химические методы анализа, модифицированные с учетом специфики лекарственной формы.

Результаты и их обсуждение

Для успешного лечения глубоких кариозных полостей требуется не только медикаментозное лечение пульпы, но и активная реминерализирующая терапия дентина. В результате многочисленных исследований, проведенных отечественными и зарубежными специалистами, выяснено, что ведущая роль в реминерализирующей терапии глубокого кариеса принадлежит препаратам кальция и фосфора [2].

При глубоком кариесе имеются значительные изменения дентина. Данные о характере патологических изменений в пульпе и в твердых тканях зуба позволяют считать дентин дна кариозной полости раневой поверхностью и свидетельствуют о необходимости медикаментозного лечения. На сегодняшний день главная роль в медикаментозном лечении глубокого кариеса принадлежит лечебным подкладкам, обеспечивающим продолжительное воздействие на дентин и пульпу, которую наносят обязательно в теплом виде и только на дно кариозной полости, толщиной не более 0,2–0,3 мм. Лечебные подкладки наносят на дно кариозной полости после ряда специальных манипуляций и закрывают пломбировочным материалом [2].

Известен способ лечения кариеса дентина, когда в качестве лечебного средства используют препараты, содержащие кальция гидрооксид, такие как «Кальцевит» («Владмива», Россия), «Кальципульпа» («Септодонт», Франция) и др. Препараты кальция гидрооксида имеют выраженное бактерицидное действие за счет высокого значения pH=11-12.5 и обеспечивают образование вторичного дентина. Установлено, что под действием кальция гидрооксида в дентине происходит избыточное отложение заместительного дентина, возможно возникновение облитерации пульпы, воспаление и гибель пульпы при прямом покрытии за счет раздражающего действия кальция гидрооксида. Препараты, содержащие кальция гидрооксид, нельзя использовать в качестве материала для прокладки, т. к. они разрушаются дентинной жидкостью, что приводит к нарушению герметизма реставрации [3, 4, 5].

Для лечения среднего и глубокого кариеса зубов разработан гель на основе агар-агара, содержащий кальция хлорид, калия фосфат двузамещенный, натрия фторид при определенных соотношениях компонентов, способный осуществить повышение и ускорение минерализации дентина. Недостатком данного геля является низкая эффективность из-за отсутствия антибактериального эффекта препарата [6].

Для реминерализации дентина также используются аппликации растворами: 10% раствором кальция глюконата, 4% раствором натрия фторида, 20–70% водным раствором диметилсульфоксида [7].

Хороший исход лечения получен от использования паст: 1,5% прополисной, 2% этония, 0,1% декаминовой. Применение паст с ферментами и мукополисахаридами ограничено из-за малой доступности чистых ферментов, их дороговизны и быстрой инактивации в физиологических условиях, а также наличия иммуногенных свойств. Большинство паст, применяемых при лечении глубоких кариозных полостей, ухудшают условия пломбирования. В состав таких паст в основном вводят те же вещества, которые применяют для орошения кариозной полости [7].

В результате комплекса проведенных научно-экспериментальных исследований на кафедре фармацевтической технологии Пермской государственной фармацевтической академии совместно с кафедрой стоматологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Пермского государственного медицинского университета им. Е.А. Вагнера предложен медикаментозный способ лечения среднего и глубокого кариеса реминерализующим гелем [8].

Разработанный гель обладает следующими преимуществами: пролонгирует действие лекарственных средств; имеет простую технологию; комфортен в применении, т. к. совмещает в себе свойства твердого тела и жидкости; благодаря образованию водных внутренних структур позволяет включать в состав химически несовместимые вещества; эффективен при аппликациях, т. к. твердое тело способно задерживаться на твердых тканях зубах, обладает антимикробным действием [9, 10, 11].

В геле одновременно содержатся основные реминерализующие ионы кальция, фосфора и фтора. Благодаря структурированным водным пространствам в геле обеспечивается защитный эффект относительно взаимодействия Ca^{2+}, HPO_4^{2-} и F^-, что позволяет сохранить минерализующие компоненты в свободном активном состоянии и тем самым

обеспечить существенное повышение их проникновения в дентин; моделирование осуществляется по кальциево-фосфорному коэффициенту дентина 2:1. Использование геля для реминерализации дентина на первом этапе лечения глубокого кариеса позволяет пломбировать кариозные полости без лечебной подкладки, поэтому данный способ может найти широкое применение в стоматологии [12, 13].

Минерализующими свойствами обладает ион кальция, способный восполнять утраченные ионы кальция гидроксиапатита дентина [7].

Добавление фосфатов в гели в виде калия фосфата двузамещенного приводит к насыщению дентина фосфором. Калий предотвращает возникновение и передачу болевого раздражения [7].

Фторид-ион введен в гель в виде натриевой соли. Натрия фторид легко диссоциирует с выделением активного ионизированного фтора (ион F - 0,13 нм), который регулирует процесс поглощения кальция и фосфора твердыми тканями зуба и увеличивает скорость реминерализации [7].

Для подавления кариесогенной микрофлоры в кариозной полости в состав геля для реминерализации дентина введен антисептик бензалкония хлорид, эффективный в отношении грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, оказывающий фунгицидное действие на грибы [4].

Для успеха лечения важное значение имеет выбор основы. В результате ранее проведенных исследований в качестве основ изучены водорастворимые производные целлюлозы, характеризующиеся биоинертностью, высокой чистотой и доступностью. В результате анализа литературных данных, а также по рекомендации стоматологов исследованы полимерные композиции в концентрации от 3 до 6%. В качестве основы выбрана метилцеллюлоза, характеризующаяся биоинертностью, высокой чистотой и доступностью [9].

Создание оптимальной пластичности и адгезивности, которые необходимы при применении гелей, обеспечивает пластификатор глицерин. Кроме того, пластификаторы способствуют повышению осмотической активности гелей, предотвращают их ускоренное высыхание [9].

Доброкачественность и терапевтическая эффективность лекарственной формы во многом зависят от рационально выбранной технологии и способа введения ЛС в основу. Поэтому при разработке технологии геля главным образом ориентировались на структурно-химические свойства полимера и вводимых компонентов. В результате проведенных исследований определен порядок введения компонентов в гель, температурный режим и время гомогенизации [9].

Стандартизация геля проведена по показателям подлинности и количественного содержания основных действующих веществ, технологическим параметрам и микробиологической чистоте [9].

Разработанный гель может быть рекомендован к использованию для восстановления уровня минерального обмена и стимуляции репаративных процессов в тканях зуба за счет диффузии кальция в дентинные канальцы, а также для накопления ионов кальция и фосфора и включения их в минеральную структуру околопульпарного дентина, а также для сокращения сроков реминерализации дентина, повышения эффективности лечения кариеса зубов за счет дополнительного введения в состав антибактериального препарата бензалкония хлорида.

Выводы

1. В результате проведенных научно-экспериментальных исследований разработаны оптимальный состав и технология геля для лечения среднего и глубокого кариеса.

2. Установлены нормы качества геля по показателям подлинности, количественного содержания основных действующих веществ, значению pH и микробиологической чистоте. Установленные показатели свидетельствуют об удовлетворительном качестве исследуемого геля и могут являться критериями оценки его доброкачественности при постадийном контроле в процессе производства и контроле качества конечного продукта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Логинова Н.К., Колесник А.Г., Бартенев В.С. Физиология эмали и дентина. Стоматология. 2006. № 4. С. 60-68.

Loginova N.K., Kolesnik A.G., Bartenev V.S. Fiziologiya emali i dentina. Stomatologiya. 2006. № 4. S. 60-68.

2. Павлова Г.А. Сравнительная оценка методов лечения глубокого кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.А. Павлова. Пермь, 1989. 23 с.

Pavlova G.A. Sravnitel'naya ocenka metodov lecheniya glubokogo kariesa: avtoref. dis. … kand. med. nauk / G.A. Pavlova. Perm', 1989. 23 s.

3. Дмитриева Л.А., Ардабацкая Г.А., Ульянова Т.В., Волчкова Л.В. и соавт. Применение альгипора для лечения пульпита. Стоматология. 1986. № 5. С. 28-29.

Dmitrieva L.A., Ardabackaya G.A., Ul'yanova T.V., Volchkova L.V. i soavt. Primenenie al'gipora dlya lecheniya pul'pita. Stomatologiya. 1986. № 5. S. 28-29.

4. Петрикас А.Ж. Оперативная и восстановительная дентистрия. Тверь. 1994. 285 с.

Petrikas A.Zh. Operativnaya i vosstanovitel'naya dentistriya. Tver'. 1994. 285 s.

5. Хельвиг Э., Климек Й., Аттин Т. Терапевтическая стоматология / под ред. проф. А.М. Политун, проф. Н.И. Смоляр; пер. с нем. Львов: ГалДент, 1999. 409 с.

Khel'vig JE., Klimek J., Attin T. Terapevticheskaya stomatologiya / pod red. prof. A.M. Politun, prof. N.I. Smolyar; per. s nem. L'vov: GalDent, 1999. 409 s.

6. Авторское свидетельство СССР № 1683747 от 15.06.1991 г. «Состав для лечения кариеса зубов» - Леонтьев В.К., Павлова Г.А. Сравнительная оценка методов лечения глубокого кариеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Павлова Г.А. 1989. 18 с.

Avtorskoe svidetel'stvo SSSR № 1683747 ot 15.06.1991 g. «Sostav dlya lecheniya kariesa zubov» - Leont'ev V.K., Pavlova G.A. Sravnitel'naya ocenka metodov lecheniya glubokogo kariesa: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Pavlova G.A. 1989. 18 s.

7. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М. 1991.

Borovskiy E.V., Leont'ev V.K. Biologiya polosti rta. M. 1991.

8. Патент РФ № 2560680/17.06.2014.

Patent RF № 2560680/17.06.2014.

9. Голованенко А.Л., Кириллова Р.В., Одегова Т.Ф. и др. Стандартизация геля для лечения глубокого кариеса. Хим. фарм. журн. 2006. № 4. С. 54-56.

Golovanenko A.L., Kirillova R.V., Odegova T.F. i dr. Standartizaciya gelya dlya lecheniya glubokogo kariesa. Him. farm. zhurn. 2006. № 4. S. 54-56.

10. Голованенко А.Л., Третьякова Е.В. Рациональное использование реминерализующих лекарственных средств для лечения кариеса эмали и дентина // Актуальные проблемы медицины и фармации: Мат. III Всерос. науч. практ. конф. с межд. уч., посвящ. памяти И.А. Андреева. Ученые записки Орловского государственного университета. Орел. 2014. № 7 (63). С. 35-36.

Golovanenko A.L., Tret'yakova E.V. Racional'noe ispol'zovanie remineralizuyuschikh lekarstvennykh sredstv dlya lecheniya kariesa emali i dentina // Aktual'nye problemy mediciny i farmacii: Mat. III Vseros. nauch. prakt. konf. s mezhd. uch., posvyasch. pamyati I.A. Andreeva. Uchenye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta. Orel. 2014. № 7 (63), S. 35-36.

11. Рюмина Т.Е., Голованенко А.Л. Изучение влияния наиболее значимых биофармацевтических факторов на высвобождение ЛС из геля для реминерализации дентина. Фундаментальные исследования. 2013. № 6. Ч. 1. С. 116-119.

Ryumina T.E., Golovanenko A.L. Izuchenie vliyaniya naibolee znachimykh biofarmacevticheskikh faktorov na vysvobozhdenie LS iz gelya dlya remineralizacii dentina. Fundamental'nye issledovaniya. 2013. № 6. Ch. 1. S. 116-119.

12. Леонова Л.Е., Павлова Г.А., Першина Р.Г. и др. Использование новой композиции реминерализующего геля при лечении кариеса дентина // Использование достижений науки в Пермском здравоохранении: мат. регион. конф. Медицина и здоровье. Пермь. 2014. С. 64-69.

Leonova L.E., Pavlova G.A., Pershina R.G. i dr. Ispol'zovanie novoy kompozicii remineralizuyuschego gelya pri lechenii kariesa dentina // Ispol'zovanie dostizheniy nauki v Permskom zdravookhranenii: mat. region. konf. Medicina i zdorov'e. Perm'. 2014. S. 64-69.

13. Леонова Л.Е., Павлова Г.А., Першина Р.Г. и др. Комплексная оценка состава и свойств реминерализующего геля при лечении кариеса дентина // Стоматология Большого Урала: мат. III всерос. рабоч. совещания по проблемам фундаментальной стоматологии. Екатеринбург. 2015. С. 46-48.

Leonova L.E., Pavlova G.A., Pershina R.G. i dr. Kompleksnaya ocenka sostava i svoystv remineralizuyuschego gelya pri lechenii kariesa dentina // Stomatologiya Bol'shogo Urala: mat. III vseros. raboch. soveschaniya po problemam fundamental'noy stomatologii. Ekaterinburg. 2015. S. 46-48.

УДК: 615.453.21:616-001-08

ПОРОШОК НИТРОФУРАЛА И ЦИТОХРОМА *С* КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК МОНООКСИДА АЗОТА НА РАНЕ

В.М. Коробко[1], А.К. Мартусевич[2], С.П. Перетягин[2], Н.Б. Мельникова[1],
[1]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]Отделение экспериментальной медицины ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», г. Н. Новгород

Мельникова Нина Борисовна *– e-mail: melnikovanb@gmail.com*

Методом электронной спектроскопии исследовано взаимодействие антибактериальных нитросодержащих лекарственных веществ и цитохрома с (cyt c^{3+}) в присутствии избытка аскорбиновой кислоты или натрия аскорбата в растворе. Показано образование комплексов цитохрома с (cyt c^{2+}) с нитропрепаратами, аналогично нитрозильным комплексам монооксида азота с цитохромом с. Обоснованы и разработаны фармацевтические композиции на основе нитросодержащих препаратов и цитохрома с для лечения ожоговых ран. Эффективность вазодилатирующего и регенерирующего действий подтверждена в эксперименте на крысах.

Ключевые слова: монооксид азота, цитохром с, нитропрепараты, лечение ожогов на крысах, порошок.

The interaction of antibacterial nitromedicines with cytochrome c in the presence of excesses of ascorbic acid or of sodium ascorbate in the solution has been studied by UV-Vis method. The formation of cytochrome c complexes with nitromedicines similar nitrosyl complexes of cytochrome c with nitric oxide was shown. The pharmaceutical composition on the base nitromedicine and cytochrome c has been formulated and developed for treatment of burn wounds. The effectiveness of vasodilatation and regeneration activities was suggested in the experiments by rats.

Key words: nitric oxide, cytochrome c, nitromedicine, treatment burn on rats, powder.

Введение

В настоящее время большое внимание привлекают медицинские технологии лечения онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний и раневых процессов, использующие монооксид азота либо в газообразном состоянии, либо получаемого из сложных комплексов азот- и серосодержащих соединений в присутствии ионов железа [1, 2].

Монооксид азота является одним из важнейших регуляторов процессов in vivo, таких как эндотелиальная релаксация, передача нервных сигналов, транскрипция и трансляция генов [3], улучшение микроциркуляции крови, агрегации тромбоцитов. Монооксид азота оказывает опосредованное благоприятное действие на раневой и воспалительный процессы, усиливая секрецию цитокинов, индуцируя фагоцитоз бактерий и некротического детрита нейтрофилами и макрофагами [4–6]. Он может взаимодействовать во внутриклеточной жидкости с различными веществами – тиолами, ионами металлов, сахарами, гемами протеинов, образуя различные типы нитрозильных комплексов, среди которых наиболее важными являются железо-нитрозильные комплексы [7].

Известны многочисленные примеры создания «депо» монооксида азота из нитрозильных железосодержащих комплексов, лигандами которых являлись, например, диэтилдитиокарбаматный и тиолатный, с улучшенными фармакологическими свойствами по сравнению с монооксидом азота [1, 2]. Большой вклад в разработку новых доноров монооксида азота в виде нитрозильных комплексов железа с функциональными серосодержащими лигандами, многие из которых являются лекарственными веществами (ЛВ), внесли работы русских ученых С.М. Алдошина, Н.А. Саниной и др. [7, 8].

Для создания новых ЛВ как депо монооксида азота особо важны нитрозильные комплексы цитохрома с, образующиеся в организме человека [9, 10]. Цитохром с обладает антиоксидантными и антигипоксантными свойствами, что обусловлено

РИС. 1.
Восстановление 5-нитрофуранов с использованием системы калия ферроцианид – аскорбиновая кислота.

его уникальными биокаталитическими функциями: переносчика электронов при фотосинтезе, дыхании, окислительного фосфорилирования и других окислительно-восстановительных процессов [11]. Следует ожидать расширение фармакологического спектра действия ЛВ и цитохрома с за счет способности железопорфиринового гема металлопротеина к комплексообразованию с монооксидом азота, генерированного из ЛВ, и, соответственно, ингибирование апоптоза.

Ранее на примере препаратов нитрофуранового ряда [12] было доказано, что фурановый цикл может раскрываться под действием нуклеофильных реагентов, а также возможна в восстановительных условиях дезароматизация производных нитрофурана, которая приводит к образованию соединений, генерирующих монооксид азота.

Восстановление лекарственных препаратов нитрофуранового ряда, таких как 5-нитрофурал, фурагин, фуразолидон, было изучено с использованием системы калия ферроцианид – аскорбиновая кислота [13]. Радикалы, образующиеся в результате восстановления 5-нитрофуранов, способны претерпевать нитро→нитроэфирную перегруппировку, которая в конечном итоге приводит к генерации NO (рис. 1).

Целью настоящей работы является разработка противоожоговых фармацевтических композиций на основе антибактериальных нитропрепаратов, эффективных в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, способных генерировать монооксид азота или образовывать нитрозильные комплексы с цитохромом с.

В работе решались следующие задачи:

1) исследование образования комплексов цитохрома с с газообразным монооксидом азота и нитросодержащими препаратами;

2) разработка и обоснование оптимального состава и лекарственной формы новых фармацевтических композиций для лечения ожоговых ран;

3) доказательство повышения микроциркуляции фармацевтической композиции в виде порошка при лечении ожоговой раны на крысах.

В качестве объектов исследования были использованы ЛВ:

5-нитрофурал

метронидазол

5-нитроксолин

Экспериментальная часть

Реактивы

В работе использовали следующие материалы и реактивы: цитохром с (из сердца лошади) (≥95%, lot STBB7839V, «Fluka» (USA) «Sigma-Aldrich»), нитрофурал (≥97%, Product Number: 59870, «Aldrich» (USA) «Sigma-Aldrich»), натрия аскорбат (≥99%, lot BCBJ1585V, «Fluka» (USA) «Sigma-Aldrich»), оксид цинка (ГОСТ 10262-73), крахмал (≥95%, Product Number: 9005-25-8, «Fluka» (USA) «Sigma-Aldrich»), воду очищенную, полученную на установке «Elix-3» фирмы «MILLIPORE», удельное сопротивление менее 0,2 μСм.

Газообразный NO получали по методике [14].

Получение порошков. Нитропрепараты для приготовления порошка подвергались предварительному кондиционированию путем обработки препаратов этанольным раствором аскорбилпальмитата (на 1 г субстанции несколько капель насыщенного раствора аскорбилпальмитата) с последующим удалением растворителя. Порошок получали растиранием в ступке всех ингредиентов.

Технологические характеристики порошков (сыпучесть и насыпная плотность) оценивали в соответствии с ГФ 12 ч.2 [15].

Электронные спектры поглощения водных растворов (нитропрепаратов, цитохрома с и их смесей) получали на приборе «Bioline Specord S - 100» (Analytik Jena), толщина кварцевой кюветы 10 мм.

Медико-биологические исследования. Эксперимент был выполнен в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ (А.Н. Миронов, 2012) на 20 крысах-самцах линии Вистар массой (M±s) 200±2,6 г. Сформированы две группы животных, которым под наркозом был нанесен контактный термический ожог (площадь – 20% поверхности тела) [16]. После моделирования термической травмы животным основной группы (n=10) в течение 10 дней на раневую поверхность наносили комбинированную фармацевтическую композицию: водный гель крахмала + порошок (0,5% 5-нитрофурал, 0,05% цитохром с, 0,1% натрия аскорбат, 0,1% цинка оксид). Животных контрольной группы (n=10) лечили с применением нитрофуралсодержащей мази.

Состояние микроциркуляторного русла оценивали в месте воздействия сразу же по его завершении методом лазерной допплеровской флуометрии с помощью аппарата ЛАКК-02. Изучали интенсивность микроциркуляции по показателю микроциркуляции в перфузионных единицах [17–19].

Статистическую обработку проводили по программе Statistica 7.0 ($p<0.05$).

Результаты и их обсуждение

Изучение водной реакционной смеси с нитропрепаратами, генерирующие NO-содержащие комплексы.

Рисунок 2а показывает изменение в электронном спектре водного раствора цитохрома с (cyt c) при добавлении газообразного NO в течение 15 минут: наблюдается сдвиг γ-полосы от 410 к 415 нм, характеризующей восстановленную форму cyt c. Кроме этого, появляется новая интенсивная полоса при 358 нм и две слабые полосы при 520 нм (β) и 550 нм (α), характерные для cyt c^{2+}. Ранее нами показано, что восстановленная форма cyt c^{2+} появляется также при воздействии аскорбиновой кислоты или натрия аскорбата (NaAsc) – наличие γ- (415 нм) полосы, слабых полос α- (550 нм), β- (520 нм), однако полоса в области 358 нм отсутствует [20].

РИС. 2.
Электронные спектры 2,4·10^{-6} М растворов cyt c и его реакционных смесей с монооксидом азота (рис. 2а) и с 5-нитрофуралом (5-NO$_2$F) в присутствии натрия аскорбата (рис. 2б): 1 – водный раствор cyt c; 2 – cyt c + N0 газ; 3 – смесь cyt c, 5-NO$_2$F и Na-Asc; 4 – 1,5 М раствор 5-NO$_2$F; 5 – 5·10^{-5} М раствор Na-Asc. Врезка на рис. 1а показывает α- и β- полосы восстановленной формы cyt c. Врезка на рис. 1б показывает зависимость изменения оптической плотности при λ=415 нм от концентрации 5-NO$_2$F в реакционной смеси cyt c, 5-NO$_2$F и Na-Asc.

РИС. 3.
Электронные спектры восстановленной формы 1,05·10^{-5} М раствора цитохрома с (cyt c^{3+} + NaAsc) – кривая 1, и реакционной смеси cyt c^{2+}, содержащей 1,8·10^{-5} М раствор метронидазола, – кривая 2.

В работе [21] по изучению пероксидазной активности cyt c наблюдались такие же спектральные эффекты, как при взаимодействии cyt c с нитритом при pH 3. Под действием нитрита при этих pH, как полагают авторы, происходит образование комплекса геминовое железо – монооксид азота, приводящего к уменьшению пероксидазной активности cyt c. Аналогичные спектральные изменения были описаны Orii и Shimada (1978), а также Butt и Keilin (1962).

Подобные изменения в структуре гема cyt c были показаны с помощью спектров поглощения в УФ и видимой области в альтернативной системе, содержащей смесь cyt c, нитрита натрия и аскорбата натрия в кислой среде, способной к генерации оксида азота [20].

В сложной изучаемой реакционной смеси возможны не только изменения гема cyt c^{3+} до cyt c^{2+}, но и образование различных нитрозильных комплексов cyt c с монооксидом азота, нитрит (NO_2^-), нитрозо- (NO^-) или нитроксил (NO^+) ионами [3].

Взаимодействие cyt c с системой нитрит-аскорбат в кислой среде, вероятно, приведет к двум типам комплексов NO – cyt c^{2+} и нитрозильный cyt c^{2+}-NO$^+$, но NO-cyt c^{2+}-комплекс нестабилен и превращается в NO-cyt c^{3+} комплекс. В дальнейшем нами был использован избыток NaAsc, позволяющий длительное время стабилизировать восстановленную форму cyt c.

Методом электронной спектроскопии нами установлено, что антибактериальные нитропрепараты (5-нитрофурал, 5-нитроксолин, метронидазол) также образуют комплексы с цитохромом с в присутствии натрия аскорбата при pH 7.

Показано, что для всех изучаемых ЛВ оптическая плотность cyt c в области 270 нм (C=O аскорбата) резко уменьшалась, а в области поглощения γ-полосы cyt c^{3+} его положение изменялось с 410 до 415 нм для всех нитропрепаратов, что типично для cyt c^{2+}, при этом оптическая плотность линейно увеличивалась при увеличении концентрации нитропрепаратов. На рисунке 1б эти наблюдения демонстрируют образование NO – cyt c^{2+}-комплексов из цитохрома с и 5-нитрофурала в качестве примера. Изменение положения полос, характеризующих нитрозильные комплексы, было следующим: $NaNO_2$ или NO (358 нм), 5-нитрофурал (375 нм), метронидазол (320 нм), 5-нитроксолин (320 нм). Более существенно изменялась интенсивность поглощения полос в этой области при взаимодействии с cyt c, что косвенно характеризует комплексообразование. Показано, что интенсивность поглощения полосы нитрозильных комплексов cyt c в ряду изученных соединений изменяется следующим образом:

нитрит натрия > метронидазол > 5-нитрофураны >> 5-нитроксолин.

На рисунке 3 продемонстрировано изменение поглощения полосы нитрогруппы в метронидазоле под действием восстановленной формы cyt c.

Комплексообразование cyt c^{2+} с нитропрепаратами и позже с NO в реакционной смеси в течение первых 10 минут было подтверждено определением общей концентрации [NOX], которая равна 15±5,4 μМ при $C_{5\text{-nitrofural}}$ = 30 μМ и 22±5,8 μМ при $C_{5\text{-NO2F}}$ = 60 μМ, соотвественно.

Необходимо отметить, что образующиеся комплексы NO-cyt c^{2+} стабильны: оптическая плотность реакционных растворов не изменялась в течение месяца.

