

№2(42)
май, 2016

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

В НОМЕРЕ

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Современное медицинское образование
- История медицины
- Лабораторная диагностика
- Педиатрия
- Онкология
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам



№ 2 (42) май, 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 Сыромятникова Татьяна Лукьянова
Ответственный секретарь	Елена Мутовкина
Оформление, верстка	Наталья Васильевых
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 77-49620
от 27 апреля 2012 г.
Журнал издается с 2007 года.

ISSN: 1997-7689
ISSN online версии: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

• Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.
• Рукописи не возвращаются. • Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного 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 «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5
Тел.: (831) 282-16-62
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

Цена свободная.
© Медицинский альманах, 2016



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 гастроэнтерологи-
ческого центра Приволжского федерального округа при ГБУЗ «НОКБ
им. Н.А. Семашко», руководитель отделения ПФО Российской гастроэнтерологичес-
кой ассоциации

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

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

Халеская 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.

№ 2 (42) may, 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 Syromyatnikova Tatiana Lukianova
Executive secretary	Elena Mutovkina
Design, making-up	Natalia Vasilevikh
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
ПН № ФС 77-49620
From the 27 of April 2012
The journal is published since 2007

ISSN: 1997-7689
online ISSN: 2499-9954

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 pub-
lished as advertisements. The editorial staff is
not responsible for contents of advertisements
materials.*

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2016



Reviewed scientific-practical
medical journal

**MEDICAL
ALMANAC**



www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

SHKARIN Vyacheslav Vasil'evich –

Doctor of Medical Science, Professor, Corresponding 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

Razgulín 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,
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 Метаболического синдрома 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 Евразийской 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)

Зыятдинов Камил Шагарович – доктор медицинских наук, заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный врач Республики Татарстан, ректор Казанской ГМА (Казань)

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

Канцевой Сергей Вениаминович – доктор медицины, 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)

Присакар Виорел Иванович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Государственного медицинского и фармацевтического университета им. Н. Тестемишану (Кишинев)

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

Хойш Герхард – доктор медицины, медицинский факультет университета г. Эссен (Германия)

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 ЛФ Санкт-Петербургской ГМА им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург)

Шмальтс 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)

Ziyatdinov Kamil Shagarovich – Doctor of Medical Science, Honoured Doctor of the Russian Federation, Honoured Doctor of Tatarstan Republic, Rector of Kazan SMA (Kazan)

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

Kantsevov 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)

Khoish Gerhard – Doctor of Medicine, Medical Faculty of Essen University (Germany)

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)

Shmalts 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. Большой 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 повторов. 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. Подписи должны даваться 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 $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — среднее квадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p = \dots$, а не $p < \dots$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т. е. со значением r , 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

Код специальности ВАК: 14.02.03



Health management and Public Health

**И.В. Подушкина, А.М. Абанин,
С.Е. Квасов, В.В. Енина,
А.В. Щедривый**

Роль самооценки здоровья в системе диагностики
функциональных резервов организма у лиц
опасных профессий11

**I.V. Podushkina, A.M. Abanin,
S.E. Kvasov, V.V. Enina,
A.V. Shchedrivy**

Role of health self-evaluation in the system of diagnostics
of organism functional reserves in the case of persons
having dangerous professions 11

**А.Н. Маркина, Т.А. Капустина,
О.В. Парилова, Е.В. Белова**

Предложения по улучшению медицинской помощи
населению с респираторным хламидиозом15

**A.N. Markina, T.A. Kapustina,
O.V. Parilova, E.V. Belova**

Offers concerning improvement of medical assistance
to population having respiratory chlamydiosis15

Современное медицинское образование



Modern medical education

Л.Б. Эрштейн, А.В. Ахлестина

Изучение опыта известных врачей,
как фактор подготовки медиков19

L.B. Ershtein, A.V. Akhlestina

Study of experience of famous doctors as factor
of medical specialists training19