Таким образом, нами установлено, что взаимодействие нитросодержащих лекарственных веществ и цитохрома с (cyt c^{3+}) в присутствии избытка аскорбиновой кислоты или натрия аскорбата в растворе приводит к комплексам цитохрома с (cyt c^{2+}) в восстановленной форме. Комплексы cyt c^{2+} и ЛВ, вероятно, близки по природе нитрозильным комплексам, образованным монооксидом азота и обусловлены его генерацией при реакции cyt c^{2+} с нитрогруппой препарата.

Разработка состава фармацевтической композиции в виде порошка.

Вульнеросорбция является одним из востребованных направлений в комбустиологии, поскольку наряду с основными фармакологическими эффектами (антибактериальными, противовоспалительными, ранозаживляющими) способствует эффективному удалению экссудата, микроорганизмов и их токсинов из раны, используя компоненты лекарственных средств в качестве сорбентов. В связи с этим для лечения ожоговых ран нами предложена лекарственная форма в виде порошка.

Оптимизация состава порошка была выполнена, принимая во внимание следующие моменты: 1) доступность, цена, эффективность и минимальное побочное действие нитропрепарата; 2) количественное содержание нитропрепарата должно быть в большом избытке по отношению к cyt c, выполняющего роль не только антиоксиданта и антигипоксанта, но и катализатора генерации монооксида азота в восстановленной форме. Избыток нитропрепарата необходим для усиления антибактериальных свойств фармацевтической композиции; 3) введение компонента – кератолитика с антисептическими свойствами; в качестве последнего предложено использовать оксид цинка; 4) основной компонент – наполнитель, должен обеспечивать необходимые технологические свойства порошка как сорбента для комбустиологии: способность сорбировать экссудат, обеспечивать необходимую сыпучесть, не вызывать аллергических реакций.

Предложен следующий состав фармацевтической композиции (масс. %):

– метронидазол, или 5-нитрофурал, или их смесь 0,5–5,0
– цитохром с 0,05–0,1
– аскорбиновая кислота или натрия аскорбат 0,1–1,0
– цинка оксид 0,1–1,0
– крахмал картофельный до 100 г.

Показано, что порошок удовлетворяет требованиям ГФ 12 ч. 2 по сыпучести – от 3,93 до 4,05 г/с; насыпной массе – 0,885-0,890 г/см^3; степени измельчения порошка, определенного по ситовому анализу (очень мелкий порошок – 96% массы порошка проходит через сито номер 125 и 38% массы порошка проходит через сито номер 90).

Оценка эффективности противоожоговой фармацевтической композиции в эксперименте на крысах была проведена с использованием комбинированной лекарственной формы: водный гель крахмала + порошок 5-нитрофурала, цитохрома с, натрия аскорбата и цинка оксида. Непосредственно перед экспериментом порошок всыпался в водный гель крахмала, был тщательно перемешен при нагревании. Дизайн эксперимента был обусловлен тем, что травмированная кожа большинства животных после термического ожога является очень сухой, вследствие чего порошок не может быть нанесен на поверхность раны.

Заживление ожоговых ран при лечении предлагаемой комбинированной лекарственной формы на 3-, 7-, 10-е сутки происходило быстрее, чем при лечении мази с 5-нитрофуралом. Наибольшее различие наблюдалось на 3-й и 7-й день: площадь ожоговой раны на 3-й день сократилась с 94% (контроль) до 83% (порошок); на 7-й день – с 80% (контроль) до 69% (порошок).

На основании оценки локальной микроциркуляции было установлено, что применение тестируемой фармацевтической композиции обеспечивает поддержание показателя микроциркуляции в околораневой зоне на повышенном уровне как на третьи, так и на десятые сутки послеожогового периода (рис. 4). В то же время у животных контрольной группы на 3-и сутки наблюдали выраженное угнетение микроциркуляции ($p<0,05$ по отношению к уровню интактных животных и представителей основной группы) с частичным восстановлением лишь к 10-му дню после термической травмы. В то же время именно в ранний период обеспечивается наиболее эффективная стимуляция регенераторных процессов, запускаемая через NO-зависимые механизмы [5, 22, 23].

РИС. 4.
Уровень показателя микроциркуляции у животных с термической травмой в зависимости от примененного варианта местного лечения.

	День	Уровень микроцикуляции, ПМ, перф. ед.	RSD, %
Контроль	3	6,18±0,02	0,25
Фарм. композиция	3	10,65±0,02	0,19
Контроль	10	9,25±0,05	0,38
Фарм. композиция	10	11,90±0,02	1,30

Следует отметить, что на десятые сутки послеожогового периода уровень показателя микроциркуляции у крыс контрольной группы практически возвращался к значениям, характерным для интактных животных, тогда как в основной группе он оставался повышенным ($p<0,05$), оптимизируя условия для регенерации кожного покрова.

Выводы

1. Взаимодействие нитросодержащих лекарственных веществ и цитохрома с (cyt c^{3+}) в присутствии избытка аскорбиновой кислоты или натрия аскорбата в растворе приводит к комплексам цитохрома с (cyt c^{2+}) в восстановленной форме (данные электронной спектроскопии). Высказано предположение, что комплексы cyt c^{2+} и ЛВ близки по природе нитрозильным комплексам, образованным монооксидом азота. Показано, что интенсивность поглощения полосы нитрозильных комплексов цитохрома с в ряду изученных соединений изменяется следующим образом:

нитрит натрия > метронидазол > 5-нитрофураны >> 5-нитроксолин

2. Обоснован состав противоожоговой фармацевтической композиции, способный в присутствии аскорбиновой кислоты или натрия аскорбата генерировать монооксид азота in situ на основе нитропрепарата и цитохрома с. Рекомендуемый состав (масс. %): метронидазол, или 5-нитрофурал, или их смесь 0,5–5,0; цитохром с 0,05–0,1; аскорбиновая кислота или натрия аскорбат – 0,1–1,0; цинка оксид 0,1–1,0; крахмал до 100 г.

Показано, что порошок удовлетворяет требованиям ГФ 12 ч. 2 по сыпучести и степени измельчения порошка (ситовый анализ).

3. В эксперименте на крысах на модели ожоговой раны установлен вазодилатирующий эффект комбинированной лекарственной формы «гель крахмала + порошок

5-нитрофурала, цитохрома с, натрия аскорбата и цинка оксида», обуславливающий на раннем этапе лучшее заживление раны за счет стимуляции регенераторных процессов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vanin A.F. Dinitrosyl iron complexes with thiolate ligands: physico-chemistry, biochemistry and physiology. Nitric Oxide Biol. Chem. 2009. № 21. P. 1-13.

2. Vanin A.F., Chazov E.I. Prospects of designing medicines with diverse therapeutic activity on the basis of dinitrosyl iron complexes with thiol-containing ligands. Biophysics. 2011. № 56. P. 268-275.

3. Осипов А.Н., Борисенко Г.Г., Владимиров Ю.А. Биологическая роль нитрозильных комплексов гемопротеинов. Успехи биологической химии. 2007. № 47. С. 259-292.

Osipov A.N., Borisenko G.G., Vladimirov Ju.A. Biologicheskaja rol' nitrozil'nyh kompleksov gemoproteinov. Uspehi biologicheskoj himii. 2007. № 47. S. 259-292.

4. Culotta K., Koshland D.E. NO news is good news. Science. 1992. № 258. P. 1862-1865.

5. Opländer C., Römer A., Paunel-Görgülü A. et al. Dermal application of nitric oxide in vivo: kinetics, biological responses, and therapeutic potential in humans. Clin. Pharmacol. Ther. 2012. № 91. P. 1074-1082.

6. Берченко Г.Н., Шальнев А.Н., Рыкунов А.В., Татаренков В.И. Экспериментально-морфологическое обоснование использования экзогенного монооксида азота при лечении огнестрельных ран. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2009. № 4. С. 49-55.

Berchenko G.N., SHal'nev A.N., Rykunov A.V., Tatarenkov V.I. Eksperimental'no-morfologicheskoe obosnovanie ispol'zovanija ekzogennogo monooksida azota pri lechenii ognestrel'nyh ran. Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2009. № 4. S. 49-55.

7. Rakova O.A., Sanina N.A., Shulga Yu.M., Kulikov A.V., Aldoshin S.M. Novel «Roussin esters» [Fe2(2-SR)2(NO)4] as NO donors: synthesis, structural and spectroscopic characterization. J. Inorg. Biochem. 2001. № 85. P. 390.

8. Aldoshin S.M., Sanina N.A., Rakova O.A. et al. New class of neutral paramagnetic binuclear sulfur-containing iron nitrosyl complexes. Russ. Chem. Bull., Int. Ed. 2003. № 52. P. 1702-1708.

9. Stone J.R., Sands R.H., Dunham W.R., Marletta M.A. Electron paramagnetic resonance spectral evidence for the formation of a pentacoordinate nitrosyl-heme complex on soluble guanylate cyclase. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995. № 207. P. 572.

10. Osipov A.N., Stepanov G.O., Vladimirov Yu.A., Kozlov A.V., Kagan V.E. Regulation of cytochrome c peroxidase activity by nitric oxide and laser irradiation. Biochemistry. 2006. № 71. P. 222.

11. Диксон М., Уэбб Э. Ферменты / пер. с англ.; под ред. В.К. Антонова, А.Е. Браунштейна. М.: Мир, 1982. Т. 2. С. 515.

Dikson M., Ujebb E. Fermenty / per. s angl.; pod red. V.K. Antonova, A.E. Braunshtejna. M.: Mir, 1982. T. 2. S. 515.

12. Григорьев Н.Б., Чечекин Г.В., Арзамасцев А.П., Левина В.И., Граник В.Г. Генерация оксида азота при восстановлении антибактериальных препаратов нитрофуранового ряда. Химия гетероцикл. соед. 1999. № 7. С. 902.

Grigoriev N.B., Chechekin G.V., Arzamaztsev A.P., Levina V.I., Granik V.G. Generacija oksida azota pri vosstanovlenii antibakterial'nyh preparatov nitrofuranovogo rjada. Himija geterocikl. soed. 1999. № 7. S. 902.

13. Граник В.Г. Метаболизм экзогенных соединений. М.: Вузовская книга. 2006. С. 528.

Granik V.G. Metabolizm jekzogennyh soedinenij. M.: Vuzovskaja kniga. 2006. S. 528.

14. Sharpe M.A., Cooper C.E. Reactions of nitric oxide with mitochondrial cytochrome c: a novel mechanism for the formation of nitroxyl anion and peroxynitrite. J. Biochem. 1998. № 332. P. 9-19.

15. Государственная фармакопея РФ. Вып. 2. МЗСР РФ. 12-е изд. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения. 2010. С. 431.

Gosudarstvennaja farmakopeja RF. Vyp. 62. MZSR RF. 12-e izd. M.: Nauchnyj centr jekspertizy sredstv medicinskogo primenenija. 2010. S. 431.

16. Перетягин С.П., Мартусевич А.К., Вазина И.Р. с соавт. Разработка нового способа моделирования комбинированной ожоговой травмы. Современные технологии в медицине. 2011. № 2. С. 106-109.

Peretyagin S.P., Martusevich A.K., Vazina I.R. s soavt. Razrabotka novogo sposoba modelirovanija kombinirovannoj ozhogovoj travmy. Sovremennye tehnologii v medicine. 2011. № 2. S. 106-109.

17. Мартусевич А.К., Ларионова К.Д., Перетягин С.П., Перетягин П.В., Давыдюк А.В. Экспериментальная оценка влияния лекарственных композиций на состояние микроциркуляции в раннем послеожоговом периоде. Фундаментальные исследования. 2013. № 3. С. 332-336.

Martusevich A.K., Larionova K.D., Peretyagin S.P., Peretyagin P.V., Davyduk A.V. Experimental'naja ocenka vlijanija lekarstvennyh kompozicij na sostojanie mikrocirkuljacii v rannem posleozhogovom periode. Fundamental'nye issledovanija. 2013. № 3. S. 332-336.

18. Bajrovic F. et al. The contribution of lumbal sympathetic neurones activity to rats skin blood flow oscillation. Eur. J. Physiol. 2000. Vol. 439. P. 158-159.

19. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Перетягин П.В. Особенности функционально-метаболической адаптации организма в условиях травматического стресса. Медицинский альманах. 2012. № 5. С. 175-178.

Martusevich A.K., Solovieva A.G., Martusevich A.A., Peretyagin P.V. Osobennosti funkcional'no-metabolicheskoj adaptacii organizma v uslovijah travmaticheskogo stressa. Medicinskij al'manah. 2012. № 5. S. 175-178.

20. Korobko V.M., Melnikova N.B., Panteleev D.A., Martusevich A.K., Peretyagin S.P. The Study of the Complexes of Nitromedicine with Cytochrome c and NO-containing Aqueous Dosage Form in the Wound Treatment of Rats. Nitric Oxide. 2014. № 42. P. 62-69.

21. Kambayashi Y., Hitomi Y., Kodama N. et al. pH Profile of cytochrome c-catalyzed tyrosine nitration. Acta Biochimica Polonica. 2006. № 3. P. 577-784.

22. Martusevich A.K., Solovieva A.G., Martusevich A.A., Peretyagin P.V. The peculiarities of functional-metabolic adaptation of the organism in case of traumatic stress. Medical Almanac. 2012. № 5. P. 175-178.

23. Dahmus J.D., Bruning R.S., Kenney W.L., Alexander L.M. Oral clopidogrel improves cutaneuos microvascular function through EDHF-dependent mechanisms in middle-aged humans. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2013. № 305. P. 452-458.

УДК: 615.32-092:547.9

МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОРНЕЙ КАЛЕНДУЛЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ

П.В. Афанасьева, А.В. Куркина, В.М. Рыжов, Л.В. Тарасенко,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Афанасьева Полина Валериевна– *e-mail: polafanasyeva@rambler.ru*

Изучены морфологические, анатомические и гистологические особенности строения корня календулы лекарственной (Calendula officinalis L.). Проведенные исследования позволили подтвердить, уточнить и дополнить данные об особенностях анатомического строения корня календулы лекарственной. На основании проведенных исследований подготовлен проект раздела «Микроскопия» к фармакопейной статье на новое перспективное лекарственное растительное сырьё – календулы лекарственной корни.

Ключевые слова: календула лекарственная, Calendula officinalis L., корень, стандартизация, морфология, анатомия, гистология.

The morphological, anatomy and histology features of pot marigold (Calendula officinalis L.) roots were studied. As the result of this research, the data of microscopical structure of Calendula officinalis were confirmed, clarified and completed. Based on the data, project of chapter «Microscopy» of the pharmacopial article for new perspective herbal drug «Calendulae roots» was developed.

Key words: pot marigold, Calendula officinalis L., root, standardization, morphology, anatomy, histology.

Введение

Календула лекарственная (Calendula officinalis L.) – однолетнее травянистое растение, широко культивируемое в Российской Федерации, в том числе в Самарской области [1]. Целевым фармакопейным сырьем данного растения являются цветки, имеются также литературные данные по использованию травы календулы лекарственной [2].

Анализ литературы позволил выявить интерес ряда ученых к изучению корней календулы, который возник в связи с высоким содержанием в корнях биологически активных соединений (БАС) – тритерпеновых сапонинов [3–6].

Очевидно, что внедрение корней календулы в качестве лекарственного сырья в медицинскую и фармацевтическую практику создает перспективу комплексного и безотходного использования сырьевой базы календулы на территории РФ.

Внедрение нового вида сырья в фармацевтическую практику предполагает необходимость разработки фармакопейной статьи (ФС), одной из важных частей которой является раздел «Микроскопия» [7–9].

Известно, что интерес к морфологии и анатомии календулы лекарственной проявлялся как отечественными, так и зарубежными исследователями. Однако информации об анатомии и гистологии корней календулы в научной литературе не выявлено [2, 10].

Целью настоящей работы явилось изучение морфолого-анатомических особенностей подземной части растения календулы лекарственной, возделываемой на территории Самарской области.

Материал и методы

Материалом нашего исследования послужила подземная часть календулы лекарственной сорта «Кальта» – Calendula officinalis L. (далее упоминается как календула лекарственная), заготовленная на фармакопейном участке Ботанического сада СамГУ в августе 2013 года.

Подземную часть образцов сырья, очищенную от почвы, фиксировали в смеси спирта этилового 96%, глицерина ректификованного и воды очищенной в соотношении 1:1:1. Анализу подвергались поперечные и продольные срезы главного корня разных диаметров (0,2–15,0) и тонких боковых корней.

Приготовление микропрепаратов осуществлялось по общей фармакопейной методике ГФ СССР XI издания раздела «Корни, корневища, клубни, луковицы, клубнелуковицы». Исследование проводилось методом световой микроскопии с помощью цифрового микроскопа марки Motic DM-111 в проходящем свете, на светлом поле с кратностью увеличения x40, x100, x400. Приготовление микропрепаратов и проведение гистохимических реакций осуществлялось по общей фармакопейной методике [1].

В целях изучения локализации некоторых БАС использовали гистохимические реакции по соответствующим методикам: окраска 10% раствором сернокислого анилина, раствором Судана III и обработка 5% раствором щелочи.

Результаты и их обсуждение

Морфологический анализ исследуемых образцов растения подтвердил, что корневая система календулы лекарственной стержневого типа.

Изучение особенностей анатомического строения позволило выявить, что основные принципы строения корней календулы характерны для представителей подкласса Asteridae, ранее описанных для других его таксонов [11].

Микроскопия поперечных срезов главного корня диаметром от 0,2 до 15 мм показала, что анатомически это корень вторичного строения. Он сложен из тканей центрального цилиндра как совокупности проводящих тканей, а также тканей коровой части и покровной ткани – пробки (рис. 1А, Б).

Общее очертание корня на поперечном сечении, как правило, округлое. Покровная и коровая части занимают в структуре поперечного среза около 20–30% (от 200 до 1600 μm) в зависимости от диаметра корня. Наиболее мощно представлена ксилема центрального цилиндра. Данная особенность является характерной для представителей семейства сложноцветные и выявлена ранее рядом авторов [11].

РИС. 1.
Ко́ровая часть корня календулы лекарственной (d=2 мм):
А, Б – характер лигнификации тканей корня календулы (поперечный срез, окрашенный 10% раствором сернокислого анилина, х100);
В, Г – ко́ровая часть корня (поперечный срез, х400);
Д, Е – поперечный срез корня, окрашенный раствором Судана III (х400).

Примечание: *1 – паренхима коры; 2 – слой клеток ко́ровой паренхимы с кристаллическими включениями; 3 – пробка; 4 – сосуд ксилемы; 5 – ткани флоэмы; 6 – пигментированный слой; 7 – клетка с пигментом; 8 – паренхима сердцевинного луча; 9 – лигнифицированные клетки паренхимы.*

РИС. 2.
Пробка корня календулы лекарственной.
Вид с поверхности (d=2 мм):
А – фрагмент до окрашивания (х100);
Б – фрагмент до окрашивания (х400);
В – окраска раствором Судана III (х40);
Г – окраска раствором Судана III (х400).

Примечание: *1 – пробковый слой клеток; 2 – стенка клетки; 3 – полость клетки.*

С ростом корня по мере увеличения его диаметра увеличивается объем тканей коровой части (вторичной коры). В корнях больших диаметров (9–15 мм) пробка достигает восьми слоев клеток, что согласуется с литературными данными [8].

В клетках коровой части корня наблюдаются скопления кристаллических включений (рис. 1В), представляющих собой сферокристаллы инулина. Они идентифицируются при фиксации сырья раствором этилового спирта (70%). Необходимо отметить, что сферокристаллы инулина являются специфическим признаком для представителей подкласса Asteridae [11].

При рассмотрении пробки с поверхности видны клетки, как правило, одинакового размера, прямоугольные по форме. Оболочки их, до обработки реактивами почти неокрашенные, имеют бледно-желтый оттенок (рис. 2А, Б). При обработке Суданом III они окрашиваются в ярко-оранжевый цвет (рис. 2В, Г).

Основная ткань коры на поперечном сечении представлена главным образом паренхимными клетками, в том числе и менее выраженными в тканях луба (рис. 1Д). По периферии коровой части непрерывным кольцом расположен пигментированный слой (рис. 1А, Г, Е). Клетки пигментированного слоя варьируют в размерах. Крупные клетки пигментированного слоя содержат липофильный протопласт, окрашенный в бурый цвет (рис. 1Е).

На продольных сечениях клетки основной ткани коры плотно сомкнуты, они паренхимные, по форме четырехугольные; расположены правильными слоями, ориентированными от периферии среза к центру. В темноокрашенных участках коры изредка встречаются лигнифицированные фрагменты.

Проводящие элементы флоэмы сложены расположенными радиально рядами уплощенных клеток с тонкими целлюлозными стенками (рис. 3А, Б). Характер окраски их протопласта раствором Судана III свидетельствует о липофильности входящих в него веществ.

С увеличением диаметра корней ткани луба становятся более заметными, упорядоченными и структурированными. При этом амбиальная зона слабо визуализируется (рис. 3В, Г).

Центральная часть корня представлена ксилемой. Сосуды преимущественно крупные, одревесневшие. При обработке срезов сернокислым анилином клеточные стенки окрашиваются в слабо-желтый цвет (рис. 4). Первичная ксилема двулучевая. Первичные радиальные лучи неодревесневшей паренхимы хорошо визуализируются (рис. 4В).

С увеличением диаметра корня ксилема структурно не меняется. Она несколько увеличивается в объеме и размерах клеток. Паренхима первичных радиальных лучей все также хорошо выражена. Анализ продольных и поперечных срезов в ксилемной части корня календулы показал, что проводящие элементы ксилемы представлены крупными, как правило, пористыми сосудами, окруженными одревесневшей ксилемной паренхимой (рис. 4А, Б).

При обработке 5% раствором щелочи исходно неокрашенные, оболочки клеток проводящих элементов (сосуды разных диаметров) окрашиваются в желтый цвет. Это обусловлено локализацией фенольных соединений, вероятно флавоноидной природы (рис. 4Г).

Большая часть оболочек клеток древесины равномерно утолщена. На продольных срезах клетки прозенхимные. Паренхима радиальных лучей тонкостенная, при окраске заметно, что оболочки клеток частично лигнифицированы.

Оболочки клеток паренхимы радиальных лучей пропитаны липофильными веществами, проявляющимися при

РИС. 3.
Ткани луба корня календулы лекарственной (d=2 мм): А, Б – фрагмент ксилемы и флоэмы (поперечный срез, окрашенный 10% раствором сернокислого анилина, х400); В, Г – ткани луба корня (поперечный срез, окрашенный 10% раствором сернокислого анилина, х400).

Примечание: *1 – паренхима флоэмы; 2 – проводящие элементы флоэмы; 3 – слегка лигнифицированная клетка; 4 – сосуд ксилемы; 5 – паренхима ксилемы; 6 – паренхима радиального луча.*

РИС. 4.
Ксилема корня календулы лекарственной (d=2 мм): А, Б – продольный срез корня календулы лекарственной, окрашенный 10% раствором сернокислого анилина (х100; х400); В, Г – ксилема корня календулы лекарственной (поперечный срез, окрашенный 5 % раствором натрия гидроксида, х100; х400).

Примечание: *1 – древесная паренхима ксилемы; 2 – фрагмент пористого сосуда; 3 – членики сосудов; 4 – стенка клетки; 5 – ткани радиального луча; 6 – сосуды ксилемы; 7 – включения фенольной природы.*

окраске раствором Судана III, они окрашиваются в бледно-розовый цвет.

Выводы

1. В ходе анатомо-морфологического изучения корней календулы лекарственной (сорт «Кальта») выявлены особенности морфологического и анатомо-гистологического строения корней календулы как перспективного лекарственного растительного сырья.

2. В качестве диагностически значимых признаков, необходимых для подтверждения подлинности сырья, можно выделить следующие признаки:

– наличие в ко́ровой части корня пигментированного слоя клеток с бурым липофильным протопластом;

– наличие в ко́ровой части корня скопления кристаллических включений инулина;

– наличие рядов уплощенных расположенных радиально клеток флоэмы с тонкими целлюлозными стенками;

– наличие хорошо визуализируемых неодревесневших лучей первичной двулучевой ксилемы.

3. Диагностически значимые признаки рекомендованы для включения в раздел «Микроскопия» проекта фармакопейной статьи на новый вид лекарственного растительного сырья «Календулы лекарственной корни».

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина, 1990. С. 237-238.

Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR: Vyp. 2. Obshchiye metody analiza. Lekarstvennoye rastitelnoye syrye. MZ SSSR. 11-e izd., dop. M.: Meditsina, 1990. S. 237-238.

2. Safdar W. et al. Pharmacognostical study of the medicinal plant Calendula officinalis L. (family Compositae). Int. J. Cell. Mol. Biol. 2010. Vol. 1. P. 108-116.

3. Вечерко Л.П., Кабанов В.С., Зинкевич Э.П. Строение календулозида В из корней Calendula officinalis. Химия природных соединений. 1971. № 4. С. 533.

Vecherko L.P., Kabanov V.S., Zinkevich E.P. Stroyeniye kalendulozida B iz korney Calendula officinalis. Khimiya prirodnykh soyedineny. 1971. № 4. S. 533.

4. Вечерко Л.П., Зинкевич Э.П., Коган М.Л. 3-О-β-О-глюкуронопиранозид олеаноловой кислоты из корней Calendula officinalis. Химия природных соединений. 1973. № 4. С.560-561.

Vecherko L.P., Zinkevich E.P., Kogan M.L. 3-O- β-O-glyukuronopiranozid oleanolovoi kisloty iz korney Calendula officinalis. Khimiya prirodnykh soyedineny. 1973. № 4. S. 560-561.

5. Вечерко Л.П., Зинкевич Э.П., Коган М.Л. Строение календулозида из корней Calendula officinalis. Химия природных соединений. 1973. № 4. С. 561-562.

Vecherko L.P., Zinkevich E.P., Kogan M.L. Stroyeniye kalendulozida iz korney Calendula officinalis. Khimiya prirodnykh soyedineny. 1973. № 4. S. 561-562.

6. Ruszkowski D., Szakiel A., Janiszowska W. Metabolism of [3-3H] oleanolic acid in Calendula officinalis L. roots. Acta Physiological Plantarum. 2003. Vol. 25. №. 4. P. 311-317.

7. Акушская А.С., Куркин В.А., Рыжов В.М., Тарасенко Л.В. Анатомо-морфологическое исследование корней женьшеня. Медицинский альманах. 2012. № 4. С.148-152.

Akushskaya A.S., Kurkin V.A., Ryzhov V.M., Tarasenko L.V. Anatomo-morfologicheskoye issledovaniye korney zhen'shenya. Meditsinsky al'manakh. 2012. №. 4. S. 148-152.

8. Куркин В.А., Вельмяйкина Е.И., Рыжов В.М., Тарасенко Л.В. Анатомо-гистологическое исследование корней эхинацеи пурпурной, культивируемой в Самарской области. Медицинский альманах. 2013. № 2 (26). С. 196-198.

Kurkin V.A., Vel'myaykina Ye.I., Ryzhov V.M., Tarasenko L.V. Anatomo-gistologicheskoye issledovaniye korney ekhinatsei purpurnoy, kultiviruyemoy v Samarskoy oblasti. Meditsinsky almanakh. 2013. № 2 (26). S. 196-198.

9. Хисямова Д.М. Микроскопическое и фитохимическое исследование подземных органов лапчатки прямой (Potentilla recta L.). Аспирантский вестник Поволжья. 2014. № 5-6. С. 155-157.

Khisyamova D.M. Mikroskopicheskoye i fitokhimicheskoye issledovaniye podzemnykh organov lapchatki pryamoy (Potentilla recta L.). Aspirantsky vestnik Povolzhya. № 5-6. S. 155-157.

10. Никитин А.А., Панкова И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. Л.: Наука, 1982. С. 290-293.

Nikitin A.A., Pankova I.A. Anatomichesky atlas poleznykh i nekotorykh yadovitykh rasteny. L., Nauka. 1982. S. 290-293.

11. Таршис Л.Г. Анатомия подземных органов высших сосудистых растений. Екатеринбург: УрО РАН. 2007. С. 165-170.

Tarshis L.G. Anatomiya podzemnykh organov vysshikh sosudistykh rasteny. Yekaterinburg: UrO RAN. 2007. S. 165-170.

УДК: 615:322

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ МЕТОД ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ФЛАВОНОИДОВ В ТРАВЕ VERONICA CHAMAEDRYS (SCROPHULARIACEAE)

Т.С. Шестакова, В.Д. Белоногова, В.М. Петриченко,
ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Шестакова Татьяна Сергеевна *– e-mail: rsunderground@mail.ru*

Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на апигенин в траве Veronica chamaedrys L. (Scrophulariaceae) с использованием метода УФ-спектрофотометрии. Наилучшими условиями для определения флавоноидов является однократная экстракция 50%-ным этанолом в соотношении 1:100 в течение 15 мин, степень измельчения сырья составляет 0,25–2,0 мм. Определено содержание суммы флавоноидов в образцах травы вероники дубравной, произрастающих на территории Уральского региона. Оно составляет 1,2–3,5%.

Ключевые слова: вероника дубравная, флавоноиды, УФ-спектрофотометрия.

A method of flavonoids quantative determination in herb of Veronica chamaedrys L. (Scrophulariaceae) in equivalent of apigenin was developed with using UV-spectroscopy. The best conditions for the determination of flavonoids are – a single extraction with 50% ethanol at a ratio of 1:100 for 15 minutes, crushing material is 0,25–2,0 mm. Content of flavonoids in the samples of herb of Veronica chamaedrys, growing in the Ural region, was found – it is 1,2–3,5%.

Key words: Veronica chamaedrys, flavonoids, UV spectroscopy.

Введение

Виды рода Вероника – Veronica L., сем. Норичниковые – Scrophulariaceae Juss. применяются в народной медицине [1], гомеопатии [2] и ветеринарии [3], а также служат сырьем для получения БАД с противовоспалительным и кровоостанавливающим эффектами [4]. Вероники широко распространены на территории России, однако большинство из них произрастает изреженно в лесных и луговых фитоценозах [5, 6]. В Пермском крае наиболее часто встречается вероника дубравная – Veronica chamaedrys L. [7, 8]. Фармакологические испытания извлечений из этого растения выявили наличие антикоагулянтной [9], гипотензивной [10], антимикробной и противовоспалительной [11] активности.

Разнообразная биологическая активность показывает перспективность разработки лекарственных препаратов на основе БАВ V. chamaedrys. В ее химическом составе присутствуют иридоиды (аукубин, каталпол, изокаталпол) [12, 13]; фенолокислоты (кофейная, хлорогеновая, п-кумаровая) [7, 14]; флавоноиды (апигенин, лютеолин, космосиин, апигенин-7-глюкуронид) [7, 15].

Цель исследования: разработка методики количественного определения суммы флавоноидов в траве вероники дубравной (Veronica chamaedrys L.) с использованием метода УФ-спектрофотометрии.

Материал и методы

Для разработки методики использовали надземную часть с корнями вероники дубравной, собранную в 2008 году в пос. Задобрянка Добрянского района Пермского края на обочине проселочной дороги в фазу цветения – плодоношения и высушенную воздушно-теневым способом. Для спектрофотометрических исследований получали спиртовое извлечение (50%-й этанол) в соотношении сырье – экстрагент 1:2500. Определение проводили на приборе СФ-2000. В качестве рабочего стандартного образца использовали апигенин фирмы Sigma.

Результаты и их обсуждение

Разработанная методика основана на реакции комплексообразования флавоноидов с хлоридом алюминия ($AlCl_3$). Для определения аналитической длины волны были изучены УФ-спектры спиртовых извлечений травы вероники дубравной и стандартного образца апигенина (рис.). Полученные данные показали, что УФ-спектры спиртовых извлечений вероники дубравной содержат два выраженных максимума поглощения при длине волны 204±2 нм и 330±2 нм, а также плечо в области 250–290 нм, что обусловлено присутствием комплекса фенольных

РИС.
Спектральные характеристики извлечений из травы Veronica chmaedrys L. и стандартного образца апигенина: по оси абсцисс длина волны, нм; по оси ординат – оптическая плотность.
1 – извлечение из травы (1:2500), 2 – извлечение из травы с добавлением алюминия хлористого (1:2500);
3 – дифференциальный спектр извлечения (1:833) по реакции с алюминия хлористым; 4 – спиртовый раствор РСО апигенина;
5 – спиртовый раствор РСО апигенина с добавлением алюминия хлористого.

соединений – флавоноидов и фенолокислот [16, 17]. При добавлении $AlCl_3$ появляется дополнительный максимум в области 277 нм и наблюдается гипохромный эффект в точке максимума 330 нм, что не позволяет использовать данную длину волны в качестве рабочей.

Дифференциальная кривая поглощения (рис.) представляет собой интегрированный спектр наложения комплекса флавоноидных веществ, содержащихся в вероника дубравной, имеет выраженный максимум при 380 нм и совпадает с длинноволновой полосой комплекса апигенина (380 нм) с $AlCl_3$ [17], что дает возможность использовать данную длину волны в качестве аналитической. Выбранные условия позволяют устранить влияние окрашенных веществ, присутствующих в извлечении, а также других фенольных соединений, не вступающих в реакцию комплексообразования с $AlCl_3$ (оксикоричные кислоты и др.) [18].

Для определения стабильности спектральных характеристик были изучены УФ-спектры извлечений из травы вероники дубравной, заготовленной в различных местообитаниях (таблица 1). Как следует из полученных данных, положение экстремумов поглощения стабильно, а небольшие колебания не превышают погрешности измерения прибора (±2 нм). Значение оптической плотности в точках максимума варьируют в зависимости от места произрастания вероники, что, вероятно, связано с различным количественным содержанием суммы фенольных соединений.

При разработке методики анализа было изучено влияние степени измельчения сырья, соотношение сырья и экстрагента, влияние времени и кратности экстракции на переход флавоноидов в извлечения. Для определения оптимальной степени измельчения сырья получали извлечения на 50%-м этаноле в соотношении 1:833 из травы, измельченной до 2.0, 5.0, 7.0 и 10 мм. Установлено, что флавоноиды извлекаются в экстракты лучше из сырья с размерами частиц от 0.25 до 2 мм (таблица 2).

В качестве экстрагента использовали воду и этанол различной концентрации. Полученные данные показывают, что наилучшей извлекающей способностью по отношению к флавоноидам обладают водные растворы этанола. Оптимальным для экстракции является 50%-й этанол, соотношение сырья и экстрагента составляет 1:100. Дальнейшее увеличение этого соотношения не приводило к повышению содержания суммы флавоноидов в извлечении (таблица 2).

Время полной экстракции флавоноидов из вероники дубравной 15 мин. Увеличение времени экстракции, а также многократное экстрагирование флавоноидов нецелесообразно, поскольку оно вызывает некоторое снижение содержания суммы флавоноидов в исследуемых извлечениях (таблица 2).

Для пересчета содержания суммы флавоноидов в веронике дубравной на апигенин нами рассчитан удельный показатель поглощения ($E^{1\%}_{1\ см}$) комплекса апигенина с $AlCl_3$ при 380 нм, который составляет 550±13. В связи с этим в формулу расчета включено теоретическое значение $E^{1\%}_{1\ см}$= 550, позволяющее не использовать в методике РСО апигенина.

ТАБЛИЦА 1.

УФ-спектральная характеристика извлечений (1:2500) из травы V. chamaedrys различных местообитаний

Раствори-тель (раствор сравнения)	Пара-метр	Пункт сбора, местообитание		
		г. Пермь, м/р-н Вышка II, суходольный луг	Сверд. обл., Кушвинский р-н, пос. Баранчинский, смешанный лес	г. Пермь, пос. Южный, смешанный лес
50%-й раствор этанола (50%-й этанол)	λmax нм	330	330	329
	D	0.8	1.1	0.5
50%-й раствор этанола с алюминием хлористым (50%-й этанол)	λmax нм	330	330	330
	D	0.6	0.9	0.5
Дифференциальный спектр с алюминием хлористым (извлечение из травы)	λmax нм	382	380	379
	D	0.5	0.4	0.2

ТАБЛИЦА 2.

Влияние условий экстракции на содержание флавоноидов в траве V. chamaedrys

Условия экстракции		Содержание суммы флавоноидов, %
1	2	3
Степень измельчения сырья, мм	>0.25 ≤ 2.0	1.0
	>0.25 ≤ 5.0	0.7
	>0.25 ≤ 7.0	0.8
	>0.25 ≤ 10.0	0.7
Экстрагент	вода	0.8
	30 % этанол	1.0
	50 % этанол	1.0
	70 % этанол	0.9
	90 % этанол	0.4
Соотношение сырья и экстрагента (50%-й этанол)	1:20	0.4
	1:50	1.3
	1:100	2.0
	1:200	1.5
Время экстракции, мин	15	2.0
	30	1.7
	60	1.6
Кратность экстракции	однократно	2.0
	двукратно	1.3
	трехкратно	1.4

ТАБЛИЦА 3.

Результаты количественного определения содержания флавоноидов в сырье Veronica chamaedrys L. и метрологическая характеристика

№ определения	Содержание суммы флавоноидов, %	Метрологическая характеристика метода
1	2.7	$\bar{x}$= 2.4
2	2.5	S^2=0.01725
3	2.4	S=0.13134
4	2.3	$S_{\bar{x}}$=0.04378
5	2.3	P, %=95
6	2.3	t=2.26
7	2.4	$\Delta_{\bar{x}}$=0.10097
8	2.4	E, %=±4.2
9	2.4	
10	2.4	

Нами проанализирована устойчивость комплекса флавоноидов вероники дубравной с $AlCl_3$ в интервале 20–60 мин. Флавоноидные соединения вероники дубравной образуют устойчивые комплексы с раствором $AlCl_3$ через 20 минут после добавления реактива. Устойчивость комплекса сохраняется в течение часа, при этом оптическая плотность реакционной смеси практически не изменяется. Полученные данные позволяют проводить количественное определение флавоноидов в интервале от 20 минут до 1 часа после добавления реактива.

Методика определения. Аналитическую пробу воздушно-сухого сырья измельчают до размера частиц, проходящих через сито с отверстиями диаметром 2 мм. Около 0.5 г (точная навеска) сырья помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл со шлифом, прибавляют 50 мл 50%-го этанола. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 мин, считая с момента закипания экстрагента. Колбу охлаждают до комнатной температуры, извлечение фильтруют через ватный тампон в плоскодонную мерную колбу вместимостью 50 мл и через этот же фильтр доводят объем раствора 50%-м этанолом до метки. Полученное извлечение фильтруют в плоскодонную колбу через бумажный фильтр (раствор А), первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 3 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, добавляют 1 мл 2% спиртового раствора $AlCl_3$, доводят объем до метки 50%-м этанолом и перемешивают. Спустя 20–30 минут измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре марки СФ-2000 при длине волны 380 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют 3 мл раствора А, доведенного 50%-м этанолом до метки в мерной колбе вместимостью 25 мл. Содержание суммы флавоноидов в траве вероники дубравной в пересчете на апигенин вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D \cdot 25 \cdot 50 \cdot 100\ \%}{550 \cdot m \cdot V \cdot (100 - W)}, \text{ где}$$

D – оптическая плотность исследуемого раствора; m – навеска сырья, г; V – объем раствора А, взятого для разбавления, мл; 50 – объем раствора А, мл; 25 – объем раствора Б, мл; W – потеря в массе при высушивании сырья, %; 550 – удельный показатель поглощения комплекса апигенина с $AlCl_3$ при 380 нм.

Статистическая обработка результатов была выполнена по общепринятой методике [19]. Результаты показали (таблица 3), что ошибка единичного определения с достоверной вероятностью 95% составляет 4,2%.

По разработанной методике нами были проанализированы 10 образцов травы вероники дубравной, собранных в различных пунктах (таблица 4). Полученные данные показывают, что содержание суммы флавоноидов в траве вероники дубравной колеблется в пределах от 1,2 до 3,5%, что необходимо учитывать при разработке нормативной документации.

Таким образом, разработанная методика может быть использована для оценки качества сырья вероники дубравной по содержанию флавоноидов.

ТАБЛИЦА 4.
Характеристика образцов Veronica chamaedrys и содержание суммы флавоноидов в траве

№ образца	Пункт сбора образца, местообитание	Содержание суммы флавоноидов, %
1	Пермский край:	
2	г. Пермь, пос. Южный, суходольный луг, 06.08	1,8 ± 0,1
3	окр. г. Кунгур, опушка смешанного леса, 07.08	1,6 ± 0,1
4	г. Пермь, м/р-н Вышка II, суходольный луг, 06.08	2,0 ± 0,1
5	г. Пермь, пос. Южный, смешанный лес, 06.08	1,2 ± 0,1
6	Окр. г. Перми, смешанный лес, 07.08	1,7 ± 0,1
7	Кунгурский р-н, пос. Шадейка, суходольный луг, 07.08	2,2 ± 0,1
8	Добрянский р-н, пос. Задобрянка, обочина проселочной дороги, 06.08	2,4 ± 0,1
9	Кунгурский р-н, с. Серга, суходольный луг, 06.08	2,0 ± 0,1
10	Нижегородская обл., пос. Шаранга, суходольный луг, 07.08	3,5± 0,2
11	Свердловская обл., Кушвинский р-н, пос. Баранчинский, 07.08	2,1 ± 0,1

Заключение

Разработана методика количественного определения суммы флавоноидов в сырье вероники дубравной (Veronica chamaedrys L.), основанная на реакции комплексообразования с алюминием хлористым. Оптимальными условиями для определения содержания флавоноидов являются: однократная экстракция 50%-м этанолом в течение 15 минут в соотношении сырье – экстрагент 1:100. Содержание суммы флавоноидов (в пересчете на апигенин) в сырье определяется методом дифференциальной спектрофотометрии. В образцах, собранных в разных регионах России, оно колеблется в пределах 1,2–3,5%. Ошибка единичного определения с достоверной вероятностью 95% составляет 4,2%.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке губернатора Пермского края и Министерства образования Пермского края в рамках проекта «Разработка новейших препаратов на основе флавоноидов, экстрагированных из растений семейства Норичниковых Уральского региона, способных предотвращать нейротоксическое влияние алкоголя».

ЛИТЕРАТУРА

1. Растительные ресурсы СССР: Цветковые растения, их химический состав, использование. Семейства Caprifoliaceae – Plantaginaceae. Л. 1990.

Rastitel'nye resursy SSSR: Cvetkovye rasteniya, ikh khimicheskiy sostav, ispol'zovanie. Semeystva Caprifoliaceae – Plantaginaceae. L. 1990.

2. Михайлов И.В. Гомеопатия: Справочник. М. 2002.

Mikhaylov I.V. Gomeopatiya: Spravochnik. M. 2002.

3. Рабинович М.И. Лекарственные растения в ветеринарии. М. 1987.

Rabinovich M.I. Lekarstvennye rasteniya v veterinarii. M. 1987.

4. Михайлов И.В. Современные препараты из лекарственных растений. М. 2003.

Mikhaylov I.V. Sovremennye preparaty iz lekarstvennykh rasteniy. M. 2003.

5. Еленевский А.Г. Систематика и география вероник СССР и прилежащих стран. М. 1978.

Elenevskiy A.G. Sistematika i geografiya veronik SSSR i prilezhashhikh stran. M. 1978.

6. Савиных Н.П. Биоморфология вероник России и сопредельных государств: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Москва, 2000.

Savinykh N.P. Biomorfologiya veronik Rossii i sopredel'nykh gosudarstv: avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Moskva, 2000.

7. Гусев Н.Ф. Биологические особенности и перспективы использования растений рода вероника лесостепного и степного предуралья: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Оргбург, 2010.

Gusev N.F. Biologicheskie osobennosti i perspektivy ispol'zovaniya rasteniy roda Veronika lesostepnogo i stepnogo predural'ya: avtoref. dis. ... dokt. biol. nauk. Oregburg, 2010.

8. Овеснов С.А. Конспект флоры Пермской области. Пермь. 1997.

Ovesnov S.A. Konspekt flory Permskoy oblasti. Perm'. 1997.

9. Петриченко В.М. Фармакогностические исследования и биологическая активность растений семейства Scrophulariaceae: автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2005.

Petrichenko V.M. Farmakognosticheskie issledovaniya i biologicheskaya aktivnost' rasteniy semeystva Scrophulariaceae: avtoref. dis. ... dokt. farm. nauk. Perm', 2005.

10. Петриченко В.М., Сухинина Т.В., Сыропятов Б.Я. и др. Гипотензивная активность извлечений из некоторых видов семейства Scrophulariaceae, произрастающих в Пермском крае. Растительные ресурсы. 2009. Вып. 1. С. 140-147.

Petrichenko V.M., Sukhinina T.V., Syropyatov B.Ya. i dr. Gipotenzivnaya aktivnost' izvlecheniy iz nekotorykh vidov semeystva Scrophulariaceae, proizrastayuschikh v Permskom кrae. Rastitel'nye resursy, 2009. Vyp. 1. S. 140-147.

11. Средство, обладающее антимикробным, противовоспалительным и анестезирующим действием и способ его получения. Патент РФ № 2396 971 от 20.08.2010.

Sredstvo, obladayuschee antimikrobnym protivovospalitel'nym i anesteziruyuschim deystviem i sposob ego polucheniya. Patent RF 2396 971 ot 20.08.2010.

12. Деготь А.В. Распространение и возможность использования в медицине иридоидов семейства Норичниковых. Фарм. журн. 1984. № 5. С. 36-41.

Degot' A.V. Rasprostranenie i vozmozhnost' ispol'zovaniya v medicine iridoidov semeystva Norichnikovykh. Farm. zhurn. 1984. № 5. S. 36-41.

13. Мнацаканян В.А. Иридоидные гликозиды. Ереван. 1986.

Mnacakanyan V.A. Iridoidnye glikozidy. Erevan. 1986.

14. Zielinska-Sowicka R., Wojcik E., Walas E. Badania ziela niektorych gatunkow Veronica L. z zastosowaniem chromatografii. Farm. pol. 1968. T. 24. № 9. P. 701-705.

15. Фролова В.И., Джумырко С.Ф. Флавоноиды некоторых видов семейства Scrophulariaceae. Химия природных соединений. 1984. № 5. С. 655-656.

Frolova V.I., Dzhumyrko S.F. Flavonoidy nekotorykh vidov semeystva Scrophulariaceae. Khimiya prirodnykh soedineniy. 1984. №5. S. 655- 656.

16. Бандюкова В.А. Фенолокислоты растений, их эфиры и гликозиды. Химия природных соединений. 1983. № 2. С. 271-276.

Bandyukova V.A. Fenolokisloty rasteniy, ikh efiry i glikozidy. Khimiya prirodnykh soedineniy. 1983. № 2. S. 271-276.

17. Клышев Л.К., Бандюкова В.А., Алюкина Л.С. Флавоноиды растений. Алма-Ата. 1978.

Klyshev L.K., Bandyukova V.A., Alyukina L.S. Flavonoidy rasteniy. Alma-Ata. 1978.

18. Барковский В.Ф., Ганапольский, В.И. Дифференциальный спектрофотометрический анализ. М. 1989.

Barkovskiy V.F., Ganapol'skiy V.I. Differencial'nyy spektrofotometricheskiy analiz. M. 1989.

19. Государственная фармакопея СССР. XI изд. М. 1987. Ч. 1.

Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. XI izd. M. 1987. Ch. 1.

ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.124+616.127+616.12-005.4-07

Код специальности ВАК: 31.08.62

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ОСНОВНЫХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ КОРРЕКЦИИ В УСЛОВИЯХ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Е.Б. Шахов, Б.Е. Шахов, Д.В. Волков, Д.В. Петров, А.С. Новиков,
ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

Шахов Евгений Борисович *– e-mail: es-ngma@yandex.ru*

Целью исследования явилась сравнительная оценка функции левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) после полной реваскуляризации, проводимой в условиях наличия и отсутствия ретроперфузионной поддержки. Проанализированы результаты лечения 24 пациентов с ОКС. Группу 1 составили 12 (50,0%) больных с ОКС с подъемом сегмента ST. Группу 2 составили 6 (50,0%) больных ОКС без подъема сегмента ST. Обе группы были разделены на две равные подгруппы: подгруппа А – пациенты с ретроперфузионной поддержкой; подгруппа В – больные без ретроперфузионной поддержки. Контрольная эхокардиография выполнялась спустя 12 месяцев после эндоваскулярного вмешательства. В группе 1 спустя 12 месяцев после операции полная нормализация функции миокарда наблюдалась у 7 (58%) человек (в подгруппе А – у 6 пациентов, в подгруппе В – у 1 больного). В группе 2 спустя 12 месяцев после операции полная нормализация функции миокарда наблюдалась у 6 (50%) человек (в подгруппе А – у 4 пациентов, в подгруппе В – у 2 больных). Диастолическая функция и локальная сократимость спустя 12 месяцев после операции была достоверно хуже в подгруппе В по сравнению с пациентами, которым проводилась ретроперфузионная поддержка. В процессе проведения полной эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов высокого риска с ОКС необходимо стремиться к осуществлению ретроградной перфузии миокарда.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, функция левого желудочка, миокардиальная поддержка, ретроперфузия, эхокардиографические параметры.

The purpose of the present study is the left ventricular function estimation after PCI with- and without coronary sinus retroperfusion during the PCI in ACS patients. The intervention results of 24 ACS patients were analyzed. The Group 1 included 12 (50,0%) patients with ST-elevation myocardial infarction. The Group 2 consisted of 12 (50,0%) individuals with non ST-elevation myocardial infarction. Both groups were divided into 2 subgroups: A – patients with retroperfusion support; B – patients without retroperfusion support. The echocardiography parameters of myocardial function were evaluated during the 12-monthes follow-up. After 12-monthes 7 (58%) patients in the Group 1 had normal myocardial function (6 patients in the subgroup A; 1 patient in the subgroup B). After 12-monthes 6 (50%) patients in the Group 2 had normal myocardial function (4 patients in the subgroup A; 2 patients in the subgroup B). Diastolic function and local contractility during the 12-monthes follow-up was significant worse in the subgroup B patients compared to the retroperfusion patients. Temporary selective myocardial retroperfusion is an effective method supported the coronary flow support during the high risk angioplasty in ACS patients. The retroperfusion technology facilitates better myocardial function recovery.

Key words: acute coronary syndrome, left ventricular function, myocardial support, retroperfusion, echocardiography parameters.

Актуальность

Согласно современным рекомендациям, местные и системные методы вспомогательного кровообращения могут быть использованы у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом (ОКСспST) и депрессией (ОКСсдST) сегмента ST во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) высокого риска [1-9]. Детального рассмотрения требует оценка функционального состояния миокарда левого желудочка в отдаленные сроки после проведения чрескожного коронарного вмешательства, проводимого у пациентов с ОКС в условиях местной поддержки кардиогемодинамики.

Цель исследования: провести сравнительную оценку основных функциональных показателей миокарда левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом и многососудистым поражением венечного артериального русла в отдаленные сроки после полной рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации высокого риска, проводимой в условиях наличия и отсутствия местной поддержки кровоснабжения миокарда.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 24 пациентов с острым коронарным синдромом в возрасте от 40 до 74 лет (средний возраст – 62,3±11,7 года), госпитализированных в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5» г. Н. Новгород. Основываясь на детальном изучении клинической, электрокардиографической (ЭКГ) и эхокардиографической (Эхо-КГ) картины на всех этапах обследования, все анализируемые нами пациенты были условно разделены на две равные группы – больные острым коронарным синдромом с подъемом (группа 1) и депрессией сегмента ST (группа 2).