История медицины

Код специальности ВАК: 07.00.10



History of medicine

О.Н. Красильникова

Развитие косметологии в Нижегородской области
в историческом аспекте23

O.N. Krasilnikova

Development of cosmetology in Nizhny Novgorod Region
from historical point of view23

Лабораторная диагностика

Код специальности ВАК: 14.03.10



Laboratory diagnostics

О.С. Янченко, К.Н. Конторшикова

Преаналитические аспекты гематологического
исследования26

O.S. Yanchenko, K.N. Kontorshchikova

Preanalytical aspects of hematomancy
.....26

Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторшикова

Уровень свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты, как предиктор коронарных событий29

Е.А. Номоконова, В.А. Елыкомов, А.А. Ефремушкина, Д.А. Ананьев

Параметры системы гемостаза у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования31

Е.В. Макарова, С.С. Пластинина, Г.Н. Варварина, Н.А. Любавина

Особенности сывороточного содержания растворимых форм дифференцировочных антигенов CD8 и их связь с нарушениями легочной вентиляции при хронической обструктивной болезни легких35

Т.В. Блинова, Р.С. Рахманов, Л.А. Страхова, С.А. Колесов

К вопросу о прогностической значимости С-реактивного белка39

О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева, Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская

Аномалия Пельгера-Хьюэта43

Л.З. Шауцукова, И.Х. Борукаева

Физиологическое обоснование резус-совместимой гемотрансфузии45

Л.А. Ягудина, А.А. Новожилова

Иммунодиагностика опухолей48

К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, Т.Ю. Бутина, И.В. Кузнецова, И.В. Шутова, Т.В. Ларионова, Е.И. Ефимова

Опыт использования метода полимеразной цепной реакции для исследования маркеров Helicobacter pylori52

Л.Д. Андосова, К.Н. Конторшикова, К.А. Шахова

Состав микробиоценоза урогенитального биотопа и особенности локального иммунитета в зависимости от тяжести плоскоклеточного интраэпителиального ВПЧ-ассоциированного поражения шейки матки56

Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров, М.А. Прилепина, О.А. Гусякова, В.М. Радомская, Н.И. Гергель, И.В. Горбачева, С.И. Мурский

Энергодефицитное состояние – основа гипотрофии и коморбидной патологии у детей60

Yu.R. Tikhomirova, K.N. Kontorshchikova

Level of free fatty acids and protein connecting fatty acids as predictor of coronary events29

E.A. Nomokonova, V.A. Elykomov, A.A. Efremushkina, D.A. Ananiev

Parameters of homeostasis system in the case of patients having chronic heart ischemia prior to and after coronary bypass grafting31

E.V. Makarova, S.S. Plastinina, G.N. Varvarina, N.A. Lyubavina

Peculiarities of serum content of CD8 differentiating antigens soluble forms and their connection with disorders of lungs ventilation in the case of chronic obstructive lungs disease35

T.V. Blinova, R.S. Rakhmanov, L.A. Strakhova, S.A. Kolesov

To the issue of predictive significance of C-reactive protein39

O.Yu. Kostrova, N.Yu. Timofeeva, G.Yu. Struchko, I.S. Stomenskaya

Anomaly of Pelger-Huet43

L.Z. Shautsukova, I.Kh. Borukaeva

Physiological grounding of rhesus-compatible hemotransfusion45

L.A. Yagudina, A.A. Novozhilova

Immunodiagnosis of tumors48

K.M. Perfilova, N.V. Neumoina, T.Yu. Butina, I.V. Kuznetsova, I.V. Shutova, T.V. Larionova, E.I. Efimova

Experience of application of polymerase chain rection methods for the study of Helicobacter pylori markers52

L.D. Andosova, K.N. Kontorshchikova, K.A. Shakhova

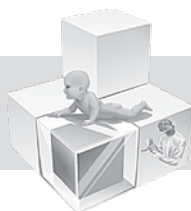
Composition of microbiocenosis of urogenital biotope and peculiarities of local immunity depending on the severity of planocellular intraepithelial HPV-associated lesion of uterine neck56