Важными критериями включения пациентов в наше исследование являлись: наличие острой ишемии миокарда на передней стенке левого желудочка (ЛЖ), высокий риск возникновения фатальных и нефатальных кардиальных событий, ангиографически документированное многососудистое (сложное) атеросклеротическое поражение венечного русла сердца с локализацией клинико-зависимого поражения в зоне переднего коронарного бассейна.

Так, у всех анализируемых нами больных при проведении селективной коронарографии были выявлены симптомы, связанные с поражениями (стенозы более 70%) в зоне ствола левой коронарной артерии (СЛКА) или передней нисходящей артерии (ПНА) с переходом на крупные диагональные ветви (ДВ). Сопутствующие стенозы заднего коронарного бассейна визуализировались в зоне огибающей (ОА), правой коронарной артерии (ПКА) или в их крупных ветвях [10–12].

Непосредственно перед проведением ангиопластики и стентирования каждая из групп пациентов с ОКС дополнительно подразделялась на две равные по количественному и качественному составу подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия местной интраоперационной поддержки кровообращения (рис.).

Подгруппу А составили пациенты, которым в процессе ЧКВ высокого риска выполнялась ретроградная перфузия ишемизированного миокарда в области передней стенки левого желудочка, подгруппу В – больные без вспомогательного кровоснабжения сердечной мышцы.

Ретроперфузия миокарда осуществлялась со скоростью 40 мл/мин в соответствии с авторской методикой (патент на изобретение № 2552023 от 28.04.2015).

РИС.
Распределение больных в зависимости от наличия или отсутствия местной интраоперационной поддержки кровообращения.

В обеих группах и подгруппах акцент был сделан на проведении максимальной полной реваскуляризации миокарда с обязательной первоочередной коррекцией клинико-зависимого поражения в зоне переднего коронарного бассейна. На дооперационном этапе, а также в отдаленные сроки (спустя 12 месяцев) после интервенции всем больным было проведено Эхо-КГ обследование. Статистическая обработка данных была выполнена при помощи лицензированной программы STATISTICA 8.0. Для анализа результатов использовался непараметрический статистический анализ полученных данных при помощи парного критерия Вилкоксона для сравнения двух зависимых переменных и U-критерия Манна-Уитни для сравнения двух независимых переменных. Статистически достоверными считались значения $p \leq 0,05$ [13].

Результаты исследования

В 1-й группе в обеих подгруппах у всех 12 (100%) обследованных нами пациентов перед проведением оперативного вмешательства было выявлено нарушение основных Эхо-КГ показателей функции ЛЖ (таблица 1). В обеих подгруппах

ТАБЛИЦА 1.
Исходные основные функциональные показатели миокарда левого желудочка у больных в группе 1

Показатели	Группа 1		p
	Подгруппа А	*Подгруппа В*	
ФВ ЛЖ (%)	42,0±0,9	42,3±0,8	0,669
ИНЛС	1,50±0,15	1,48±0,15	0,831
Е/А	0,69±0,15	0,66±0,12	0,831

Примечание: *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Е/А – показатель диастолической функции.*

ТАБЛИЦА 2.
Исходные основные функциональные показатели миокарда левого желудочка у больных в группе 2

Показатели	Группа 2		p
	Подгруппа А	*Подгруппа В*	
ФВ ЛЖ (%)	45,2±1,5	44,3±1,6	0,378
ИНЛС	1,40±0,13	1,35±0,09	0,471
Е/А	0,74±0,10	0,73±0,09	0,810

Примечание: *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Е/А – показатель диастолической функции.*

была выявлена исходная систолическая (СД) и диастолическая дисфункция (ДД), а также нарушение локальной сократимости (НЛС).

Во 2-й группе больных перед проведением оперативного вмешательства СД, ДД и НЛС были выявлены у всех 12 (100%) больных (таблица 2).

Во время контрольного наблюдения спустя 12 месяцев после проведения полной реваскуляризации миокарда у всех больных 1-й группы было выявлено достоверное улучшение основных функциональных показателей миокарда (таблица 3).

Полная нормализация систолической, диастолической и сократительной функции левого желудочка наблюдалась у 7 (58%) человек (в подгруппе А – у 6 пациентов, в подгруппе В – только у 1 больного).

Во время контрольного наблюдения спустя 12 месяцев после проведения полной реваскуляризации миокарда во 2-й группе у всех пациентов также было выявлено достоверное улучшение эхокардиографической картины (таблица 4).

Анализируя динамику эхокардиографической картины пациентов с ОКС в отдаленные сроки после оперативного вмешательства, мы обратили особое внимание на следующий факт: больные с ретроперфузией сердечной мышцы (подгруппа А) спустя 12 месяцев после оперативного вмешательства имели достоверно лучшие показатели локальной сократимости и диастолической функции по сравнению с пациентами без вспомогательного кровоснабжения (подгруппа В) во время чрескожного коронарного вмешательства. Достоверные различия между показателями систолической функции в подгруппах А и Б мы наблюдали только у пациентов с ОКСсдST (таблица 5).

Обсуждение

Все 24 (100%) обследованных нами пациента, составивших группы 1 и 2, имели сложное многососудистое поражение коронарных артерий. Наличие симптома, связанного с гемодинамически значимым поражением в зоне СЛКА и бассейне ПНА, способствовало значительному исходному нарушению основных функциональных показателей миокарда левого желудочка [14]. Высокая вероятность проведения длительного по времени эндоваскулярного вмешательства, сопровождающегося значимым усугублением ишемии передней стенки левого желудочка в процессе ангиопластики и стентирования, обуславливала значительный риск ЧКВ в частности и госпитальной летальности в целом. Именно такая когорта «сложных» для эндоваскулярной коррекции больных с ОКС с подъемом и депрессией сегмента ST на электрокардиограмме послужила основой для формирования подгруппы А – пациентов с ретроперфузионной поддержкой кровоснабжения миокарда [15, 16].

Спустя 12 месяцев после полной реваскуляризации миокарда у обследованных нами больных с ОКС, несмотря на достоверную выраженную положительную динамику эхокардиографической картины, полное восстановление функции миокарда левого желудочка наблюдалось только у 6 (50%) пациентов в группе 1 и у 7 (58%) больных в группе 2. Подобная ситуация связана с наличием клиники ишемической болезни сердца у всех 24 (100%) обследованных нами пациентов в течение длительного периода времени перед возникновением ОКС. Так, перенесенные инфаркты миокарда в анамнезе у 5 (42%) пациентов в группе 1 и у 6 (50%) пациентов в группе 2, наличие сопутствующей патологии в виде гипертонической болезни и сахарного диабета у большинства пациентов обеих групп явились яркими причинами формирования ишемического ремоделирования левого желудочка, а следовательно, возникновения СД, ДД и НЛС задолго до первичного медицинского контакта на этапе возникновения острого коронарного синдрома [17]. Острое усугубление ишемии миокарда приводит к быстрому ухудшению основных функциональных показателей миокарда левого желудочка, а своевременная и максимально полная реваскуляризация способствует более медленному процессу восстановления энергетического и функционального состояний сердечной мышцы (обратного ремоделирования). Чрезвычайно важным является тот факт, что обратное ремоделирование у пациентов с ОКС может завершаться в течение

ТАБЛИЦА 3.

Сравнение основных функциональных показателей миокарда левого желудочка у пациентов группы 1 (в подгруппах) до и спустя 1 год после вмешательства

Группа		Показатель	Исходно	Спустя 1 год	p
Группа 1	Подгруппа А	ФВ ЛЖ (%)	42,0±0,9	59,3±4,8	0,027
		ИНЛС	1,50±0,15	1,00±0,00	0,027
		Е/А	0,69±0,15	1,16±0,04	0,027
	Подгруппа В	ФВ ЛЖ (%)	42,3±0,8	56,2±5,1	0,027
		ИНЛС	1,48±0,15	1,05±0,02	0,027
		Е/А	0,66±0,12	1,01±0,10	0,027

Примечание: *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Е/А – показатель диастолической функции.*

ТАБЛИЦА 4.

Сравнение основных функциональных показателей миокарда левого желудочка у пациентов группы 2 (в подгруппах) до и спустя 1 год после вмешательства

Группа		Показатель	Исходно	Спустя 1 год	p
Группа 1	Подгруппа А	ФВ ЛЖ (%)	45,2±1,5	55,0±2,8	0,027
		ИНЛС	1,40±0,13	1,02±0,03	0,027
		Е/А	0,74±0,10	1,18±0,06	0,027
	Подгруппа В	ФВ ЛЖ (%)	44,3±1,6	51,7±2,3	0,027
		ИНЛС	1,35±0,09	1,10±0,08	0,027
		Е/А	0,73±0,09	1,04±0,05	0,027

Примечание: *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Е/А – показатель диастолической функции.*

ТАБЛИЦА 5.

Сравнение основных функциональных показателей миокарда левого желудочка у пациентов с ОКС в подгруппах спустя 1 год после вмешательства

Группа 1 – ОКСсnST (n=12)			
Показатели	**Подгруппа А**	**Подгруппа В**	**p**
ФВ ЛЖ (%)	59,3±4,8	56,2±5,1	0,240
ИНЛС	1,00±0,00	1,05±0,02	**0,010**
Е/А	1,16±0,04	1,01±0,10	**0,019**
Группа 2 – ОКСсдST (n=12)			
Показатели	**Подгруппа А**	**Подгруппа В**	**p**
ФВ ЛЖ (%)	55,0±2,8	51,7±2,3	**0,030**
ИНЛС	1,02±0,03	1,10±0,08	**0,029**
Е/А	1,18±0,06	1,04±0,05	**0,006**

Примечание: *ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; Е/А – показатель диастолической функции.*

6–12 месяцев после реперфузии миокарда, а процесс ишемического ремоделирования – в течение 12–24 месяцев после возникновения острого ишемического повреждения [18]. Следовательно, полное восстановление функции левого желудочка может не выявляться в отдаленные сроки после операции, несмотря на положительную динамику эхокардиографической картины. Подобную ситуацию мы наблюдали у пациентов в группах 1 и 2 нашего исследования.

В настоящее время известно, что быстрота и полнота восстановления функции миокарда у больных ОКС с многососудистым поражением коронарного русла после своевременной и полной реваскуляризации миокарда определяется соотношением гибернированного и станированного миокарда (жизнеспособный миокард), а также рубцовых волокон (нежизнеспособного миокарда) в области острой ишемии [19]. Нередко, у пациентов с ОКС при проведении длительной этапной ангиопластики со стентированием, сопровождающимся продленной по времени редукцией коронарного антеградного кровотока, может возникать увеличение объема нежизнеспособного миокарда за счет еще большего уменьшения исходно сниженного резерва коронарного кровотока [17]. Применение местной системы поддержки коронарного кровотока (ретроперфузия миокарда) позволяет улучшить кровоснабжение сердечной мышцы преимущественно на передней стенке левого желудочка и купировать негативный эффект ограничения антеградного кровотока в процессе длительного ЧКВ [20, 21, 22].

Выводы

В процессе длительной эндоваскулярной коррекции многососудистого поражения коронарного артериального русла с локализацией клинико-зависимого поражения в зоне ствола левой коронарной артерии, передней нисходящей артерии и крупных диагональных ветвях целесообразно применять методику местного вспомогательного кровообращения.

В процессе проведения полной эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов высокого риска с острым коронарным синдромом необходимо стремиться к осуществлению ретроградной перфузии передней стенки левого желудочка.

Ретроперфузия передней стенки левого желудочка защищает миокард от интраоперационного усугубления острой ишемии сердечной мышцы, достоверно улучшая диастолическую функцию и локальную сократимость миокарда у пациентов в отдаленные сроки после эндоваскулярного вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Myat A., Patel N., Tehrani S. et al. Percutaneous circulatory assist devices for high-risk coronary intervention. JACC Cardiovasc Interv. 2015. № 8 (2). P. 229-244.

2. Kolh P., Windecker S., Alfonso F., et al. 2014 ESC/EACT Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascalarization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACT). Eur J Cardiothorac Surg. 2014. № 46 (4). P. 517-592.

3. O'Gara P.T., Kushner F.D., Ascheim D.D. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013. № 61. P. 78-140.

4. Amsterdam E.A., Wenger N.K., Brindis R.G., et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014. № 130. P. 344-426.

5. Sjauw K.D., Engstr m A.E., Vis M.M. et al. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? Eur Heart J. 2009. № 30. P. 459-468.

6. Perera D., Stables R., Thomas M. et al. Elective intra-aortic balloon counterpulsation during high-risk percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA. 2010. № 304. P. 867-874.

7. Shah R., Thomson A., Atianzar K. et al. Percutaneous left ventricular support for high-risk PCI and cardiogenic shock: who gets what? Cardiovasc Revasc Med. 2012. № 13. P. 101-105.

8. Maini B., Naidu S.S., Mulukutla S. et al. Real-world use of the Impella 2.5 circulatory support system in complex high-risk percutaneous coronary intervention: The USpella Registry. Catheter Cardiovasc Interv. 2012. № 80. P. 717-725.

9. Froesch P., Martinelli M., Meier P. et al. Clinical use of temporary percutaneous left ventricular assist devices. Catheter Cardiovasc Interv. 2011. № 78. P. 304-313.

10. Klein L.W., Krone R.J. Angiographic Characterization of Lesion Morphology. Cardiac Interventions Today. 2008. № 8. P. 44-49.

11. Белов Ю.В., Вараксин В.А. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению. М.: ДеНово, 2002. С. 55-87.

Belov Yu.V., Varaksin V.A. Postinfarktnoe remodelirovanie levogo zheludochka serdca. Ot koncepcii k khirurgicheskomu lecheniyu. M.: DeNovo, 2002. S. 55-87.

12. Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. М.: Практика, 2005. С. 344.

Shiller N.B., Osipov M.A. Klinicheskaya ekhokardiografiya. M.: Praktika, 2005. S. 344.

13. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах: Учебное пособие. М.: Гэотар-Медиа, 2009. 144 с.

Petrov V.I., Nedogoda S.V. Medicina, osnovannaya na dokazatel'stvakh: Uchebnoe posobie. M.: Geotar-Media, 2009. 144 s.

14. Bandeali S.J., Stone S., Huang H.D. et al. Comparison of segmental wall motion abnormalities on echocardiography in patients with anteroseptal versus extensive anterior wall ST-segment elevation myocardial infarction. J. Electrocardiol. 2012. № 45 (6). P. 551-555.

15. Stretch R., Sauer C.M., Yuh D.D., Bonde P. National trends in the utilization of short-term mechanical circulatory support: incidence, outcomes, and cost analysis. J. Am. Coll. Cardiol. 2014. № 64 (14). P. 1407-1415.

16. Incorvati R.L., Tanberg S.G., Pecora M.J. et al. Clinical application of coronary sinus retroperfusion during high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. J. Am. Coll. Cardiol. 1993. № 22. P. 127-134.

17. Zhang J., McDonald K.M. Bioenergetic consequences of left ventricular remodeling. Ibid. 1995. № 92 (4). P. 1011-1019.

18. Carluccio E., Biagioli G., Alunni A. et al. Patients With Hibernating Myocardium Show Altered Left Ventricular Volumes and Shape, Which Revert After Revascularization: Evidence That Dyssynergy Might Directly Induce Cardiac Remodeling. J. Am. Coll. Cardiol. 2006. № 47. P. 969-977.

19. Перуцкий Д.Н., Макеева Т.И., Константинов С.Л. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда левого желудочка. Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. 2011. № 10. С. 51-59.

Peruckiy D.N., Makeeva T.I., Konstantinov S.L. Osnovnye koncepcii postinfarktnogo remodelirovaniya miokarda levogo zheludochka. Nauchnye vedomosti BelGU. Seriya: Medicina. Farmaciya. 2011. № 10. S. 51-59.

20. Kar S., Drury J.K., Hajduczki L. et al. Synchronized coronary venous retroperfusion for support and salvage of ischemic myocardium during elective and failed angioplasry. J. Am. Coll. Cardiol. 1991. № 18. P. 271-282.

21. Costantini C., Sampaolesi A., Serra C.M. et al. Coronary venous retroperfusion support during high risk coronary angioplasty in patients with unstable angina: preliminary experience. J. Am. Coll. Cardiol. 1991. № 18. P. 283-292.

22. Berland J., Farcot J.C., Barrier A. et al. Coronary venous synchronized retroperfusion during percutaneous transluminal coronary angioplasty of left anterior descending coronary artery. Circulation. 1990. № 81 (4). P. 35-42.

УДК: [612.398.145.4-02:616.19-004.6]+616-008.9 Код специальности ВАК: 14.03.03

РОЛЬ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА: ОТСУТСТВИЕ ПРЯМОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ТКАНЕЙ И ИЗМЕНЕНИЯ КОНФОРМАЦИИ АНТИКАЛЬЦИФИЦИРУЮЩИХ БЕЛКОВ

А.Г. Кутихин[1], Е.А. Великанова[1], Т.В. Глушкова[1], Д.Е. Филипьев[1], А.С. Головкин[1], А.А. Ломзов[2], Д.В. Пышный[2], Ю.А. Живодков[3], Е.В. Григорьев[1,4], Е.Б. Брусина[1,4], О.Л. Барбараш[1,4],
[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово,
[2]ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук»,
[3]Центр коллективного пользования «Технологии наноструктурирования полупроводниковых, металлических, углеродных, биоорганических материалов и аналитические методы их исследования на наноуровне» федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт физики полупроводников им. А.В. Ржанова» Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск,
[4]ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия»

Кутихин Антон Геннадьевич *– e-mail: antonkutikhin@gmail.com*

В данной работе изучена способность кальций-фосфатных бионов вызывать прямую кальцификацию тканей и изменять конформацию антикальцифицирующих белков. В экспериментах in vitro и in vivo показано, что кальций-фосфатные бионы не кальцифицируют бычий и свиной перикард и брюшную аорту крыс соответственно. При помощи спектроскопии кругового дихроизма и анализа антикальцифицирующей функции продемонстрировано, что кальций-фосфатные бионы не изменяют конформацию бычьего сывороточного альбумина и человеческого сывороточного фетуина-А. Таким образом, токсичность для эндотелиальных клеток является единственным механизмом патогенности кальций-фосфатных бионов, известным на настоящий момент времени.

Ключевые слова: бионы, кальцификация, конформация, альбумин, фетуин-А.

In this study, we investigated an ability of calcium phosphate bions to cause direct tissue calcification and change the conformation of anti-calcification proteins. Experiments in vitro and in vivo showed that calcium phosphate bions do not cause calcification of bovine and porcine pericardia and rat abdominal aorta. Circular dichroism and calcification propensity assay demonstrated that calcium phosphate bions do not change the conformation of bovine serum albumin and human serum fetuin-A. Therefore, endothelial toxicity is the only known mechanism of calcium phosphate bions pathogenicity.

Key words: bions, calcification, conformation, albumin, fetuin-A.

Введение

В 2013 г. научная группа из Тайваня синтезировала семейство минерало-органических наночастиц из различных солей и фосфатов [1]. Была выдвинута гипотеза, что данные биомиметические частицы, названные бионами, представляют собой часть физиологического механизма, регулирующего функцию, транспорт и выведение элементов и минералов в организме человека [1]. Кальций-фосфатные бионы (КФБ) формируются в биологических жидкостях при избытке преципитирующих ионов кальция и фосфора или их безуспешном выведении [1]. Эти образования представляют собой кальций-фосфатные частицы ≤ 500 нм в диаметре [1] и могут быть визуализированы при помощи электронной или атомно-силовой микроскопии как сферические наночастицы, формирующие агрегаты и состоящие из углерода, азота, кислорода, водорода, кальция и фосфора [1]. Кроме того, они содержат некоторые белки [1].

В пионерской работе было показано, что КФБ идентичны между собой при выделении из различных биологических жидкостей [1]. В нашей недавней работе также было продемонстрировано, что КФБ, выделенные из кальцифицированных атеросклеротических бляшек, и искусственно синтезированные КФБ имеют практически одинаковую морфологию и химический состав [2]. Было обнаружено, что факторы риска развития атеросклероза и кальцификации клапанов сердца аналогичны тем, что способствуют формированию КФБ в крови [2]. Это указывает на их возможную патогенность и роль в сердечно-сосудистой кальцификации. В то же время остается не вполне ясным, являются ли КФБ патогенными частицами и истинной причиной сердечно-сосудистой кальцификации или это всего лишь безвредный продукт фосфорно-кальциевого гомеостаза. Ранее в нашей работе было показано, что КФБ обладают токсическим действием на эндотелиальные клетки [3]. Они способствуют их апоптозу, снижают их жизнеспособность, а также индуцируют синтез проатеросклеротических цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 in vitro и вызывают гиперплазию интимы in vivo [3]. Причиной этому может являться интернализация КФБ эндотелиальными клетками [3].

В то же время теоретически возможны еще два механизма патогенного действия КФБ: прямая кальцификация тканей и конформационные изменения антикальцифицирующих белков.

Цель исследования: оценить, вызывают ли КФБ прямую кальцификацию тканей и конформационные изменения антикальцифицирующих белков.

Материал и методы

Искусственный синтез КФБ

Готовились базовые растворы $CaCl_2$ (0,45M, Sigma-Aldrich) и $Na_2HPO_4*12H_2O$ (0,2M, Sigma-Aldrich), которые

далее разбавлялись до равных концентраций в 1 мМ во флаконе с 10 мл культуральной среды (среда DMEM, 10% фетальная бычья сыворотка, 1% раствор L-глутамина-пенициллина-стрептомицина и 0,4% раствор амфотерицина B, Gibco) и инкубировались при 37°C, 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo). Для искусственного синтеза КФБ, содержащих исключительно бычий сывороточный альбумин (БСА-КФБ), или человеческий сывороточный фетуин-А (ЧСФ-КФБ) разбавляли базовые растворы $CaCl_2$ и Na_2HPO_4*$12H_2O$ в DMEM до равных концентраций в 1 мМ и затем добавляли БСА (500 мкг/мл, Sigma-Aldrich) и ЧСФ (10 мкг/мл, Sigma-Aldrich) соответственно. Все процедуры осуществлялись в стерильных условиях. Длительность культивирования составила 6 недель, после чего растворы инкубировались в течение 3 дней при 4°C, центрифугировались при 200000 x g (Optima MAX-XP Ultracentrifuge, Beckman Coulter) в течение 1 ч при 4°C, осадок растворялся в бидистиллированной воде или 0,9% растворе NaCl. Количество КФБ в растворе определялось измерением оптической плотности (ОП) на длине волны 650 нм в соответствии со стандартами МакФарланда (0,5, 1 и 2 МкФ с соответствующими значениями ОП 0,08–0,10, 0,14–0,17 и 0,27–0,31). Во всех экспериментах для измерения ОП использовался микропланшетный ридер «Униплан» (Пикон, Россия).

Животные

Четырнадцать крыс-самцов породы Wistar (вес 250–300 г, возраст 12–14 недель) использовались для экспериментов на животных. Животные содержались в полипропиленовых клетках (пять крыс на клетку), выстланных деревом, и имели доступ к воде и пище ad libitum. В течение всего времени эксперимента поддерживались стандартные условия температуры (24±1°C), относительной влажности (55±10%) и 12-часовые циклы света и темноты. Осмотр крыс проводился ежедневно. Все процедуры осуществлялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных и были одобрены этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Животная модель

После введения в анестезию 3% изофлураном все животные получали ингаляционную анестезию 1,5% изофлураном в течение всего времени операции. Использовалась оригинальная экспериментальная модель ангиопластики аорты крысы с применением баллона для коронарной ангиопластики [4]. Аорта пунктировалась в проксимальном направлении иглой 21G, баллонный катетер DIOR 2.0x15 мм вставлялся в просвет аорты при помощи 0.014-дюймового проводника, и проводилась ангиопластика с давлением 10 атмосфер в течение 10 секунд. Катетер выводился, и процедура повторялась трижды для повреждения эндотелия. Все процедуры проводились в асептических условиях. Раствор КФБ (700 мкл, 0,5 МкФ) или такой же объем 0,9% NaCl (Gibco) вводился в кровеносное русло опытных и контрольных крыс соответственно (по 7 животных) путем инъекции в хвостовую вену.

Забор тканей, окраска и гистологический анализ

Спустя пять недель после операции все животные умерщвлялись передозировкой углекислого газа. Сегменты брюшной аорты крыс (≥ 2,5 см) иссекались, фиксировались в 10% забуференном формалине (Electron Microscopy Sciences), заключались в парафин (Electron Microscopy Sciences) и производились срезы (3 мкм). После окраски по Коссу и ализариновым красным в соответствии с общепринятой методикой срезы с каждой аорты оценивались световой микроскопией (Axioscop 40 Lab Microscope, Carl Zeiss) для оценки гиперплазии интимы и отношения интимы к медии. Ширина интимы и медии оценивалась с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health). На каждую окраску оценивалось по три среза с каждой крысы, и вычислялось среднее значение для статистического анализа.

Модель кальцификации in vitro

Сегменты бычьего и свиного перикарда (НеоКор, Россия), зафиксированные в 0,625% растворе глютарового альдегида в течение 1 месяца, инкубировались в культуральной среде при 37°C, 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo). Инкубация проводилась в 6-луночных планшетах, по четыре сегмента перикарда на лунку. Все образцы делились на четыре группы, экспонированные КФБ (200 мкл, 2 МкФ), $CaCl_2$ и Na_2HPO_4*$12H_2O$ в равных концентрациях (1 мМ или 10 мМ) или 200 мкл стерильного ФСБ. Все измерения проводились в дублях. Гистологическая оценка различных сегментов из одной лунки проводилась на 3-й и 6-й неделе инкубации. Образцы ткани нарезались на криотоме, окрашивались ализариновым красным и оценивались на наличие отложений солей кальция (AxioImager.A1, Carl Zeiss).