F.N. Gilmiyarova, D.V. Pechkurov, M.A. Prilepina, O.A. Gussyakova, V.M. Radomskaya, N.I. Gergel, I.V. Gorbacheva, S.I. Mursky

Energy deficiency condition – basis of hypotrophy and comorbid pathology in the case of children60

Педиатрия

Код специальности ВАК: 14.01.08



Paediatrics

**Е.С. Богомолова, Ю.Г. Кузмичев, Т.В. Бадеева,
А.Н. Писарева, М.В. Ашина, С.Н. Ковальчук**

Комплексная оценка состояния здоровья городских школьников по данным углубленных медицинских осмотров (1980–2015 гг.)63

Л.И. Гречкина, В.О. Карандашева

Характеристика возрастных изменений показателей гемодинамики у девочек 11–17 лет города Магадана66

С.В. Барамзина

Ситуация по заболеваемости различными формами HBV- и HCV-инфекции у детей в Кировской области.70

А.С. Паньков, Н.Б. Денисюк, О.В. Кайкова

Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей города Оренбурга74

**Е.В. Малкина, Д.Ф. Егоров, Е.Ф. Лукушкина,
Е.В. Колбасова, А.С. Кветная, О.Л. Гордеев, Е.С. Анцупова**

Клинический случай бинадальной дисфункции на фоне Эпштейн-Барр вирусной инфекции (клинический случай)77

**А.И. Рывкин, Н.С. Побединская,
Т.Г. Глазова, Т.Г. Решетова**

Патогенетические механизмы респираторных дисфункций при бронхиальной астме у детей.80

**Н.С. Побединская, А.И. Рывкин,
Т.Г. Глазова, Т.Г. Решетова**

Механизмы формирования высокой кашлевой готовности у детей с рецидивирующим бронхитом.84

М.И. Давидов, О.В. Дябкина

Острые заболевания органов мошонки нетравматического генеза у детей школьного возраста87

М.И. Давидов, О.Е. Никонова

Этиопатогенез формирования безоаров у детей и их профилактика.91

**В.С. Верещагина, Л.В. Ледяйкина,
А.В. Герасименко, Т.И. Раздолькина**

Динамика показателей крови у детей Республики Мордовия, родившихся с экстремально низкой массой тела.94

**E.S. Bogomolova, Yu.G. Kuzmichev, T.V. Badeeva,
A.N. Pisareva, M.V. Ashina, S.N. Kovalchuk**

Comprehensive evaluation of state of health of city school students in accordance with the data of enhanced medical examinations (1980–2015)63

L.I. Grechkina, V.O. Karandasheva

Characteristics of age changes of indices of hemodynamics in the case of girls residing of 11–17 years in Magadan66

S.V. Baramzina

Situation in accordance with morbidity rate with various forms of HBV and HCV-infections in the case of children in Kirov Region.70

A.S. Pankov, N.B. Denisyuk, O.V. Kaikova

Clinical and epidemiological peculiarities of pertussis in the case of children residing in Orenburg74

**E.V. Malkova, D.F. Egorov, E.F. Lukushkina,
E.V. Kolbasova, A.S. Kvetnaya, O.L. Gordeev, E.S. Antsupova**

Clinical case of binodal disfunction against the background of Epstein-Barr virus viral infection (clinical case).77

**A.I. Ryvkin, N.S. Pobedinskaya,
T.G. Glazova, T.G. Reshetova**

Pathogenetic mechanisms of respiratory disfunctions in the case of bronchial asthma of children80

**N.S. Pobedinskaya, A.I. Ryvkin,
T.G. Glazova, T.G. Reshetova**

Mechanisms of forming high cough readiness of children having recurrent bronchitis.84

M.I. Davidov, O.V. Dyabkina

Acute diseases of scrotum organs of non-traumatic genesis in the case of shool-age children87

M.I. Davidov, O.E. Nikonova

Etiopathogenesis of forming bezoars in the case of children and their prophylaxis

**V.S. Vereshchagina, L.V. Ledyaikina,
A.V. Gerasimenko, T.I. Razdolkina**

Dynamics of blood indices in the case of children of the Republic of Mordovia born with extremely low body mass.94

Н.П. Логинова

Иммунотоморфологические аспекты строения тимуса
у детей первого года жизни при врожденных
пораках сердца 98

**С.М. Иванцов, И.А. Сойнов, А.Ю. Омельченко,
Н.Р. Ничай, Ю.Ю. Кулябин, А.В. Горбатов,
А.В. Войтов, Ю.Н. Горбатов**

VAC-терапия: новый метод лечения медиастинитов
у новорожденных детей 102

**Л.В. Ледяйкина, Л.А. Балыкова,
А.В. Герасименко, Я.Б. Мягкова,
Е.И. Науменко**

Новые аспекты патогенеза гипоксически-ишемических
поражений центральной нервной системы
у новорожденных 105

Ж.В. Альбицкая

Ранний детский аутизм – проблемы и трудности
первичной диагностики при междисциплинарном
взаимодействии 108

**С.Ю. Косюга, Я.М. Осинкина,
Ж.В. Альбицкая**

Особенности стоматологического здоровья и оказания
стоматологической помощи детям с последствиями
перинатального поражения центральной
нервной системы 111

А.В. Горелов

Лечение острых бактериальных кишечных
инфекций у детей 115

М.Д. Субботина, Т.М. Чернова

Преимущества мультипробиотического комплекса
«Бак-Сет» для коррекции микробиологических
нарушений при острых кишечных инфекциях у детей 116

**В.А. Ревякина, К.Г. Шарапова,
Е.Ю. Березина, Т.Б. Сенцова,
О.Ю. Моносова, А.М. Зотова**

Диетотерапия при пищевой аллергии у детей 118

Олеся Волох, Юлия Бережная

Роль витамина К в метаболизме кальция 119

Д.П. Поляков

Насальные деконгестанты: повышая эффективность
и безопасность 120

N.P. Loginova

Immunomorphological aspects of thymus structure
in the case of children of the first year having inherent
valvular diseases 98

**S.M. Ivantsov, I.A. Soinov, A.Yu. Omelchenko,
N.R. Nichai, Yu.Yu. Kulyabin, A.V. Gorbatykh,
A.V. Voitov, Yu.N. Gorbatykh**

VAC therapy: new method of treatment of mediastinitis
in the case of newborn infants 102

**L.V. Ledyaikina, L.A. Balykova,
A.V. Gerasimenko, Ya.B. Myagkova,
E.I. Naumenko**

New aspects of pathogenesis of ischemic hypoxic
lesions of central nervous system in the case
of newborn infants 105

Zh.V. Albitskaya

Early children autism – issues and difficulties
of initial diagnostics in the case of interdisciplinary
interaction 108

**S.Yu. Kosyuga, Ya.M. Osinkina,
Zh.V. Albitskaya**

Peculiarities of dental health and providing stomatological
assistance to children having consequences
of perinatal lesion of central nervous system
..... 111

A.V. Gorelov

Treatment of acute bacterial intestinal infections in the
case of children 115

M.D. Subbotina, T.M. Chernova

Advantages of multiprobiotic complex «Bac-Set» for
correction of microecological disorders in the case
of acute intestinal infections of children 116

**V.A. Revyakina, K.G. Sharapova,
E.Yu. Berezina, T.B. Sentsova,
O.Yu. Monosova, A.M. Zotova**

Dietotherapy in the case of food allergies of children 118

Olesya Volokh, Yulya Berezhnaya

Role of K vitamin in calcium metabolism 119

D.P. Polyakov

Nasal decongestants: increasing efficiency
and safety 120

Онкология

Код специальности ВАК: 14.01.12



Oncology

О.В. Железин, С.В. Сметанина, С.В. Долгова
Роль скрининга в оценке заболеваемости
раком шейки матки. 122