Пробоподготовка образцов к спектроскопии кругового дихроизма и анализу антикальцифицирующей функции белков

БСА (45 мл, 50 мг/мл в стерильной бидистиллированной воде) инкубировался с 5 мл раствора БСА-КФБ (2 МкФ) или стерильной бидистиллированной воды. Смесь помещалась в пробирки Falcon при 37°C, 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo) на 1 неделю. ЧСФ (9 мкл, 1 мкг/мкл в стерильной бидистиллированной воде) инкубировался с 1 мкл раствора ЧСФ-КФБ (2 МкФ) или стерильной бидистиллированной воды. Смесь помещалась в 1.66 мл пробирки при 37°C, 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo) на 1 неделю. Затем все растворы замораживались при -40°C в течение суток и далее лиофилизировались в течение суток (FreeZone Plus 2.5 Liter Cascade Benchtop Freeze Dry System, Labconco). После лиофилизации приблизительно половина порошка подвергалась декальцификации 0.5М дигидратом динатриевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) в течение 6 ч при комнатной температуре, снова замораживалась в течение суток при -40°C и далее лиофилизировалась в течение суток. Все образцы приготавливались в дублях.

Спектроскопия кругового дихроизма

Спектры записывались при 20°C на спектрометре кругового дихроизма Jasco J-600 (Jasco) с использованием кварцевых кювет толщиной 1 мм. Спектры БСА измерялись на длине волны между 185 и 270 нм со скоростью сканирования 50 нм/мин., разрешении и ширине полосы пропускания 1 нм и чувствительности 50 миллиградусов. Спектры ЧСФ измерялись при тех же самых настройках, исключая чувствительность, которая составила 5 миллиградусов. Каждый спектр представляет собой среднее

3 или 5 последовательных сканирований для БСА и ЧСФ соответственно. Концентрации БСА и ЧСФ составили 0,01 мкг/мкл и 0,055 мкг/мкл соответственно.

Анализ преципитации белка из раствора

Нативный БСА (45 мл, 50 мг/мл в стерильном 0,9% растворе NaCl) инкубировался с 5 мл раствора БСА-КФБ (2 МкФ) или стерильного 0,9% раствора NaCl. Смесь помещалась в пробирки Falcon при 37°C, 5% CO_2 и высокой влажности (MCO-18AIC, Sanyo) на 1 неделю. Концентрация растворимого белка оценивалась сразу же после раскапывания, на 1-, 3-, 5- и 7-й день по методу Брэдфорда (спектрофотометр GENESYS 6 UV-Vis, Thermo Scientific) в соответствии с традиционным протоколом. Все измерения проводились в дублях, и средние значения использовались для последующего анализа.

Анализ антикальцифицирующей функции белков

Лиофилизированный БСА, инкубированный с раствором БСА-КФБ (2 МкФ) или со стерильной бидистиллированной водой с или без последующей декальцификации, растворялся в DMEM до концентрации 500 мкг/мл, и базовые стерильные растворы $CaCl_2$ и Na_2HPO_4*$12H_2O$ затем разбавлялись в этом растворе до равных концентраций в 0,1; 0,2; 0,5; 1 и 2 мМ. Аналогичная процедура проводилась с лиофилизированным ЧСФ (10 μг/мл). Спустя 48 ч инкубации при 4°C измерялась ОП на длине волны 650 нм для оценки антикальцифицирующей способности опытного и контрольного БСА и ЧСФ. Все измерения проводились в дублях, и средние значения использовались для последующего анализа.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился при помощи программы MedCalc (MedCalc Software). Оценка нормальности распределения оценивалась по критерию д'Агостино-Пирсона. Данные представлялись с помощью медианы, межквартильного расстояния (25 и 75 процентили), среднего и доверительных интервалов (ДИ) для медианы и среднего. В зависимости от типа распределения, две независимые группы сравнивались по U-критерию Манна-Уитни или t-критерию Стьюдента, три и более независимые группы сравнивались по критерию Краскелла-Уоллиса или однофакторным дисперсионным анализом (ОДА) с последующим попарным сравнением по U-критерию Манна-Уитни или t-критерию Стьюдента в том случае, если статистически значимые различия были выявлены критерием Краскелла-Уоллиса или ОДА соответственно. Поправка на множественные сравнения проводилась вычислением средней доли ложных отклонений гипотез (false discovery rate). P-значения или q-значения в случае вычисления средней доли ложных отклонений гипотез (q-значения – это P-значения после поправки с использованием этого метода) ≤0,05 признавались статистически значимыми.

Результаты исследования

Для оценки способности КФБ вызывать кальцификацию напрямую были проведены эксперименты на модели кальцификации перикарда in vitro. Не удалось обнаружить кальцификации как бычьего, так и свиного перикарда, экспонированного КФБ; в то же время экспозиция $CaCl_2$ и Na_2HPO_4*$12H_2O$ в равной концентрации 1 или 10 мМ вызывала образование отложений солей кальция (рис. 1). Для подтверждения этих результатов была проведена окраска по Коссу и ализариновым красным срезов тканей брюшной аорты крыс из животной модели, что использовалось для оценки гиперплазии интимы (рис. 2) [3]. Отложений солей кальция обнаружено не было.

РИС. 1.
Кальций-фосфатные бионы не вызывают кальцификацию перикарда in vitro

Примечание: *окраска ализариновым красным выявила отложения кальция в бычьем (сверху) и свином (снизу) перикарде, экспонированном перенасыщенным раствором $CaCl_2$ и Na_2HPO_4*$12H_2O$ (справа), но не фосфатно-солевом буфере (контроль) и КФБ (слева).*

РИС. 2.
Кальций-фосфатные бионы не вызывают кальцификацию брюшной аорты in vivo

Примечание: *окраска ализариновым красным (справа) и по Коссу (слева) не выявила отложений кальция в брюшных аортах крыс, экспонированных КФБ.*

РИС. 3.
Синтез кальций-фосфатных бионов, содержащих лишь БСА или ЧСФ.

Примечание: *Сканирующая электронная микроскопия выявила сходство обычных КФБ с КФБ, содержащими лишь БСА (сверху) или ЧСФ (снизу).*

РИС. 4.
Кальций-фосфатные бионы не изменяют конформацию БСА и ЧСФ.

Примечание: *А) Спектроскопия кругового дихроизма БСА и ЧСФ, инкубированных с БСА-КФБ, ЧСФ-КФБ или бидистиллированной водой с или без последующей декальцификации, не выявила структурных изменений данных белков после экспозиции КФБ.*
Б) Анализ антикальцифицирующей функции БСА и ЧСФ, инкубированных с БСА-КФБ, ЧСФ-КФБ или бидистиллированной водой с или без последующей декальцификации, не выявил функциональных изменений данных белков после экспозиции КФБ.
В) Анализ преципитации не выявил снижения концентрации БСА в процессе инкубации с БСА-КФБ.

Для оценки способности КФБ изменять конформацию антикальцифицирующих белков был проведен ряд экспериментов с КФБ, содержащих только БСА или ЧСФ. Сканирующая электронная микроскопия выявила, что морфология БСА-КФБ и ЧСФ-КФБ сходна с морфологией обычных КФБ (рис. 3). Для оценки конформации были измерены спектры кругового дихроизма БСА и ЧСФ, инкубированных с раствором БСА-КФБ, ЧСФ-КФБ или стерильной бидистиллированной водой с или без последующей декальцификации. Не было выявлено значимых различий между спектрами (рис. 4А). Далее была изучена антикальцифицирующая функция БСА и ЧСФ. Ее анализ также не выявил какого-либо значимого различия между образцами (рис. 4Б). Наконец, было исследовано, способны ли КФБ индуцировать преципитацию БСА из раствора. Не было выявлено каких-либо значимых различий между образцами (рис. 4В).

Обсуждение

В данном исследовании впервые изучена способность КФБ вызывать кальцификацию напрямую как in vitro, так и in vivo. Не удалось обнаружить кальцификации, связанной с КФБ; в то же время, перенасыщенные растворы $CaCl_2$ и $Na_2HPO_4*12H_2O$ в равных концентрациях 1 или 10 мМ вызывали значительное отложение солей кальция. Поэтому было предположено, что именно гиперкальциемия и гиперфосфатемия, а не КФБ, вызывают прямую сердечно-сосудистую кальцификацию. Более того, именно КФБ способны нейтрализовывать вредоносные эффекты перенасыщения солями кальция и фосфора. Это подтверждает гипотезу Wu, Young и их соавторов [1], которые предположили, что КФБ, образующиеся в биологических жидкостях в результате перенасыщения ионами кальция и фосфора, могут быть частью физиологического механизма, регулирующего функции, транспорт и выведение этих элементов в организме человека. Также можно предположить, что кальций-фосфатные частицы, которые были обнаружены в тканях органов сердечно-сосудистой системы рядом научных групп [5–12], формируются там как результат гиперкальциемии и гиперфосфатемии и поэтому должны рассматриваться как предшественники, а не как индукторы кальцификации.

Также было исследовано, способны ли КФБ изменять конформацию антикальцифицирующих белков. Для этой цели были выбраны БСА и ЧСФ, поскольку они представляют два различных механизма связывания кальция [13]. Антикальцифицирующее действие ЧСФ обусловлено отрицательными зарядами β-слоя домена D1, которые занимают места фосфатных группировок в кристаллах гидроксиапатита, что приводит к высокоаффинному связыванию кальция [13]. В то же время БСА связывает ионизированный кальций посредством множественных отрицательно заряженных аминокислот на своей поверхности [13]. Таким образом, ЧСФ связывает фосфат кальция с высокой аффинностью, в то время как БСА связывает свободный кальций с низкой аффинностью [13]. В данной работе не было выявлено никаких структурных или функциональных изменений в БСА или ЧСФ после экспозиции КФБ. Поэтому можно предположить, что КФБ не изменяют конформацию антикальцифицирующих белков.

Тем не менее, должно быть отмечено, что КФБ способны обладать другими патогенными эффектами, такими, как токсичность для эндотелиальных клеток. Поэтому они в любом случае не являются «невинными свидетелями» развития атеросклероза.

Выводы

1. КФБ не вызывают прямую кальцификацию;

2. КФБ не изменяют конформацию антикальцифицирующих белков;

3. единственным на данный момент выявленным механизмом патогенности КФБ является токсичность для эндотелиальных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wu C.Y., Young L., Young D. et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids. PLoS One. 2013. Vol. 8. № 9. 75501 p.

2. Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Глушкова Т.В. и др. Сходство минерало-органических наночастиц, выделенных из атеросклеротических бляшек, и искусственно синтезированных минерало-органических наночастиц. Медицина в Кузбассе. 2015. Т. 15. № 4. С. 57-63.

Kutikhin A. G., Velikanova E.A., Glushkova T.V. i dr. Skhodstvo mineralo-organicheskikh nanochastits, vydelennykh iz aterosklerotichesikh blyazhek, i iskusstvenno sintezirovannykh mineralo-organicheskikh nanochastic. Medicina v Kuzbasse. 2015. T. 15. № 4. S. 57-63.

3. Кутихин А.Г., Великанова Е.А., Филипьев Д.Е. и др. Роль кальций-фосфатных бионов в патогенезе атеросклероза: токсичность для эндотелия. Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32. № 6. С. 57-63.

Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Filip'ev D.E. i dr. Rol' kal'ciy-fosfatnykh bionov v patogeneze ateroskleroza: toksichnost' dlya endoteliya. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2015. T. 32. № 6. S. 57-63.

4. Sin'kov M. A., Filip'ev D. E., Sevost'yanova V. V. et al. Experimental model of rat aorta angioplasty with a Paclitaxel releasing balloon catheter. Bull Exp Biol Med. 2014. Vol. 156. № 3. P. 413-415.

5. Miller V. M., Rodgers G., Charlesworth J. A. et al. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2004. Vol. 287. № 3. P. 1115-1124.

6. Pusk s L. G, Tiszlavicz L., R zga Z. et al. Detection of nanobacteria-like particles in human atherosclerotic plaques. Acta Biol Hung. 2005. Vol. 56. № 3-4. P. 233-245.

7. Lee Y. S. Morphogenesis of calcification in porcine bioprosthesis: insight from high resolution electron microscopic investigation at molecular and atomic resolution. J Electron Microsc (Tokyo). 1993. Vol. 42. № 3. P. 156-165.

8. Delogne C., Lawford P. V., Habesch S. M. et al. Characterization of the calcification of cardiac valve bioprosthesis by environmental scanning electron microscopy and vibrational spectroscopy. J Microsc. 2007. Vol. 228. P. 62-77.

9. Weska R. F., Aimoli C. G., Nogueira G. M. et al. Natural and prosthetic heart valve calcification: morphology and chemical composition characterization. Artif Organs. 2010. Vol. 34. № 4. P. 311-318.

10. Schlieper G., Grotemeyer D., Aretz A. et al. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta. Ann Vasc Surg. 2010. Vol. 24. № 3. P. 408-414.

11. Schlieper G., Aretz A., Verberckmoes S. C. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia. J Am Soc Nephrol. 2010. Vol. 21. № 4. P. 689-696.

12. Bertazzo S., Gentleman E., Cloyd K. L. et al. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification. Nat Mater. 2013. Vol. 12. № 6. P. 576-583.

13. Heiss A., DuChesne A., Denecke B. et al. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles. J Biol Chem. 2003. Vol. 278. № 15. P. 13333-13341.

УДК: 615.03:616.831-001:616-005.1

Код специальности ВАК: 14.03.03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

Г.А. Бояринов[1], Л.В. Бояринова[1], А.В. Дерюгина[2], Р.Р. Зайцев[1], О.Д. Соловьева[1], Е.И. Яковлева[1],
[1]ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Бояринов Геннадий Андреевич *– e-mail: boyarin46@mail.ru*

Результаты экспериментально-клинического исследования показали, что формирующиеся при черепно-мозговой травме гипоциркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов вызывают нарушение цитоскелета эндотелиальных клеток и микроциркуляции в микрососудах миокарда. Эти изменения сопровождаются развитием тромбоцитопении. Применение мексикора в посттравматическом периоде сдерживает интенсивность формирования неспецифических факторов активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и эритроцитов.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, цитопротектор мексикор.

The results of experimental and clinical studies have shown that gipocirculation, hypoxia, acidosis and increased production of free radicals formed by traumatic brain injury cause disruption of the cytoskeleton of endothelial cells and microcirculation in the microvessels of the myocardium. These changes are accompanied by the development of thrombocytopenia. The use of mexicor in the posttraumatic period constrains the intensity of the formation of nonspecific activation of vascular-platelet hemostasis and provides a stabilizing influence on the membranes of endothelial cells, platelets and red blood cells.

Key words: traumatic brain injury, the state of the vascular-platelet hemostasis, cytoprotector mexicor.

Введение

Расстройства физиологических функций организма при травме головного мозга носят чрезвычайно разнообразный характер и протекают в рамках динамического стериотипа, названного болезнью поврежденного мозга. Воздействие механической энергии приводит к первичным структурно-функциональным повреждениям мозга, которые, в свою очередь, запускают целый каскад вторичных реакций на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях. Эти реакции вовлекают в патогенез травматической болезни не только первично поврежденные, но и изначально интактные структуры, развивается дисфункция основных функциональных систем, участвующих в поддержании гомеостаза [1–3].

Отдельные авторы указывают, что в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы (ЧМТ) наблюдается системное повреждение сосудистого эндотелия [4, 5], которое имеет неспецифический характер [2, 6]. Основными факторами, вызывающими перестройку цитоскелета эндотелиальных клеток, являются сопровождающие сочетанную ЧМТ гемодинамические сдвиги, гипоксия и окислительный стресс [2, 7–9]. Формирующиеся системные структурные повреждения в сосудах микроциркуляторного русла способствуют агрегации, сладжированию и тромбообразованию форменных элементов крови. Неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия сопровождается синтезом и экспрессией эндотелиоцитами основных индукторов агрегации тромбоцитов: тромбоксан А2, фактор агрегации тромбоцитов и АДФ [2, 7]. Все это приводит к активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза и является основой развития ДВС-синдрома и синдрома полиорганной недостаточности [10, 11]. Поэтому для оптимизации терапии травматической болезни мозга необходимо использовать препараты, обладающие способностью корригировать эндотелиальную дисфункцию, а также проявляющие противогипоксическую и антиоксидантную активность, что позволит улучшить энергетический обмен в клетках и уменьшить последствия оксидативного стресса. В этой связи особый интерес представляет отечественный цитопротектор Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат), способный улучшать клеточный энергообмен за счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий, переключая его на менее кислородзатратный путь синтеза молекул АТФ. Энергосинтезирующий эффект препарата связан с увеличением доставки и потребления клетками сукцината, реализацией феномена быстрого окисления янтарной кислоты сукцинатдегидрогеназой [8, 12, 13]. Антиоксидантные свойства мексикора определяются, образующимся в результате диссоциации производным 3-оксипиридина – эмоксипином, который благодаря своим антирадикальным свойствам оказывает стабилизирующее воздействие на клеточные мембраны, восстанавливая функциональную активность клеток. Мексикор способен в условиях гипоксии восстанавливать NO-продуцирующую функцию эндотелия сосудов [8, 14–16].

Цель исследования: оценить возможности применения цитопротектора Мексикора для коррекции изменений сосудисто-тромбоцитарного гемостаза.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на 36 белых нелинейных крысах-самках массой 180–200 г, по 18 крыс в каждой серии. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press» и требованиями Приказа Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации». Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза с высоты 80 см массой 100 г на теменно-затылочную область головы [17]. В опытной серии крысам после ЧМТ в течение 12 дней ежедневно внутрибрюшинно два раза в день вводили мексикор в дозе 8,0 мг/кг в сутки, в контрольной – физиологический раствор в том же объеме. Введение препарата осуществляли через 1 час после нанесения животным ЧМТ. На 3-, 7- и 12-е сутки с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного наркоза тиопенталом натрия (100 мг/кг) производили срединную торакотомию и извлекали сердце (по 6 животных из каждой группы в отмеченные временные интервалы). Биоптаты миокарда левого желудочка помещали в 2,5% раствор глютарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах и заключали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме фирмы Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (фирмы FEI США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения гемокапилляров.

Обследованы 60 пострадавших с сочетанной ЧМТ в возрасте от 21 года до 80 лет, госпитализированные в ОРиТ в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. Больные были разделены на две группы, сравнимые по исходной тяжести состояния (APACHE II 21,5±4,0 баллов). Больным контрольной группы (n=30) проводили стандартное лечение. Основная группа (n=30) состояла из пациентов, которым дополнительно проводили постоянную внутривенную инфузию мексикора в дозе 100 мг/час в течение 10–12 дней нахождения их в отделении реанимации. Количество тромбоцитов, эритроцитов и содержание гемоглобина определяли на гематологическом анализаторе «Mindray BC 2300». Мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ), объемную скорость выброса (ОСВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) исследовали с помощью компьютерного комплекса «Диамант-М» (Россия). Содержание лактата определяли из проб венозной (v. subclavia) крови на аппарате «Biosen C_lain» (Германия). Суммарную активность свободнорадикальных реакций (I max) изучали в артериальной крови на приборе БХЛ-07 (Россия). Вышеперечисленный комплекс исследований проводили в 1-е сутки (при поступлении) и через 3, 5, 7 и 10 суток лечения. Для определения нормальной величины I max проводили исследование крови, забор которой производили из кубитальной вены утром, натощак у 60 здоровых добровольцев мужского и женского пола в возрасте от 20 до 60 лет, проживающих в Нижегородском регионе. Обработка данных выполнена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при уровне статистической значимости $p<0,05$.

РИС. 1.
Кровеносные капилляры миокарда контрольной серии на 3-и сутки после травмы. А - х4400, Б – х22000, В – х4400, Г – х5600.

РИС. 3.
Гемокапилляры миокарда контрольной серии на 7-е сутки после травмы. А, Б, Г – х11000, В – х5600.

РИС. 2.
Кровеносные капилляры миокарда опытной серии на 3-и сутки после травмы. А– х8900, Б – х4400, В – х15000, Г – х12600.

РИС. 4.
Кровеносные капилляры миокарда опытной серии на 7-е сутки после травмы. А, Б – х11000, В – х7100, Г – х5600.

Результаты и их обсуждение

Исследование гемокапилляров миокарда показало, что на 3-и сутки посттравматического периода у животных контрольной серии эндотелий в ряде микрососудов был набухший, местами отёчный, выявлялась вакуализация цитоплазмы (рис. 1А). В отдельных случаях наблюдали выход эритроцитов за пределы сосудистого русла (Г). В просвете ряда капилляров обнаруживали мембранные структуры, пузыри (А, Г), тромбы из эритроцитов и тромбоцитов (Б), микроагрегаты эритроцитов, ретикулоциты, нейтрофилы (В). Наличие мембранных структур, пузырей, тромбов способствовало затруднению микроциркуляции. В 20% просветы капилляров не содержали осмиофильный материал, что указывает на отсутствие циркуляции в микрососудах (феномен no-refloy).

У крыс опытной серии в этот период контрольного времени определялись только внутрисосудистые изменения, и они были менее выраженными по сравнению с контрольными животными. В 38% капилляров (рис. 2А) определялись эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (плазменные белки). В отдельных гемокапиллярах выявлялись микроагрегаты эритроцитов (Б) и тромбоцитов (Г), обнаруживались ретикулоциты (В) и единичные нейтрофилы. В 41% микрососудов отмечалось уменьшение аморфного осмиофильного материала.

На 7-е сутки посттравматического периода у опытных животных отмечалась положительная динамика восстановления микроциркуляторного русла миокарда: большая часть микрососудов (65%) содержала эритроциты и тонкодисперсный аморфный осмиофильный материал (рис. 4А). В 2 раза уменьшилось (по отношению к 3-м суткам) число капилляров, содержащих небольшое количество грубодисперсного осмиофильного аморфного материала (Б). В 6% капилляров (против 13% на 3-и сутки) выявлены агрегаты тромбоцитов и эритроцитов (В), микроагрегаты эритроцитов и ретикулоцитов, единичные тромбоциты и ретикулоциты (Г).

На 12-е сутки посттравматического периода в обеих сериях, по сравнению с предшествующими этапами исследования,

ТАБЛИЦА.

Динамика показателей сердечной деятельности и сосудистого тонуса, содержания тромбоцитов, эритроцитов, гемоглобина, лактата и активных форм кислорода у больных в сравниваемых группах (M±m)

Показатели	Должные величины	Группа	Этапы исследования, сутки				
			1	3	5	7	10
Тромбоциты	150-450 x 10^9/л	1-я	143±9,0	125±7,0	122±8,0	229±13,0*	311±8,0*
		2-я	145±6,0	142±4,0▲	217±4,0*▲	319±6,0*▲	464±4,0*▲
Эритроциты	4,0-5,0 x 10^{12}/л	1-я	4,37±0,17	3,63±0,17*	3,67±0,11*	3,96±0,05	3,85±0,05*
		2-я	4,25±0,16	3,61±0,15*	3,67±0,12*	3,94±0,09	3,75±0,06*
Hb	13,5-15,5 г/дл	1-я	10,2±0,5	9,4±0,6	10,8±0,7	11,0±0,5	11,6±0,5
		2-я	10,3±0,6	9,5±0,5	10,6±0,5	10,7±0,5	11,3±0,6
МСЛЖ	2,0-4,5 вт	1-я	1,66±0,021	1,61±0,020	2,03±0,040*	2,13±0,028*	1,88±0,024*
		2-я	1,71±0,017	3,12±0,051*▲	3,60±0,036*▲	3,56±0,033*▲	3,51±0,0385*▲
ОСВ	150-390 мл/с	1-я	130,3±1,35	130,2±1,25	176,4±1,06*	179,7±0,73*	177,4±0,42*
		2-я	130,8±1,37	257,6±1,02*▲	264,8±1,00*▲	262,7±0,88*▲	261,5±0,82*▲
ОПСС	892-1348 дин*$см^{-5}$*с	1-я	1416±47,3	1536±22,2*	1346±32,0	1295±28,2*	1203±32,5*
		2-я	1414±45,4	1299±39,5*▲	1211±34,9*▲	1186±30,5*▲	1166±26,3*
Лактат	0,9-1,7 ммоль/л	1-я	2,25±0,10	3,50±0,12*	2,70±0,12*	2,60±0,10*	2,40±0,12
		2-я	2,20±0,11	2,50±0,09▲	2,30±0,10▲	2,35±0,09▲	2,40±0,11
I max	150±1,4 имп/сек	1-я	199±2,5	209±1,9*	217±1,9*	197±1,1	176±1,0*
		2-я	195±2,6	186±2,7*▲	152±2,4*▲	130±1,1*▲	123±1,2*▲

Примечание: ** – достоверность динамики оцениваемых показателей в процессе лечения относительно периода поступления больных, 1-я – контрольная; 2-я – основная группа. ▲ – достоверность различий сравниваемых показателей между группами.*

наблюдается постепенное восстановление структуры микроциркуляторного русла, но по-прежнему изменения ее были более выражены в контрольной серии.

Оценивая ультраструктуру микроциркуляторного русла миокарда, можно заключить, что на 3-и и 7-е сутки после травмы у животных контрольной серии определяются выраженные изменения самих капилляров и внутри- и внесосудистые нарушения. Внутрибрюшинное введение мексикора сдерживает повреждение архитектоники микроциркуляторного русла в миокарде. У этих животных в этот период определяются менее выраженные внутрисосудистые изменения. Формирующиеся структурные повреждения микроциркуляторного русла в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, способствуют агрегации, сладжированию и тромбообразованию форменных элементов крови.

Уже в первые сутки после травмы у больных обеих групп отмечен одинаковый уровень снижения тромбоцитов (таблица). Основной причиной тромбоцитопении является потребление тромбоцитов в процессе активации сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Роль кровопотери в развитии этого состояния была одинаковой в обеих группах, так как количество эритроцитов и содержание в них гемоглобина не отличалось в сравниваемых группах на всех этапах исследования. В контрольной группе тромбоцитопения достигает максимума на 3-и и 5-е сутки после травмы. Количество тромбоцитов, по сравнению с первыми сутками, снижается на 13% и 15% соответственно. На 7-е и 10-е сутки число тромбоцитов возросло и превышало уровень первых суток в 1,6 раза и 2,2 раза соответственно, но не достигало верхних границ должных величин.

У пациентов на фоне инфузии мексикора тромбоцитопения максимально проявляется на 3-и сутки после травмы и степень ее выраженности определяется на 14% меньше, чем в контрольной группе. На 5-е сутки количество тромбоцитов повышается на 50%, в то время как в контрольной группе продолжает уменьшаться относительно первых суток после травмы. На 7-е сутки травматической болезни наблюдается восстановление уровня тромбоцитов, а на 10-е сутки он достигает верхних границ должных величин. Статистически значимые различия между содержанием тромбоцитов в крови в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах посттравматического периода.

Известно, что на функции эндотелиоцитов и тромбоцитов оказывают существенное регуляторное влияние гемодинамические сдвиги [7], а пострадавшие с сочетанной ЧМТ, госпитализированные в ОРиТ, находились в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. В первые сутки после травмы у пострадавших обеих групп определялась одинаково пониженной МСЛЖ относительно должных величин. На 3-и сутки после травмы, несмотря на проведение интенсивной инфузионно-трасфузионной терапии, у пациентов контрольной группы МСЛЖ не изменяется и остается на прежнем уровне, а у больных, защищенных мексикором, возрастает на 82%. На 5-е сутки травматической болезни у пациентов контрольной группы МСЛЖ увеличивается на 22% по сравнению с периодом их поступления и составляет 2,03±0,040 Вт, а у больных на фоне инфузии мексикора – возрастает на 110% и составляет 3,60±0,036 Вт. На достигнутых величинах в группах МСЛЖ остается такой же и на 7-е и 10-е сутки исследования. При этом статистически значимые различия между значениями МСЛЖ в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах посттравматического периода.

ОСВ у пострадавших при поступлении определялась пониженной, по сравнению с ее должными величинами, и была одинаковой в обеих группах. На 3-и сутки после травмы у пациентов контрольной группы ее величина остается на прежнем уровне, а у больных, защищенных мексикором,

возрастает на 96%. На 5-е сутки лечения у пациентов контрольной группы ОСВ увеличивается на 35% по сравнению с периодом их поступления и составляет 176,4±1,06 мл/с, а у больных на фоне инфузии мексикора возрастает на 102% и составляет 264,8±1,00 мл/с. На достигнутых величинах в группах ОСВ остается такой же на 7-е и 10-е сутки исследования. При этом статистически значимые различия между значениями ОСВ в сравниваемых группах появляются на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах травматической болезни.

В первые сутки после травмы у пострадавших обеих групп определялось одинаково повышенным ОПСС относительно должных величин. На 3-и сутки лечения у пациентов контрольной группы ОПСС возросло на 8%, а у больных, защищенных мексикором, уменьшилось на 8%. На 5-е сутки травматической болезни ОПСС уменьшилось в обеих группах пациентов по сравнению с периодом их поступления, в контрольной на 5% и составило 1346±3,20 дин*см$^{-5}$*с, а у больных на фоне инфузии мексикора – на 14% и составило 1211±3,49 дин*см$^{-5}$*с. На 7-е и 10-е сутки после травмы в сравниваемых группах наблюдается дальнейшее снижение ОПСС. Достоверно низкие значения ОПСС у пациентов на фоне инфузии мексикора, по сравнению с контрольной группой, определяются уже на 3-и сутки и сохраняются на всех последующих этапах исследования посттравматического периода.

Сравнительный анализ показателей гемодинамики свидетельствует, что при поступлении у пострадавших в обеих группах определяется гипоциркуляторный тип кровообращения в одинаковой степени выраженный. В результате снижения МСЛЖ и ОСВ уменьшилась скорость движения крови, а вследствие этого и сила бокового сдвига в направлении к стенке сосуда, а это способствовало замедлению секреции эндотелиоцитами оксида азота (NO), ибо известно, что основным регулятором его экспрессии является сила, действующая на эндотелий при движении крови [18]. NO является мощным вазодилататором. Возникший при этом дисбаланс эндотелий-зависимой сократимости и релаксации сосудов вызвал повышение ОПСС. Выявленная направленность изменений МСЛЖ, ОСВ и ОПСС в процессе проведения инфузионно-транфузионной терапии убедительно показала, что у больных на фоне инфузии мексикора, по сравнению с пациентами контрольной группы, в более ранние сроки восстанавливаются функциональные показатели сердечно-сосудистой деятельности и в меньшей степени снижается синтез NO. Последний, кроме вазодилятирующего эффекта, обладает мощными антиагрегантным и антиадгезивным действиями на тромбоциты и другие клетки крови. В этой связи на снижение уровня постоянно синтезируемого клетками эндотелия NO указывают и выявленные внутрисосудистые изменения в гемокапиллярах миокарда у крыс, перенесших ЧМТ, которые были более выражены в контрольной серии и проявлялись в адгезии и агрегации тромбоцитов и эритроцитов.

Вследствие развивающейся гипоциркуляции кровообращения, снижения содержания эритроцитов и гемоглобина в организме пациентов после перенесенной сочетанной ЧМТ формируется кислородная задолженность. Концентрация молочной кислоты у пострадавших при поступлении определялась повышенной и была одинаковой в обеих группах. Через трое суток после травмы, относительно предшествующего этапа, у пациентов контрольной группы уровень лактата увеличился на 52%, а у больных, защищенных мексикором, всего лишь на 15%. На 5-е и 7-е сутки посттравматического периода, по сравнению с предшествующим этапом исследования, в обеих группах определялось снижение уровня лактата. Однако, начиная с 3-х суток после травмы, концентрация молочной кислоты в венозной крови определялась достоверно меньше у пациентов, защищенных мексикором, чем в контрольной группе, и такая направленность сохранялась до 7-х суток течения травматической болезни. На 10-е сутки после травмы уровень лактата выявлялся одинаковым в обеих группах, но превышал его должные значения на 60%. Быстро развивающаяся и длительно сохраняющаяся гипоксия у больных, перенесших сочетанную ЧМТ, оказывала неблагоприятное воздействие на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз и способствовала повышенному образованию активных форм кислорода.

Активность свободнорадикальных процессов в артериальной крови в 1-е сутки наблюдения возросла относительно должных величин и выявлялась одинаковой в обеих группах больных. На протяжении последующих 10 суток посттравматического периода у пациентов контрольной группы уровень циркулирующих активных форм кислорода в артериальной крови достоверно превышал таковой у больных, защищенных мексикором. Такая направленность активности свободнорадикальных процессов в сравниваемых группах свидетельствует о более активном протекании их в организме пациентов контрольной группы по сравнению с больными, защищенными мексикором.

Анализируя результаты проведенного экспериментально-клинического исследования, можно заключить, что развивающиеся при сочетанной ЧМТ гипоциркуляция кровообращения, гипоксия, ацидоз и повышенное образование свободных радикалов приводят к перестройке цитоскелета эндотелиальных клеток. Неспецифическое системное повреждение сосудистого эндотелия вызывает системную активацию сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Этот механизм коагуляции сопровождается повышенным потреблением тромбоцитов, но у больных, защищенных мексикором, определяется статистически значимо больше тромбоцитов, по сравнению с контрольной группой, на всех этапах исследования. Повышенное потребление тромбоцитов у пациентов контрольной группы свидетельствует о более выраженной активации в их организме сосудисто-тромбоцитарного механизма гемостаза, чем у больных, защищенных мексикором. Сравнительный анализ показателей гемодинамики, содержания лактата и активных форм кислорода в крови свидетельствует, что у пациентов на фоне инфузии мексикора, по сравнению с контрольной группой, в посттравматическом периоде в меньшей степени выраженности проявляются неспецифические факторы активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Такая направленность исследуемых показателей в сравниваемых группах подтверждает перспективность включения в комплекс интенсивной терапии раннего посттравматического периода отечественного цитопротектора мексикора, который, улучшая клеточный

энергообмен и угнетая свободнорадикальные процессы, предупреждает и/или замедляет повреждающее действие гипоксии и свободных радикалов на биомембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и других клеток крови. Принимая во внимание вышеперечисленные факты, логично заключить, что применение мексикора в посттравматическом периоде, обусловленном ЧМТ благодаря его противогипоксическим и антирадикальным свойствам, препарат не только сдерживает интенсивность формирования неспецифических факторов активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, но и оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны эндотелиоцитов, тромбоцитов и эритроцитов и, вследствие этого, восстанавливает их функциональную активность, что в значительной степени предотвращает вторичные повреждения мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахов А.А., Бубнова И.Д. Повреждение головного мозга и регуляция кровообращения. Екатеринбург: УрО РАН. 2001. 129 с.

Astakhov A.A., Bubnova I.D. Povrezhdenie golovnogo mozga i regulyaciya krovoobrascheniya. Ekaterinburg: UrO RAN. 2001. 129 s.

2. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербаков П.Н. Гемостаз и сосудистый эндотелий при черепно-мозговой травме. Омск-Надым: Омская областная типография, 2003. С. 168.

Semchenko V.V., Voynov A.Yu., Golevcova Z.Sh., Govorova N.V., Scherbakov P.N. Gemostaz i sosudistiy endoteliy pri cherepno-mozgovoy travme. Omsk-Nadym: Omskaiya oblastnaya tipografiya, 2003. S. 168.

3. Лекции по черепно-мозговой травме: учебное пособие / под ред. В.В. Крылова. М.: Медицина, 2010. 320 с.

Lekcii po cherepno-mozgovoy travme: uchebnoe posobie / pod red. V.V. Krylova. M.: Medicina, 2010. 320 s.

4. Шляпников С.А. Синдром системной воспалительной реакции и сепсиса при тяжелой механической травме: автореф. дис. ... док. мед. наук. СПб. 1994. 41 с.

Shlyapnikov S.A. Sindrom sistemnoy vospalitelnoy reakcii i sepsisa pri tyazholoy mekhanicheskoy travme: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. SPb. 1994. 41 s.

5. Черний В.И., Городник Г.А. Роль синдрома системного воспалительного ответа в патогенезе травматической болезни головного мозга. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 1998. Т. 4. № 3. С. 50-54.

Cherniy V.I., Gorodnik G.A. Rol' sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta v patogeneze travmaticheskoy bolezni golovnogo mozga. Bil' znebolyuvaniya i intencivna terapiya. 1998. T. 4. № 3. S. 50-54.

6. Бояринов Г.А. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. В книге: Основы интенсивной терапии в хирургической клинике. Н. Новгород. 1992. С. 61-101.

Boyarinov G.A. Disseminirovannoe vnutrisosudistoe svertyvanie krovi. V knige: Osnovy intensivnoy terapii v Khirurgicheskoy klinike. N. Novgorod: 1992. S. 61-101.

7. Долгов В.В., Свирин П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2005. С. 227.

Dolgov V.V., Svirin P.V. Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza. M.-Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada», 2005. S. 227.

8. Болдина Н.В., Михин В.П., Чернятина М.А. Эффективность некоторых кардиопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложненной острым ишемическим инсультом. Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии. 2008. № 2. С. 2-6.

Boldina N.V., Michin V.P., Cherniyatina M.A. Effektivnost' nekotorih kardioprotektorov u bol'nyh arterial'noj gipertenziej, oslognennojostrim ichemicheskim insultom. Effektivnaya farmakoterapija v kardiologii i angiologii. 2008. № 2. S.2-6.

9. Михин В.П., Григорьева Т.А., Цуканова Ю.А. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных артериальной гипертензией на фоне сахарного диабета и возможность ее коррекции мексикором. Фарматека. Кардиология/неврология. 2008. № 169 (15). С. 1-4.

Mikhin V.P., Grigor'eva T.A., Cukanova Yu.A. Disfunkciya sosudistogo endoteliya u bol'nykh arterial'noy gipertenziey na fone sakharnogo diabeta i vozmozhnost' ee korrekcii meksikorom. Farmateka. Kardiologiya/nevrologiya. 2008. № 169 (15). S. 1-4.

10. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань: Фэн, 2000. 364 с.

Zubairov D.M. Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya. Kazan': Fen, 2000. 364 s.

11. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. М.: Триада-Х, 2002. 496 с.

Makacariya A.D., Mischenko A.L., Bicadze V.O., Marov S.V. Sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertyvaniya krovi v akusherskoy praktike. M.: Triada-X, 2002. 496 s.

12. Саушев А.С., Бояринов Г.А., Усанова А.А. и др. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда. Общая реаниматология. 2010. № 1. С. 64-68.

Saushev A.S., Boyarinov G.A., Usanova A.A. i dr. Medikamentoznaya profilaktika reperfuzionnykh povrezhdeniy pri trombolitcheskoy terapii infarkta miokarda. Obschaya reanimatologiya. 2010. № 1. S. 64-68.

13. Бояринов Г.А., Котлов И.С., Бричкин Ю.Д. и соавт. Применение цитопротектора мексикор у больных с острыми формами ИБС. Методические рекомендации. Н. Новгород. 2010. 44 с.

Boyarinov G.A., Kotlov I.S., Brichkin Yu.D. i soavt. Primenenie citoprotektora meksikor u bol'nykh s ostrymi formami IBS. Metodicheskie rekomendacii. N. Novgorod. 2010. 44 s.

14. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. Лечащий врач. 2003. № 4. С. 70-74.

Golikov A.P., Boycov S.A., Mikhin V.P. Svobodnoradikal'noe okislenie i serdechno-sosudistaya patologiya: korrekciya antioksidantami. lechaschiy vrach. 2003. № 4. S. 70-74.

15. Серов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности мексикора. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. № 1. С. 24-28.

Serov L.N., Smirnov L.D., Shaposhnikova G.I., Guranova N.N. Kliniko-experimental'noe issledovanie protivoishemicheskoy i gipolipidemicheskoy aktivnosti meksikora. Klinicheskie issledovaniya lekarstvennykh sredstv v Rossii. 2004. № 1. S. 24-28.

16. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., Соловьева О.Д., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Зайцев Р.Р., Матюшкова Е.А. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой //Вестник интенсивной терапии. 2014. № 6. С. 43-46.

Boyarinova L.V., Boyarinov G.A., Solov'eva O.D., Moshnina E.V., Voennov O.V., Zaicev R.R., Matyushkova E.A. Korrekcia aktivnosti svobodnoradikal'nogo okisleniya meksicorom bol'nykh s sochetannoy cherepno-mozgovoy travmoy. Vestnik intensivnoy terapii. 2014. № 6. S. 43-46.

17. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. Украинский нейрохирургический журнал. 2008. № 2. С. 10-12.

Cymbalyuk V.I., Kochin O.V. Experimental'noe modelirovanie cherepno-mozgovoy travmy. Ukrainskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal. 2008. № 2. S. 10-12.

18. Monkada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. Ann.N. Y. Acad. Sei. 1997. № 811 (10). P. 60-67.

УДК: [572.5+581.4:616.89]-07

Код специальности ВАК: 14.03.03

АНТРОПОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ СОМАТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У ЧЕЛОВЕКА: ОБЩИЕ ПОДХОДЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА

Л.Р. Диленян,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Диленян Левон Робертович *– e-mail: levon-nn@yandex.ru*

С позиций антропогенетической модели показан U-образный характер онтогенетической динамики циркуляторного состояния сердечно-сосудистой системы. Это выраженные проявления циркуляторной нестабильности у детей до вступления в пубертатный период, затем четкая стабилизация циркуляторного состояния в 1-м репродуктивном возрасте (22–35 лет) и, начиная с возраста 36 лет, перманентно нарастающая циркуляторная нестабильность. Циркуляторная нестабильность у детей реализуется при преимущественно оптимальной типологической организации кровообращения (I тип) и ограниченном проявлении синдромов циркуляторной ограниченности. С возраста 36 лет циркуляторная нестабильность перманентно нарастает на фоне типологически неоптимального состояния кровообращения (III тип) и увеличения проявляемости синдромов циркуляторной ограниченности и недостаточности.

Ключевые слова: антропогенетическая модель, онтогенетическая модель, прямохождение, гравитация, тип кровообращения, циркуляторное состояние, гемодинамический риск.

U-shaped character of ontogenetic dynamics of circulatory state of cardio vascular system is shown from the point of view of anthropogenetic model. These are clear manifestations of circulatory instability in pre-pubertat children with further distinct stabilization of circulatory state at first reproductive age (22–35 years) and permanently growing circulatory instability since the age of 36. Circulatory instability in children is predominantly implemented with optimal typological organization of blood circulation (type 1) and limited manifestation of circulatory restriction syndromes. Since the age of 36 circulatory instability grows permanently on the background of typologically nonoptimal state of circulation (type 3) and increasing manifestation of syndromes of circulatory restriction and insufficiency.

Key words: anthropogenetic model, ontogenetic model, walking upright, gravitation, circulation type, blood circulation, circulatory condition, hemodynamic risk.

Введение

Морфологические и функциональные изменения в сердечно-сосудистой системе (ССС) в постнатальном онтогенезе, прежде всего, ассоциируются с процессами роста на предефинитивной стадии, а затем со структурными, функциональными и нозологическими трансформациями на дефинитивной и постдефинитивной стадиях развития организма. Следует иметь в виду, что это не только параллельный рост органов и функциональное становление ССС, а гемодинамическое обеспечение ростового процесса в целом, а в дальнейшем, жизнедеятельности организма во всех формах проявлений соматического состояния и в полном функциональном диапазоне «здоровье – нездоровье – предболезнь – болезнь». Рассмотрение возрастной динамики становления ССС вместе с гемодинамическим обеспечением соматического состояния организма в первом приближении и есть «онтогенетическая модель» ССС как системы базового обеспечения роста, физического развития и жизнедеятельности организма.

Однако полнота такой модели должна определяться с учетом особенностей биологии человека. И прежде всего того биологического качества, которое определяет направленность, стадийность процессов роста, физического развития и видовые особенности онтогенетических адаптаций организма. Таким эволюционно обусловленным, онтогенетически формируемым и закрепляемым качеством для человека является прямохождение. Оно первично определяет особенности всех основных составляющих антропогенеза – морфологию, физиологию, психологию [1]. Есть основания полагать, что прямохождение влияет и на нозологию человека, воздействуя на видовые особенности морфологических, функциональных, патологических трансформаций (антропопатологию) соматического состояния организма в процессе роста, физического развития и жизнедеятельности в постнатальном онтогенезе. Это означает, что «антропогенетическое» у человека пронизывает и «онтогенетическое», определяя особенности всех процессов в постнатальном онтогенезе.

Отсюда «антропогенетическая модель» рассматривается не только как поэтапное онтогенетическое формирование прямохождения, являющегося основным позным и двигательным условием жизнедеятельности, а и как перманентную организменную адаптацию к земной гравитации [2, 3].

В процессе этой адаптации условная величина гидростатического фактора (gmh, усл.ед., где g – ускорение свободного падения (принято за 1), m – масса крови (в мл, плотность крови принята за 1) и h – высота гидростатического столба крови (от уровня сердца до стоп, в см)) увеличивается на несколько порядков (рис. 1, справа вверху). Основой такого увеличения является поэтапный переход к прямохождению. Ростовое увеличение массы тела сопровождается увеличением объема и массы крови, что усиливает весовую составляющую (m) гидростатического столба крови. А сама высота

РИС. 1.
Перманентное усиление гидростатического (гравитационного) фактора кровообращения в процессе роста и поэтапного перехода человека к прямохождению на протяжении предефинитивной стадии постнатального онтогенеза.

этого столба (h) также прогрессивно увеличивается в соответствии с ростовым увеличением общей длины тела, а также с изменениями пропорций тела [4]. На рисунке 1 (вверху) перманентное увеличение высоты гидростатического столба крови показано столбиковой диаграммой (затемненная часть) рядом с фигурками тела (авт. ред.).

На графике скорости изменений величины гидростатического фактора (рис. 1, внизу) видно, что его величина (gmh в % за год) растет на протяжении всего предефинитивного периода постнатального онтогенеза, вплоть до общей остановки роста. Причем первый пик скорости увеличения «gmh» отмечается к 1-му году, когда ребенок самостоятельно становится на ноги, и принципиально изменяются гидростатические условия кровообращения. Затем на протяжении 2–3 лет скорость увеличения «gmh» замедляется, после чего она прогрессивно увеличивается до 12–13 лет, остается на стабильно высоком уровне до 17–18 лет и к завершению общего роста (21–22 года) прогрессивно снижается до нуля.

Таким образом, наиболее динамичными периодами формирования гидростатического (гравитационного) фактора кровообращения у человека является первый год жизни (переход к прямохождению), а затем с 4–5-го года и до 12–13 лет (т. е. к началу полового созревания). А это значит, что именно в этих периодах наиболее выраженно проявляется нестабильность антигравитационного напряжения кровообращения. Стабильно напряженной остается регуляция кровообращения по гидростатическому (гравитационному) фактору в периоде полового созревания (12–18 лет). По завершению роста (к 21–22 годам) и физического развития гидростатическая ситуация кровообращения и ее регуляторное обеспечение стабилизируется уже на окончательно сформировавшемся уровне, соответственно конституции и линейным размерам тела.

Однако и в дальнейшем на протяжении репродуктивного и социально активного возрастного периода антигравитационная напряженность относительно усиливается, особенно в 1-м зрелом возрасте (22–35 лет), в связи с увеличением временной экспозиции пребывания в вертикальном положении тела (сидя, стоя, при ходьбе). Затем по мере снижения жизненной активности уменьшается и временная составляющая напряженности функционирования систем организма в режиме антигравитационного обеспечения. Именно в этом возрасте нарастает вероятность болезненных состояний, которые создают дополнительные условия для поддержания и даже усиления такой напряженности при целом ряде нозологических состояний, особенно ССС.

Предложенная «антропогенетическая модель» (периодизация) адаптации к земной силе тяжести в процессе формирования и жизнедеятельности человека в видоспецифических условиях прямохождения [2, 3] проецируется на все три стадии постнатального развития человека (предефинитивная, дефинитивная и постдефинитивная) и хорошо синхронизируется с принятой периодизацией его физического развития.

Цель исследования: обоснование аналитической модели возрастной динамики кровообращения человека с учетом его видоспецифического биологического качества – прямохождения.

Материал и методы

Анализ возрастной динамики состояния ССС с учетом актуальности для человека, как прямоходящего существа, характеристик кровообращения в положении стоя и лежа осуществлялся на основе обсервационного (наблюдательного) клинического исследования лиц разного пола и возраста. Возрастные выборки формировались в соответствии с оригинальной классификацией этапов онтогенетической адаптации к земной гравитации («антропогенетическая модель») в процессе формирования и жизнедеятельности в характерных для человека условиях прямохождения [2, 3]. Общая характеристика циркуляторного состояния ССС у мужчин и женщин осуществлялась по следующим возрастным выборкам: до 8 лет (n=16), 9–14 лет (n=68), 15–21 лет (n=226), 22–35 лет (n=326), 36–55 лет у женщин и 36–60 лет у мужчин (n=658), до 70 лет (n=413) и старше 70 лет (n=198).

Системный анализ состояния кровообращения осуществлялся на основе антропофизиологически ориентированной типологической структуры динамической организации кровообращения [2] и включал в себя связанную характеристику по обязательным условиям стоя и лежа, наиболее полного мультипараметрового комплекса гемодинамических показателей, структурированного по основным гемодинамическим механизмам «емкость–объем–насос–давление–кровоток», по всем отделам ССС, блокам и составляющим кровообращения. Для осуществления такой характеристики использовался аппаратно-программный комплекс диагностической системы АНТРОПОС–CAVASCREEN [5, 6, 7, 8], методическую основу которой составлял комплекс неинвазивных методов исследования ССС (грудная и регионарная тетраполярная реографии, электрокардиография, измерение артериального давления, электрометрия кожи).

На основе многоуровневого критериального [7] и синдромального [8] анализов определялись интегральные характеристики состояния гемодинамического обеспечения соматического состояния, такие как тип динамической организации по антропофизиологическому соотношению минутного объема крови (МОК) «стоя–лежа», общего состояния кровообращения (ОСК) и функциональный класс (ФК) кровообращения, определяющий общий уровень адаптации кровообращения. Степень гемодинамической компенсации кровообращения в целом, по отдельным циркуляторным блокам и составляющим оценивался по уровню гемодинамики риска [7], который определялся по индексу гемодинамической неоптимальности (ИГН, от 0 до 100%).

По каждой возрастной выборке идентифицировалась и оценивалась проявляемость (доля в %) I, II и III типов кровообращения, а также синдрома гемодинамически рискованного состояния (ИГН>30%) и циркуляторного синдрома старения или возрастной амортизации (БВЗ) в целом и по отдельным блокам кровообращения.

Полученные данные анализировались в соответствии с непараметрическими критериями знаков (Ркз) и специфичности превалирования наибольшей доли из суммы долей сопоставляемых подгрупп [9] – выборки 1-го репродуктивного возраста (22–35 лет) и последовательно с остальными возрастными выборками. Принятый уровень достоверности $p \leq 0{,}05$: в таблицах 1 и 2 жирным шрифтом выделены достоверные ($p=0{,}05$) и «*» ($p<0{,}05$ и меньше) отличия от выборки 1-го репродуктивного возраста (22–35 лет). Знаком «**» обозначены достоверно ($p<0{,}05$ и меньше) специфические доли синдрома по выборке.

Результаты исследования

Приведенные на рис. 2 данные демонстрируют выраженную возрастную динамику типологической структуры состояния кровообращения. Последняя у детей до 8 лет представлена преимущественно (64%, $p<0{,}05$) I типом, или гипокинетическим состоянием со снижением МОК стоя. В препубертатном возрасте (9–14 лет) увеличивается доля переходного II типа, при котором МОК стоя и лежа не отличается, и преимущественность по выборке какого-либо типа нивелируется. Стабильной типологическая организация кровообращения становится в периодах завершения роста (15–21 лет) и физической зрелости (22–35 и 36–60 лет). На этом этапе возрастной динамики доля состояний по I типу достигает, соответственно, 85%, 68% и 67%, являясь достоверно ($p<0{,}05$) специфической характеристикой соответствующих возрастных выборок. Постдефинитивный (пострепродуктивный) этап возрастной динамики характеризуется уменьшением доли I типа до 47% и 40% с параллельным нарастанием до 45–50% представительства III типа или гиперкинетического состояния, кардиодинамической характеристикой которого является увеличение МОК стоя. Такая возрастная трансформация типологической структуры кровообращения является отражением неоптимальности в динамической организации циркуляторного состояния ССС.

Обращается внимание, что возрастной границей перехода к перманентно нарастающей в дальнейшем доле III типа является I репродуктивный (зрелый) возраст (22–35 лет). Такая переходная граничная значимость этой возрастной группы определяется и по таким интегральным характеристикам ССС, как суммарная («стоя–лежа») проявляемость (доля по возрастной выборке, в %) состояний с синдромом высокого гемодинамического риска при индексе гемодинамической неоптимальности ИГН>30%, а также состояний с проявлением циркуляторного синдрома старения (БВЗ) или возрастной амортизации.

РИС. 2.
Возрастная динамика типологической структуры кровообращения по проявляемости (доля в %) I, II и III типов кровообращения по антропофизиологическому соотношению МОК «СТОЯ/ЛЕЖА» у мужчин и женщин (суммарно) в постнатальном онтогенезе.

Из данных, представленных на рис. 3 (вверху), видно, что циркуляторная нестабильность ССС по доли гемодинамически рискованных состояний (ИГН>30%) является наибольшей у детей (возрастные выборки до 8 лет и 9–14 лет). В дальнейшем отмечается циркуляторная стабилизация, которая совпадает с завершением процессов роста (15–21 год), достигая своей наибольшей гемодинамической надежности к 1-му репродуктивному возрасту (22–35 лет). И именно эта возрастная выборка является граничной, после которой снова выраженно и перманентно

РИС. 3.
Обзорная характеристика «антропогенетической модели» возрастной динамики ССС у мужчин и женщин (суммарно) по проявляемости (доля в %) гемодинамически рискованных состояний (ИГН >30%) и циркуляторного синдрома возрастной амортизации (БВЗ).

Примечание: *контурные элементы диаграмм использованы, чтобы избежать перекрытия других данных.*

ТАБЛИЦА 1.
Аналитическая матрица «антропогенетической модели» возрастной динамики гемодинамического профиля циркуляторного состояния ССС у мужчин по проявляемости (доля, в %) циркуляторных синдромов старения (БВЗ) и гемодинамического риска (ИГН>30).

БЛОКИ	ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ (лет, n), мужчины						
	До 8 n=8	9-14 n=37	15-21 n=129	22-35 n=209	36-60 n=467	До 70 n=271	70+ n=151
Циркуляторный СИНДРОМ СТАРЕНИЯ (амортизационные проявления – БВЗ)							
ОСК–БВЗ	0	0	1	5	25*	34*	32*
ЛвЖ	0	5	2	4	18*	24*	23*
ПрЖ	0	3	1	3	18*	29*	26*
СЕРДЦЕ	0	8	2	5	28*	35*	34*
ЛЕГКИЕ	0	0	1	2	21*	24*	18*
ГОЛОВА	0	0	0	6	26*	27*	37*
ЖИВОТ	13*	3*	26	29	10*	9*	7*
ТАЗ-БЕДРО	50*	5	3	3	38*	37*	38*
ГОЛЕНЬ	13*	5	0	1	31*	44*	43*
Гемодинамически РИСКОВАННОЕ состояние – ИГН >30%,							
ОСК >30%	38*	8	3	5	21*	20*	16*
АД	88**	25*	7	10	25*	31*	33*
ЧСС	38*	5*	8	13	26*	22*	30*
ЛвЖ	38*	14	5	9	30*	28*	28*
ПрЖ	0	5	2*	8	24*	18*	14*
СЕРДЦЕ	38*	19	5	11	39*	36*	35*
ЛЕГКИЕ	50*	35*	8	12	30*	16	14
ГОЛОВА	75*	70**	21	27	55*	43*	41*
ЖИВОТ	88**	59*	44	41	45	70**	66**
ТАЗ-БЕДРО	88**	92**	32	38	64**	69**	74**
ГОЛЕНЬ	63*	32*	16	16	67**	62**	70**

Примечание: *ОСК – общее состояние кровообращения, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛвЖ – левый желудочек сердца, ПрЖ – правый желудочек сердца.*

нарастает доля гемодинамически рискованных состояний, как по отдельным блокам (сердце, легкие, голова, живот, таз-бедро, голень), так и по общему состоянию кровообращения (ОСК). Описанная возрастная динамика ССС по доле гемодинамически рискованных состояний является принципиально одинаковой у мужчин и женщин. Отличия проявляются или количественно, или по отдельным характеристикам (таблицы 1 и 2).

Отмеченные особенности возрастной динамики типологической организации кровообращения, а также гемодинамически рискованных состояний обосновывают использование характеристик возрастной выборки 1-го репродуктивного возраста (22–35 лет) в качестве «выборки сопоставления» для остальных возрастных выборок. В отношении такого выбора следует согласиться и с таким обоснованием, что именно к этому возрасту завершаются ростовые процессы и стабилизируется соматическое состояние [10]. Можно усилить данную позицию и тем, что именно в пределах 1-го зрелого (репродуктивного) возраста преимущественно реализуется репродуктивная функция, и именно поэтому к этому возрасту осуществляется максимальная соматическая и функциональная стабилизация организма для оптимального обеспечения репродуктивной миссии.

Не менее информативной для обоснования 1-го репродуктивного возраста в качестве «выборки сравнения» явилась и характеристика возрастной динамики ССС по синдрому большего биологического возраста (БВЗ), или циркуляторному синдрому старения (рис. 3, внизу). По возрастной динамике этого общего синдрома рельефно подчеркивается граничное положение возрастной выборки 22–35 лет в нарастании циркуляторных проявлений синдрома старения. При этом совершенно закономерно, по сравнению с ИГН, по возрастной динамике проявляемости синдрома БВЗ еще более выраженно выделяется граничная значимость характеристик выборки по 1-му репродуктивному возрасту. Если по отдельным блокам кровообращения синдром, ассоциируемый с амортизацией циркуляторного состояния, отмечался и в младших возрастных группах, то после 35 лет доля синдрома БВ-З перманентно и выраженно увеличивалась, отражая реальный процесс старения.

Выявляемая U-образная возрастная динамика по гемодинамическому риску (ИГН) и синдрому старения (БВЗ), ее отличия по оцениваемым этим интегральным характеристикам, особенности проявления по отдельным блокам кровообращения четко прослеживаются по данным аналитических матриц онтогенетической характеристики гемодинамического

ТАБЛИЦА 2.

Аналитическая матрица «антропогенетической модели» возрастной динамики гемодинамического профиля циркуляторного состояния ССС у женщин по проявляемости (доля, в %) циркуляторных синдромов старения (БВЗ) и гемодинамического риска (ИГН>30). Обозначения те же, что в табл. 1.

БЛОКИ	ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ (лет, n), женщины						
	До 8, n=8	9-14, n=37	15-21, n=129	22-35, n=209	36-60, n=467	До 70, n=271	70+, n=151
Циркуляторный СИНДРОМ СТАРЕНИЯ (амортизационные проявления БВЗ)							
ОСК–БВЗ	0	0	0	1	13*	30*	47*
ЛвЖ	0	0	3	1	7*	20*	9*
ПрЖ	0	0	2	1	5	20*	15*
СЕРДЦЕ	0	0	3	1	11*	30*	17*
ЛЕГКИЕ	0	0	0	1	8*	30*	38*
ГОЛОВА	0	0	3	0	7*	12*	32*
ЖИВОТ	13	6*	15	15	32*	43*	43*
ТАЗ-БЕДРО	50*	26*	3	3	17*	39*	45*
ГОЛЕНЬ	13*	6	0	2	7*	22*	23*
Гемодинамически РИСКОВАННОЕ состояние ИГН >30%,							
ОСК >30%	38*	23*	2*	8	15	19*	43*
АД	63*	35*	5	5	20*	29*	53*
ЧСС	38*	23*	6	7	25*	37*	51*
ЛвЖ	38*	23*	3*	9	20*	20*	49*
ПрЖ	0	0	1	3	8*	19*	23*
СЕРДЦЕ	38*	23*	4*	11	23*	34*	60*
ЛЕГКИЕ	50*	32*	6*	14	17	23*	38*
ГОЛОВА	75*	55*	23	34	56*	44	43
ЖИВОТ	88**	77**	53	50	57	70**	66**
ТАЗ-БЕДРО	88**	68**	33	39	47	65**	87*
ГОЛЕНЬ	63*	39	22	25	32	40*	70**

профиля соматических состояний у мужчин (таблица 1) и женщин (таблица 2). Цветом фона ячеек матриц обозначена аналитическая характеристика по оцениваемой доли синдромов по выборке или направленности отличий по сопоставляемым выборкам. С учетом статистической значимости (при уровне не менее 95%) используется следующая аналитически значимая цветовая маркировка фона ячеек по направленности отличий состояний: зеленый – позитивная, серый – отсутствие отличий, желтый – переходное к недостаточности (ограниченности), красный – негативная направленность.

Так, по выборкам детского возраста (до 8 лет и 9–14 лет) определяется высокий уровень гемодинамически рискованных состояний. Причем доля синдромов с ИГН >30% является достоверно ($p<0,05$) специфической по кровообращению головы, живота и таз-бедро, отражая выраженную циркуляторную нестабильность ССС у детей.

Наименьший уровень гемодинамического риска определяется по периодам завершения роста (15–21 год) и 1-го зрелого возраста (22–35 лет). Но именно после 35 лет и у мужчин, и у женщин определяется выраженное перманентное нарастание доли гемодинамически рискованных состояний (ИГН >30%), отражая и нарастание циркуляторной нестабильности в состоянии ССС. Такой четкий переход обосновывает определение возраста 22–35 лет в качестве «выборки сравнения» по «антропогенетической модели» анализа возрастной динамики ССС. Аналогичные основания дает и анализ динамики проявляемости циркуляторного синдрома возрастной амортизации (БВЗ). Следует иметь виду, что выявленный при анализе с использованием «антропогенетической модели» (периодизации) U-образный характер возрастной динамики состояния ССС вряд ли был бы возможен при стандартной градации возрастной шкалы по годичному или иному равномерному интервалу.

Следует отметить, что уровень (по доле в %) гемодинамически рискованных состояний в целом по ОСК по всем возрастным периодам был ниже по сравнению с отдельными блоками кровообращения. Такое соотношение в определенной мере отражает известный принцип регуляции в сложных системах с многоуровневой иерархией – циркуляторные флуктуации на уровне функциональных составляющих системы демпфируются (подавляются) при переходе к более высоким уровням регуляции системной структуры для поддержания циркуляторной стабильности ССС. Отсутствие подобных отличий между ОСК и блоками кровообращения по проявляемости синдрома старения (БВЗ) свидетельствует об определенной самостоятельности процессов старения, которые в большей мере являются не объектом регуляции, а следствием функциональной амортизации, в том числе и возрастной.

Как отмечалось выше, в соответствии с U-образным характером тренда возрастной динамики, особенно выраженной циркуляторная нестабильность была в детском возрасте и после 35 лет. Однако следует отметить, что, во-первых, в детском возрасте это была нисходящая часть кривой тренда, а во-вторых, по возрастной динамике после 35 лет – восходящая часть. Кроме того, качественная структура циркуляторных синдромов в детском возрасте и по старшим возрастным выборкам принципиально отличались. Например, по рассмотренной возрастной динамике синдрома возрастной амортизации – четкое и понятное превалирование в целом этого синдрома по выборкам после 35 лет. Качественно иной у детей и по старшим возрастным выборкам, особенно после 35 лет, была структура по другим синдромам [8], как циркуляторной ограниченности и недостаточности, так и адаптивной направленности.

Выводы

«Антропогенетическая модель» гемодинамического обеспечения соматического состояния человека в постнатальном онтогенезе – это совмещение определенной этапности адаптации организма человека к земной гравитации, в частности, ССС к гравитационному (гидростатическому) фактору кровообращения в процессе развития и жизнедеятельности в условиях прямохождения с соответствующими возрастными периодами на основе антропофизиологически характерной типологической структуры динамической организации кровообращения с учетом половых особенностей, которая отражает актуальность и связанность гемодинамических характеристик по базовым позным условиям жизнедеятельности стоя и лежа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П. Историческая антропология: проблемы и перспективы. Вестник АМН СССР. 1982. № 11. С. 60-70.

Alekseev V.P. Istoricheskaya antropologiya: problemy i perspektivy. Vestnik AMN SSSR. 1982. № 11. S. 60-70.

2. Белкания Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С., Рыжаков Д.И., Пухальская Л.Г. Антропофизиологический подход в диагностической оценке состояния сердечно-сосудистой системы. Медицинский альманах. 2013. № 4 (28). С. 108-114.

Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagriy A.S., Ryzhakov D.I., Pukhal'skaya L.G. Antropofiziologicheskiy podkhod v diagnosticheskoy ocenke sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy. Medicinskiy al'manakh. 2013. № 4 (28). S. 108-114.

3. Белкания Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С., Рыжаков Д.И., Кононец В.В., Пухальская Л.Г «Гравитационная биология – антропология» в антропогенетическом обосновании здоровья и нездоровья. Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования», ISSN 2070-7428. 2014. № 4. http://www.science-education.ru/118-13976

Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagriy A.S., Ryzhakov D.I., Kononec V.V., Pukhal'skaya L.G «Gravitacionnaya biologiya – antropologiya» v antropogeneticheskom obosnovanii zdorov'ya i nezdorov'ya. Elektronniy nauchniy zhurnal «Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya», ISSN 2070-7428. 2014. № 4. http://www.science-education.ru/118-13976

4. Robins W.J., Brody S., Hogan F.G. et al. Pediatric Body Proportions. From: Growth. New Haven. Yale University Press. 1928.

5. Sobotnicki A., Gibinski P., Hein S. et al. Analysis of the agreement of CAVASCREEN system diagnostic suggestions with the real clinic state of a patient. In: Proceedings of the XI International Conference. MIT 2006. Medical information & Technology. Ed. E.Pietka, J.Leski, S.Franiel. Warshawa. 2006. P. 1-6.

6. Белкания Г.С., Диленян Л.Р., Багрий А.С. и др. Особенности методического обеспечения антропофизиологической диагностики состояния сердечно-сосудистой системы. Медицинский альманах. 2013. № 6 (30). С. 208-214.

Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagriy A.S. i dr. Osobennosti metodicheskogo obespecheniya antropofiziologicheskoy diagnostiki sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy. Medicinskiy al'manakh. 2013. № 6 (30). S. 208-214.

7. Диленян Л.Р., Белкания Г.С., Багрий А.С. и др. Антропофизиологический подход в системном алгоритме критериального анализа состояния сердечно-сосудистой системы. Медицинский альманах. 2014. № 5 (35). С. 170-174.

Belkaniya G.S., Dilenyan L.R., Bagriy A.S. i dr. Osobennosti metodicheskogo obespecheniya antropofiziologicheskoy diagnostiki sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy. Medicinskiy al'manakh. 2013. № 6 (30). S. 208-214.

8. Диленян Л.Р., Белкания Г.С., Багрий А.С. и др. Синдромальный анализ состояния сердечно-сосудистой системы. Медицинский альманах. 2015. № 1 (36). С. 125-130.

Dilenyan L.R., Belkaniya G.S., Bagriy A.S. i dr. Sindromal'niy analiz sostoyaniya serdechno-sosudistoy sistemy. Medicinskiy al'manakh. 2015. № 1(36). S. 125-130.

9. Генес В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований. М.: Наука, 1967. 167 с.

Genes V.S. Nekotorye prostye metody kiberneticheskoj obrabotki dannyh diagnosticheskih i fiziologicheskih issledovanij. M.: Nauka, 1967. 167 s.

10. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.: Медицина, 1987. 288 с.

Dil'man V.M. CHetyre modeli mediciny. L.: Medicina, 1987. 288 s.

УДК: 616-002.44-018.73-06

Код специальности ВАК: 14.01.17

ЯЗВЕННЫЙ ДЕФЕКТ КАК ОДНО ИЗ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИОБРЕТЁННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

В.В. Проничев, С.Н. Стяжкина, А.Ю. Михайлов,
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

Михайлов Александр Юрьевич *– e-mail: dr.alexandrmich@gmail.com*

В ряде заболеваний, связанных с нарушением обменных процессов в сосудистой стенке, в том числе при диабетических ангиопатиях, возникает приобретённое нарушение обмена коллагена. При данной биохимической дисфункции происходит снижение синтеза соединительной ткани, обуславливающее клинические проявления язвенного процесса, возникающего как декомпенсация некоторых сосудистых заболеваний. Известна особая взаимосвязь в биопластических процессах белков внеклеточного матрикса – коллагена и фибронектина. В статье исследован уровень плазменного нативного фибронектина у пациентов с язвенными проявлениями синдрома диабетической стопы и венозной патологии. Обнаружена корреляция уровня плазменного фибронектина степени выраженности язвенного процесса. Предложен экономически доступный метод косвенной оценки нарушения синтеза коллагена при язвенных процессах нижних конечностей, имеющий прогностическое значение для лечебных мероприятий.

Ключевые слова: трофическая язва, дисплазия соединительной ткани, коллаген, плазменный фибронектин.

In a number of diseases related to derangement of vessel wall metabolism, including diabetic angiopathy, acquired collagen metabolic imbalance appears. Under this biochemical dysfunction there is a decrease in synthesis of connecting tissue causing clinical manifestations of the ulcerous process arising as a decompensation of some vascular diseases. There is a special interrelation in bioplastic processes of proteins of an extracellular matrix – collagen and fibronectin. The level of a plasmatic native fibronectin of patients with ulcerous manifestations of a diabetic foot infections and venous pathology is studied in the article. The correlation level of plasma fibronectin of the degree of ulcerous process expressiveness is found. The authors suggested economically available method of an indirect assessment of derangement of synthesis of collagen at ulcerous processes of the lower extremities which has predictive value for remedial measures.

Key words: trophic ulcer, dysplasia of the connective tissues, collagen, plasma fibronectine.

Введение

В настоящее время исследованиям дисплазии соединительной ткани (ДСТ) посвящено много работ отечественных и зарубежных авторов, однако нет согласованных подходов к лечению и реабилитации пациентов этой группы. Данная дисфункция является основой патологических состояний и приобретает междисциплинарное значение.

Под «дисплазией соединительной ткани» в настоящее время понимают аномалию тканевой структуры, проявляющуюся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани, многих органов и систем. Следствием этого является расстройство гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях, что сопровождается различными морфофункциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем [1]. Ряд авторов (Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П., Кильдиярова Р.Р., Чернышева Т.Е. и др.) отмечают, что для ДСТ характерны различные морфофункциональные нарушения висцеральных и локомоторных органов с проградиентным течением, которое определяет особенности ассоциированной патологии. При многих заболеваниях, связанных с повреждением структуры и функции сосудистой стенки, отмечается приобретённая дисплазия соединительной ткани [2, 3].

По современным данным в основе этиопатогенеза хронической венозной недостаточности лежит дисплазия соединительной ткани. В венозной стенке возникает диспропорция коллагена – увеличение коллагена I типа, соответствующее уменьшение коллагена III типа, вследствие чего наступает снижение прочности и эластичности сосуда. При условии действия других факторов: повышения венозной гипертензии, увеличения вено-венозного сброса, развивается морфологическая картина заболевания. Возникают приобретённые деформации венозной стенки с формированием флебэктазии [4, 5].

Огромное значение для развития осложнений при сахарном диабете (СД), обусловленных различными ангиопатиями, имеет повреждение сосудистой стенки. Именно клетки сосудистой стенки служат основной мишенью для повреждения при СД. Происходит увеличение синтеза белков внеклеточного матрикса клетками сосудистой стенки, что, с одной стороны, способствует ускоренному развитию атеросклероза и прогрессированию микроангиопатий. Гипергликемия подавляет ангиогенные свойства эндотелиальных клеток: направленную миграцию на факторы ангиогенеза и способность формировать капилляроподобные структуры [6].

Осложнения – главный фактор, определяющий медико-социальные последствия СД, у 70–80% пациентов развиваются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания. Основным морфологическим субстратом для формирования сосудистых осложнений СД на тканевом уровне является соединительная ткань. Обменные нарушения в соединительной ткани носят вторичный характер и рассматриваются, как вторичная патология. Для прогностического анализа развития сосудистых осложнений предложены методы оценки диспластической стигмации, анализ показателей обмена коллагена.

Обмен коллагена у пациентов с СД протекает двухфазно, 1-я фаза сопровождается усиленным распадом коллагена, 2-я фаза сопровождается снижением интенсивности распада коллагена. Снижение активности распада гликированного коллагена – один из факторов формирования сосудистых осложнений СД [7]. Однако вопросы формирования нарушений соединительной ткани при СД, методы их качественной и количественной оценки далеки от окончательного решения.

Необходимой предпосылкой для белково-белковых взаимодействий является принцип доменной организации белковых молекул. Коллаген, являясь структурным компонентом внеклеточного матрикса (ВКМ), взаимодействует с белками ВКМ (фибронектином, ламинином) с помощью пептидных доменов. Пептидные домены обеспечивают связывание коллагена со специфическими модулями белков. Показано, что влияние трипептидного фрагмента коллагена (GER) более выражено на фибронектине. Процесс частичной деградации коллагена происходит постепенно, выявляя те или иные олигопептидные модули, которые взаимодействуют с определёнными участками адгезии. Получая сигнал извне, клетки либо восстанавливают повреждённые ткани, либо мигрируют в более безопасную зону [8].

Взаимодействие коллагена первого типа и фибронектина, как между собой, так и с белками, достаточно сложно. Эти белки образуют своеобразную сетчатую структуру вокруг клетки, действуют на клетки не автономно, а через образование каких-то специфических комплексов. Для образования таких комплексов необходимо оптимальное соотношение обоих белков. Авторы предполагают, что варьируя соотношение концентраций коллагена и фибронектина можно активно влиять на соотношение регенерации и дегенерации клеток. Не исключено, что такого типа механизм существует при формировании тканей во время онтогенеза, в частности соединительной ткани. Если это так, то использование системы «коллаген-фибронектин» можно рассматривать как естественный метод направленной дифференцировки клеток [9].

Необходимо также отметить, что фибронектин не взаимодействует с мембраной клетки до тех пор, пока он не окажется прикреплённым к коллагеновой подложке [10]. Данный фактор ещё раз указывает на особую связь биохимических взаимодействий данных белков. Некоторые авторы исследуют нарушение обмена многих биохимических факторов, в том числе фибронектина при дисплазии соединительной ткани. Нарушение синтеза фибронектина рассматривается как один из факторов сопутствующей ДСТ дисфункции иммунной системы [11].

Цель исследования: провести анализ соответствия уровня нативного плазменного фибронектина степени нарушения коллагенообразования при трофических язвах (ТЯ) нижних конечностей в соответствии со степенью поражения соединительной ткани.

Материал и методы

В комплексном лечении трофических язв нижних конечностей нами проведено изучение плазменного нативного фибронектина и фибронектина, содержащегося в аутоплазменном гепариновом преципитате, полученного по оригинальной методике. Полученные данные позволяют сделать заключение о корреляции уровня плазменного фибронектина с тяжестью наблюдаемого язвенного процесса и, возможно, о степени дисплазии соединительной ткани. Изучение уровня фибронектина в плазме и аутоплазменном гепариновом преципитате

ТАБЛИЦА 1.
Содержание фибронектина в плазме и аутоплазменном гепариновом преципитате у пациентов с СДС

Номер больного	Плазма	Аутоплазменный гепариновый преципитат	Превышение в разы
1.	27,0	84,4	3,12
2.	21,8	53,0	2,43
3.	92,0	169,6	1,84
4.	15,2	38,8	2,55
5.	91,4	253,0	2,76
6.	76,2	140,2	1,83
7.	37,8	75,6	2
8.	17,0	37,5	2,2
9.	100,2	406,8	4,05
10.	103,0	253,0	2,46
11.	25,0	84,4	3,3
12.	142,0	369,8	2,6
13.	71,8	186,4	2,6
14.	92,0	213,8	2,32
15.	91,6	212,6	2,32
16.	47,0	93,6	1,99
17.	95,6	353,4	3,7
18.	38,4	75,1	1,96
19.	15,2	38,8	2,55
20.	185,0	560,4	3,01
21.	92,0	183,2	1,99 (Σ- 2,72 ±0,51)
Среднее	70,3±9,8	184,9±30,8	2,5±0,1

ТАБЛИЦА 2.
Содержание фибронектина в плазме и аутоплазменном гепариновом преципитате у пациентов с трофическими язвами венозной этиологии (ТЯВЭ)

Номер больного	плазма	Аутоплазменный гепариновый преципитат	Превышение в разы
1.	70,4	159,4	2,26
2.	169,0	499,8	2,96
3.	88,4	182,4	2,06
4.	38,8	76,2	1,96
5.	12,2	37,6	3,08
6.	32,4	91,0	2,8
7.	92,0	218,3	2,37
8.	76,5	158,0	2,06
9.	74,0	195,2	2,63
10.	48,2	103,0	2,13
11.	102,0	224,2	2,2
12.	96,5	184,0	1,9
13.	22,2	93,2	4,2
14.	235,7	460,6	1,95
15.	185,5	353,0	1,9
16.	39,0	124,2	3,2
17.	87.0	223,4	2,57
18.	84,4	228,2	2,7
19.	100,2	218.3	2,18
20.	212,2	489,8	2.21
21.	46,6	144,4	3,1
Среднее	91,1±13,4 р	212,5±28,9 р	2,4±0,1 р

проведено в отделении биохимических исследований 1-й Республиканской клинической больницы г. Ижевска. Анализ проведён иммуноферментным набором для количественного определения фибронектина фирмы «Биохиммак» FibronektinElisaKit методом твёрдофазного иммуноферментного анализа на многопараметровом автоматическом анализаторе CHORUS. Конъюгат моноклональных антител к фибронектину, используемый в данном наборе, распознаёт только интактный фибронектин, т. е. не распознаёт продукты расщепления молекулы. В нормальной плазме примерно две трети всего циркулирующего в кровотоке фибронектина находится в интактной форме. Нормальная концентрация общего фибронектина составляет 330±80 мкг/мл, а нативного нерасщеплённого фибронектина 70,0–148,0 мкг/мл. Исследовалась плазма больных и полученный по оригинальной методике аутоплазменный гепариновый преципитат. Микропланшет ТС позволяет определять 42 образца в дублях, в основной группе изучение фибронектина осуществлено в 21 паре (плазма и аутоплазменный гепариновый преципитат), также в 21 паре исследовано содержание фибронектина у пациентов с ТЯВЭ и СДС.

Результаты и их обсуждение

В исследовании принимали участие 42 пациента – 28 женщин (66,7±12,3%) и 14 мужчин (33,3±9,1%). Средний возраст составил 58±14,0 лет у пациентов с СДС, 65±12 лет у пациентов с венозной патологией. При подсчёте площади язв с формой, ближе к округлой или овальной, использовали формулу института хирургии им. А.В. Вишневского:

$$S = (p/4) \times K - C,$$

где S – площадь язвы; P – периметр язвы; K – коэффициент для ран, близких к квадрату 1,013, для ран с неровными контурами – 0,62; C – константа для ран, близких к квадрату 1,013. Для язв с неровными контурами – 84,34.

Для более вытянутых язв использовали формулу Mayrovitz:

$$A = 0{,}785 \times L \times W,$$

где L – максимальный размер, W – минимальный размер, перпендикулярный длине. Для определения размеров язв применяли классификацию В.Я. Васюткова; малая язва – (5–10 см^2), средняя – (11–26 см^2), большая (27–50 см^2), обширная (27–50 см^2).

У пациентов с СДС язвенный дефект распределился следующим образом: малая язва – 15 (71,4%), средняя язва – 6 (28,6%). В группе с трофическими язвами венозной этиологии: малые язвы – 7 (33,3%), средние – 9 (42,9%), большие язвы – 4 (19,0%), обширная язва – 1 (4,8%). Среди пациентов с СДС 9 (42,9%) составили пациенты с нейроишемической формой СДС, 1 (4,8%) – с ишемической формой СДС, 11 (52,3) – с нейропатической формой СДС. 19 (90,5%) пациентов с СДС имели инсулинопотребный СД, 2 (9,5%) пользовались пероральными сахароснижающими препаратами. Все пациенты с СДС имели СД 2-го типа, из исследования исключались пациенты, имеющие обширные гнойно-некротические осложнения, явления остеомиелита костей стопы.

Анализируя имеющиеся данные в подгруппе больных с СДС, у 9 (42,9±9,9%) больных выявлено снижение показателей нативного нерасщеплённого фибронектина ниже нижней границы нормы до 27,2±8,4 мкг/мл (средний показатель у больных с дефицитом фибронектина в группе), что составило 38,8±12,1% от нижней границы нормальных показателей таблицы 1. Все больные этой группы

были с длительностью заболевания сахарного диабета 9,5±1,5 года, имели длительный язвенный процесс. Размеры ТЯ были средние в 7 случаях (77,7%) от данной подгруппы. По данным И.С. Масловой, больные данной группы относятся к группе со второй фазой обмена коллагена – снижение интенсивности распада коллагена, и стабилизацией процессов накопления коллагена. Вследствие снижения процесса коллагенообразования падает потребность в фибронектинпродукции.

Как показывают данные таблицы 2, у больных с ТЯВЭ уровень нативного плазменного фибронектина снижен у 7 (33,3±5,7%) пациентов до 34,2 мкг/мл (средний показатель в группе с дефицитом фибронектина), что составило 48,9% от нижней границы нормативных показателей. Данная категория также отличалась нарушенными репаративными процессами, длительным течением язвенного процесса, неэффективностью проводимой терапии, характеризовалась следующими размерами ТЯ: большие – 4 (51,1%), от подгруппы со снижением фибронектина, средние – 2 (28,6%), обширные – 1 (20,3%).

По полученным данным аутоплазменный гепариновый преципитат, получаемый по оригинальной методике, концентрируется в превышении у пациентов с СДС в 2,5±0,4 раза, у пациентов с венозной патологией в 2,4±0,5 раз. Однако среди пациентов с пониженным плазменным содержанием фибронектина у пациентов с СДС концентрация в преципитате отмечена до 2,45±0,7 раз, у пациентов с ТЯВЭ у аналогичной категории пациентов отмечено повышение концентрационной способности фибронектина до 2,9±0,6 раз, что превышает общие показатели у пациентов с ТЯВЭ на 20,8%.

Выводы

При анализе уровня плазменного нативного фибронектина у пациентов с длительными язвенными процессами нижних конечностей отмечается снижение и корреляция последнего с выраженностью патологического процесса. Этот биохимический феномен косвенно отражает нарушение обмена коллагена, в частности неполноценность строения, или нарушения синтетической функции.

Снижение нативного фибронектина более выражено у пациентов с СДС, что отражает дисфункцию регенерации соединительной ткани, является подтверждением диспластических процессов.

Концентрационная способность фибронектина в преципитате снижена у пациентов с СДС (2,45 раза) с осложненным течением заболевания, у пациентов с ТЯВЭ среди аналогичных больных отмечено повышение концентрации фибронектина до 2,9 раз.

По уровню нативного плазменного фибронектина можно судить о нарушении или извращении синтеза коллагена. Метод является экономически доступным, позволяющим судить о прогнозе заболевания в первую очередь у пациентов с синдромом диабетической стопы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рачок Л.В., Дубовик Т.А. и др. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Кардиология в Беларуси. 2008. № 1. С. 105-113.

Rachok L.V., Dubovik T.A. i dr. Sindrom nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noy tkani. Kardiologiya v Belarusi. 2008. № 1. S. 105-113.

2. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей. Педиатрия. 2009. № 4. С. 134-140.

Arsent'ev V.G., Pshenichnaya K.I., Suvorova A.V., Shabalov N.P. Klinicheskie patogeneticheskie aspekty narusheniy v sisteme gemostaza pri displasiyakh soedinitel'noy tkani u detey. Pediatriya. 2009. № 4. S. 134-140.

3. Кильдиярова Р.Р., Чернышева Т.Е. Прогностическое значение соединительнотканных дисплазий у подростков с патологией верхних отделов пищеварительного тракта // Материалы XVIII конгресса детских гастроэнтерологов. М. 2011. С. 110-112.

Kil'diyarova R.R., Chernysheva T.E. Prognosticheskoe znachenie soyedinitel'notkannykh displasiy u podrostkov s patologiey verkhnikh otdelov pischevaritel'nogo trakta // Materialy XVIII kongressa detskikh gastroenterologov M. 2011. S. 110-112.

4. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander C., Fabiani J-N., Verbeuren T. Chronic Venous Insufficiency: Dysregualition of Collagen Synthesis. Angiology. 2003. № 54. P. 13-18.

5. Сурнина О.В., Галимова Л.Б., Жуйкова Л.Е. Диагностическая значимость измерения тонико-эластического индекса при дисплазии соединительной ткани. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2012. № 2. С. 99-101.

Surnina O.V., Galimova L.B., Zhuykova L.E. Diagnosticheskay znachimost' izmereniy toniko-elasticheskogo indeksa pri displazii soedinitel'noy tkani. Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov. 2012. № 2. S. 99-101.

6. Акопян Ж.А. Функциональная активность эндотелиальных, мезенхимальных и циркулирующих прогениторных клеток при повышенной концентрации глюкозы in vitro и гипергликемии у больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.01.04., 03.03.04./ Ж.А. Акопян. Москва, 2012. 25 с.

Akopyan Zh.A. Funkcional'naya aktivnost' endotelial'nykh, mezenkhimal'nykh i cirkuliruyuschikh progenitornykh kletok pri povyshennoy koncentracii glyukozy in vitro i giperglikemii u bol'nykh sakharnym diabetom: avtoref. dis. … kand. med. nauk: 03.01.04., 03.03.04./ Zh.A. Akopyan. Moskva, 2012. S. 25.

7. Маслова И.С. Нарушения обмена соединительной ткани как фактор прогноза формирования сосудистой патологии у больных сахарным диабетом: автореф. дис ... канд. мед. наук.14.01.02 / И.С. Маслова. Самара, 2011. 25 с.

Maslova I.S. Narusheniya obmena soedinitel'noy tkani kak faktor prognoza formirovaniya sosudistoy patologii u bol'nykh sakharnym diabetom: avtoref. dis. … kand. med. nauk. 14.01.02/ I.S. Maslova. Samara, 2011. S. 25.

8. Иванова В.П., Ковалёва З.В. и др. Влияние трипептидного фрагмента коллагена (GER) на адгезию и распластывание фибробластов. Цитология. 2013. Т. 54. № 11. С. 823-830.

Ivanova V.P., Kovalyova Z.V. i dr. Vliyanie tripeptidnogo fragmenta kollagena (GER) na adgeziyu i rasplastyvanie fibroblastov. Citologiya. 2013. T. 54. № 11. S. 823-830.

9. Петров Ю.П., Кухарева Л.В., Крылова Т.А. Влияние коллагена I типа и фибронектина на морфологию мезенхимальных клеток стромы человека в культуре. Цитология. 2013. Т. 55. № 7. С. 452-461.

Petrov Yu.P., Kukhareva L.V., Krylova T.A. Vliyanie kollagena I tipa i fibronektina na morfologiyu mezenhimal'nykh kletok stromy cheloveka v kul'ture. Citologiya. 2013. T. 55. № 7. S. 452-461.

10. Литвинов Р.И. Перспективы лечебного применения препарата фибронектин. Казанский медицинский журнал. 1986. № 5. С. 391-396.

Litvinov R.I. Perspektivy lechebnogo primeneniya preparata fibronektin. Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 1986. № 5. S. 391-396.

11. Глотов А.В. Клиническая и структурно-функциональная характеристика иммунной системы при дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005.

Glotov A.V. Klinicheskaya i strukturno-funcional'naya kharakteristika immunnoy sistemy pri displazii soedinitel'noy tkani: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Moskva, 2005.

УДК: 611.314.013.395:616.314.003.725

Код специальности ВАК: 31.05.03

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОЦЕНКИ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СОЧЕТАНИИ ОСЛОЖНЁННОГО КАРИЕСА И ПАРОДОНТИТА

А.В. Московский, Л.А. Воропаева, Ю.Н. Уруков, С.В. Леженина, О.В. Скворцов, В.В. Альцев,
ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Московский Александр Владимирович *– e-mail: moskov_av@mail.ru*

Проведена комплексная клинико-иммунологическая оценка обследуемых групп в норме, при кариесе и его осложнениях в сочетании с пародонтитом. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между основными клиническими и иммунологическими показателями при осложнённом кариесе в сочетании с пародонтитом средней и тяжёлой степени соответственно. Для повышения эффективности и сокращения сроков лечения сочетанной патологии, профилактики рецидивов и пролонгирования клинико-лабораторной ремиссии, в дополнение к традиционному лечебному комплексу в стоматологической практике сформулированы практические рекомендации с целью остановки воспалительного и деструктивного процесса, стимулирования остеогенеза, предотвращения одонтогенных очагов инфекции и нормализации иммунитета.

Ключевые слова: кариес, пульпит, пародонтит, клинико-иммунный статус.

Patients with caries and its complications in a combination with periodontitis were investigated by clinical and immune methods in our work. The interrelation between the clinical and immune indicators was revealed at complicated caries in a combination with average and heavy degree periodontitits accordingly. The recommendations were formulated for increase of treatment efficiency, reduction of the complex pathologies treatment terms, relapses prevention and prolongation of clinical and laboratory remission in addition to traditional medical complex in stomatologic practice. Results of our work will help to stop inflammatory and destructive process, stimulate osteogenesis, destroy odontogenic centers of infection and normalize immunity in oral cavity.

Key words: caries, pulpitis, periodontitis, clinical and immune status.

Введение

В работах последних лет показано, что высокой информативностью при различных воспалительных процессах челюстно-лицевой области отличается оценка иммунного статуса, активности иммунокомпетентных клеток, осуществляющих основные защитные реакции [1, 2]. Доказано, что одним из условий, предрасполагающих развитие осложнений кариеса, является иммунодефицит, что обусловливает необходимость учитывать состояние иммунитета при стоматологических вмешательствах [3]. Обнаружено, что при патологических процессах, связанных с нарушением функционирования иммунной системы, наблюдается повышенная частота развития пародонтита [4]. Известно, что повышение концентрации иммуноглобулинов класса G при пародонтите обусловлено антителами, специфическими к пародонтопатогенным бактериям [5]. Несмотря на это, нарушение иммунной регуляции при пародонтите препятствует противостоянию организма микробным агентам [6]. Обсуждается вопрос об иммунизации против пародонтита в связи с тем, что он имеет микробно-иммунную этиологию [7]. Описано небольшое повышение содержания цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клеток) при пародонтите [8]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что для пародонтита характерно увеличение содержания В-лимфоцитов в периферической крови [9]. По некоторым данным [10] значительные изменения в содержании Т-лимфоцитов (CD3+-клеток), хелперных лимфоцитов (CD4+-клеток) и цитотоксических лимфоцитов (CD8+-клеток) при обследовании пациентов с острым и хроническим пародонтитом отсутствуют. Однако с учётом локализованности воспалительного очага большой интерес представляет изучение иммунологических показателей не только крови, но и непосредственно ткани пульпы зуба, вовлеченной в патологический процесс [11, 12, 13]. Изучена локализация, а также роль биогенных аминов в процессе дифференцировки и созревания клеток развивающейся пульпы зуба и пародонта [14]. Многие стороны взаимодействия бактериальных агентов с факторами неспецифической резистентности и иммунитета остаются нераскрытыми, что требует дальнейшего изучения иммунологических аспектов пародонтита [15].

Цель исследования: изучение клинического статуса и состояния иммунной системы организма человека в норме, при кариесе и его осложнениях, в сочетании с пародонтитом.

Материал и методы

В ходе работы проведено клинико-иммунологическое исследование 389 человек обоего пола в возрасте от 23 до 49 лет. При отборе обследованных лиц мы включали в работу случаи, в которых были выставлены диагнозы кариеса, пульпита и пародонтита. Включенные в исследование пациенты были разделены нами на группы (таблица).

Клиническое обследование больных включало сбор анамнеза, объективный осмотр полости рта, вычисление пародонтального индекса Рассела (PI) и PMA, оценку гигиены полости (ГИ) рта по Фёдорову-Володкиной. Для оценки состояния твёрдых тканей зубов определяли интенсивность кариеса по числу поражённых зубов и числу поражённых поверхностей (КПУ и КПп). Материалом для

исследования общего иммунного статуса являлась периферическая кровь, взятая из кубитальной вены в сухую пробирку для получения сыворотки, и в пробирку с гепарином (25 ЕД) для получения клеток. Иммунологическое обследование групп больных и оценку полученных данных проводили в клинико-иммунологической лаборатории в соответствии с трёхэтапным принципом определения иммунного статуса по Е.И. Воробьеву.

Результаты исследований

Нами была проведена комплексная клинико-иммунологическая оценка обследуемых групп пациентов в норме, при кариесе и его осложнениях в сочетании с пародонтитом. У лиц из контрольной группы отмечается хорошее состояние гигиены полости рта и нулевая степень активности кариеса зубов, что свидетельствует о высоком уровне кариесрезистентности. При анализе иммунного статуса пациентов с поверхностным и средним кариесом в сочетании с пародонтитом лёгкой степени нами было обнаружено, что средние значения изучаемых показателей иммунного статуса в данных группах не имеют достоверных различий с показателями контрольной группы.

При развитии патологического процесса в пределах дентина и эмали состояние гигиены полости рта ухудшается до удовлетворительного при глубоком кариесе в сочетании с пародонтитом лёгкой степени. Между тем нами выявлена четкая тенденция к уменьшению уровня IgA при глубоком кариесе в сочетании с пародонтитом лёгкой степени.

При развитии острого воспаления пульпы в сочетании с пародонтитом средней степени состояние гигиены полости рта подвергается дальнейшему ухудшению и при диффузном пульпите в сочетании с пародонтитом средней степени характеризуется как плохое. Клинико-лабораторное обследование больных острым пульпитом в сочетании с пародонтитом средней степени тяжести обнаружило комплексные изменения показателей иммунного статуса по сравнению с таковыми в контрольной группе. У пациентов с острым пульпитом в сочетании с пародонтитом средней степени происходит активизация системы нейтрофильных гранулоцитов, клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При данной патологии изменения выражаются в увеличении общего числа лейкоцитов преимущественно за счёт нейтрофильных гранулоцитов, активации фагоцитарной системы за счёт увеличения ФЧ и ФИ, в повышении относительного содержания Т-лимфоцитов при снижении их абсолютного количества в 1 л крови. Возрастание числа Т-хелперов и снижение содержания цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к увеличению ИРИ. Гуморальное звено иммунитета при развитии пульпита в сочетании с пародонтитом средней степени характеризуется повышением концентрации IgM, IgG и ЦИК в крови.

При хронизации воспалительного процесса в пульпе в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени ГИ достигает значений, соответствующих очень плохому состоянию гигиены полости рта. Интенсивность поражённости зубов кариесом при хронических пульпитах в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени с высокими значениями индексов PMA и PI повышается до максимальных значений. При переходе острого пульпита в хронический и развитии пародонтита тяжелой степени нами наблюдалась иная

ТАБЛИЦА.
Группы обследуемых лиц

Группа	Нозология	Количество обследованных
I	Контрольная группа	33
II	Поверхностный кариес в сочетании с пародонтитом лёгкой степени	36
III	Средний кариес в сочетании с пародонтитом лёгкой степени	38
IV	Глубокий кариес в сочетании с пародонтитом лёгкой степени	34
V	Острый очаговый пульпит в сочетании с пародонтитом средней степени	42
VI	Острый диффузный пульпит в сочетании с пародонтитом средней степени	37
VII	Хронический фиброзный пульпит в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени	38
VIII	Хронический гангренозный пульпит в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени	36

картина иммунного статуса. Происходит угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявляется в уменьшении ФИ и ФЧ по сравнению с контролем. Изменения в лейкоцитарном составе крови больных хроническим пульпитом в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени характеризуются снижением относительного числа нейтрофилов, увеличением относительного числа моноцитов и Т- и В-лимфоцитов. Несмотря на это, результаты исследований выявили функциональные отклонения в клеточном звене иммунитета, что выражалось в изменении соотношения основных субпопуляций Т-клеток за счет достоверного снижения CD4+-лимфоцитов. Это наглядно подтверждалось снижением ИРИ. Отмечено выраженное снижение уровня IgA и повышение концентрации IgM, IgG в сыворотке крови. Кроме того, выявлено увеличение ЦИК, что свидетельствует об изменениях в гуморальном звене иммунитета, по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Таким образом, обращает на себя внимание закономерное увеличение значений ГИ, КПУ и КПп при усугублении тяжести кариозного процесса, а также развития осложнений кариеса в виде острого и хронического пульпита в сочетании с пародонтитом средней и тяжёлой степени соответственно, что коррелирует с изменением общего иммунного статуса организма. Результаты проведённого комплексного клинико-иммунологического исследования дают основание рассматривать больных с вторично ослабленной иммунной системой как группу риска по хронизации воспалительного процесса в пульпе зуба и тканях пародонта. При выявлении сочетания глубокого кариеса с пародонтитом лёгкой, средней и тяжелой степени рекомендовано эндодонтическое лечение зубов для остановки воспалительного и деструктивного процессов, предотвращения одонтогенных очагов инфекции и нормализации местного иммунитета. Пациентам с осложненным кариесом в сочетании с пародонтитом, сопровождающимся частыми обострениями и неблагоприятным течением патологического процесса при диагностике, и для оценки прогнозирования рекомендуется проводить исследование показателей клеточного и гуморального иммунитета. При неблагополучном прогнозе пациентам с осложнённым кариесом в сочетании с пародонтитом после проведенного лечения с целью повышения

эффективности и сокращения сроков лечения сочетанной патологии, профилактики рецидивов и пролонгирования клинико-лабораторной ремиссии, в дополнение к традиционному лечебному комплексу в стоматологической практике рекомендуется назначать иммуномодулирующие препараты, способствующие купированию процесса воспаления и стимулированию остеогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимовский Ю.М., Чиркова Т.Д., М.А. Ульянова. Особенности активационного состава иммунокомпетентных клеток крови пародонта при катаральном гингивите. Стоматология. 2003. № 5. С. 20-22.

Mazsimovskiy Yu.M., Chirkova T.D., Ul'yanova M.A. Osobennosti aktivaciohhogo sostava immunokompetentnykh kletok krovi parodonta pri kataral'nom gingivite. Stomatologiya. 2003. № 5. S. 20-22.

2. Шмагель К.В., Беляева О.В., Черешнёв В.А. Современные взгляды на иммунологию пародонтита. Стоматология. 2003. № 1. С. 61-64.

Shmagel' K.V., Belyaeva O.V., Chereshnyov V.A. Sovremennye vzglyady na immunologiyu parodontita. Stomatologiya. 2003. № 1. S. 61-64.

3. Angelova A., Takagi Y., Okiji T. et al. Immunocompetent cells in the pulp of human deciduous teeth. Arch Oral Biol. 2004. Vol. 49. № 1. P. 29-36.

4. Грудянов А.И., Безрукова И.В. Иммунологические показатели крови при быстропрогрессирующем пародонтите. Стоматология. 2000. № 3. С. 15-17.

Grudyanov A.I., Bezrukova I.V. Immunologicheskie pokazateli krovi pri bystroprogressiruyuschem parodontite. Stomatologiya. 2000. № 3. S. 15-17.

5. Rams T.E., Listgarten M.A., Slots J. Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis subgingival presence, species-specific serum immunoglobulin G antibody levels, and periodontitis disease recurrence. J. Periodontal. Res. 2006. Vol. 41. № 3. P. 228-234.

6. Kinane D.F., Lappin D.F. Immune processes in periodontal disease: a review. Ann. Periodontol. 2002. Vol. 7. № 1. P. 62-71.

7. Persson G.R. Immune responses and vaccination against periodontal infections. J. Clin. Periodontol. 2006. Vol. 32. № 6. P. 39-53.

8. Aren G., Gurel N., Yalcin F., Firatli E. Clinical and immunological findings of two siblings in a family with generalized aggressive periodontitis. J. Dent Child (Chic). 2003. Vol. 70. № 3. P. 266-271.

9. Gamonal J., Acevedo A., Bascones A.J. Levels of interleukin-1 beta, -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. Periodontol. 2000. Vol. 71. № 10. P. 1535-1545.

10. Petit M.D., Hovenkamp E., Hamann D. et al. Phenotypical and functional analysis of T cells in periodontitis. J. Periodontal Res. 2001. Vol. 36. № 4. P. 214-220.

11. Nakanishi T., Takahashi K., Hosokawa Y. et al. Expression of macrophage inflammatory protein 3alpha in human inflamed dental pulp tissue. J. Endod. 2005. Vol. 31. № 2. P. 84-87.

12. Freitas P., Novaretti C.P., Rodini C.O. et al. Mast cells and lymphocyte subsets in pulps from healthy and carious human teeth. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2007. Vol. 103. № 5. P. 95-102.

13. Staquet M.J., Durand S.H., Colomb E. et al. Different roles of odontoblasts and fibroblasts in immunity. J. Dent. Res. 2008. Vol. 87. № 3. P. 256-261.

14. Московский А.В. Характеристика развития зуба человека в антенатальном периоде (люминесцентно-гистохимическое исследование). Морфология. 2005. № 6. С. 45-49.

Moskovskiy A.V. Kharakteristika razvitiya zuba cheloveka v antenatal'nom periode (lyuminescentno-gistokhimicheskoe issledovanie). Morfologiya. 2005. № 6. S. 45-49.

15. Романов А.Е., Николаева Е.Н., Фомичёва Е.М. и др. Характеристика лейкоцитарных маркеров у больных с хроническим генерализованным пародонтитом в фазе обострения. Стоматология. 2003. № 6. С. 13-16.

Romanov A.E., Nikolaeva E.N., Fomichyova E.M. i dr. Kharakteristika leykocitarnykh markerov u bol'nykh s khronicheskim generalizovannym parodontitom v faze obostreniya. Stomatologiya. 2003. № 6. S. 13-16.