O.V. Zhelezin, S.V. Smetanina, S.V. Dolgova
The role of screening in assessing
the incidence of cervical cancer 122

**Е.Б. Шахов, Н.В. Канишева, А.М. Ермолаева,
Д.Н. Парунов, Е.М. Захарова, О.И. Павлова**
Первый опыт применения селективной химиоэмболизации
маточных артерий у пациенток с раком шейки
матки 124

**E.B. Shakhov, N.V. Kanishcheva, A.M. Ermolaeva,
D.N. Parunov, E.M. Zakharova, O.I. Pavlova**
First experience of application of selective chemoembolization
of uterine arteries in the case of patients having carcinoma
of uterine cervix 124

В.Э. Федоров, И.Н. Павлова, М.Ю. Чебуркаева
Состояние гомеостаза и иммунные нарушения
при раке молочной железы. 127

V.E. Fedorov, I.N. Pavlova, M.Yu. Cheburkaeva
State of homeostasis and immune disorders in the
case of breast cancer. 127

И.А. Макаров, И.А. Потапова
Онкологический коморбид профессиональной
пылевой легочной патологии 131

I.A. Makarov, I.A. Potapova
Oncological comorbid of professional dust lungs
pathology 131

**В.Н. Дыдыкина, Ю.Д. Ерёмина, А.С. Корягин,
В.П. Смирнов, Л.А. Смирнова**
Влияние наноструктурированных систем «хитозан-
наночастицы золота», «хитозан-пчелиный яд-
наночастицы золота» на структуру и массу опухоли,
перекисное окисление липидов и функциональное
состояние крыс с опухолью РС-1. 133

**V.N. Dydykina, Yu.D. Eremina, A.S. Koryagin,
V.P. Smirnov, L.A. Smirnova**
Influence of nanostructures systems of «chitosan-gold
nanoparticles», «chitosan-apitoxin-gold nanoparticles»
on the structure and mass of the tumor, peroxidation
of lipids and functional state of rats having
RS-1 tumor. 133

Фармация



Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.03

Е.В. Шаленкова, С.В. Кононова
Оценка влияния лояльности фармацевтических
специалистов на экономическую эффективность
аптечной организации. 138

E.V. Shalenkova, S.V. Kononova
Evaluation of influence of pharmaceutical specialists
loyalty on economic efficiency of pharmacy
organization. 138

Код специальности ВАК: 14.04.03

Н.Б. Ростова, Н.А. Гудилина
Ассортимент лекарственных препаратов аптечной
организации как инструмент рационального
использования лекарств. 141

N.B. Rostova, N.A. Gudilina
Range of medicines of pharmacy organization as
an instrument of rational medicines
application 141

Код специальности ВАК: 14.04.03

**Ю.С. Габдрафикова, И.А. Киришина,
С.Е. Козлов, А.В. Солонина**
Дифференцированный выбор статинов
при некоторых полиморбидных состояниях. 144

**Yu.S. Gabdrifkova, I.A. Kirshchina,
S.E. Kozlov, A.V. Solonina**
Differentiated selection of statins in the case
of several polymorbid conditions. 144

Код специальности ВАК: 14.04.02

**В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева,
А.Н. Саньков, С.Н. Витвинина**

Сравнительное морфолого-анатомическое исследование
алоэ древовидного и алоэ пестрого..... 147

**V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva,
A.N. Sankov, S.N. Vitvinova**

Comparative morphological and anatomical study
of arborescent aloe and kamniedood aloe..... 147

Код специальности ВАК: 14.04.02

О.Л. Блинова, В.Д. Белоногова

Сравнительный морфолого-анатомический анализ
травы горца перечного и горца малого 150

O.L. Blinova, V.D. Belonogova

Comparative morphological and anatomical analysis of the herb
of Polygonum hydropiper and Polygonum minor..... 150

Исследования по диссертационным темам



Study of theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.26

К.А. Косоногов, А.Я. Косоногов

Осложнения при эндоваскулярном удалении
эндокардиальных электродов 154

K.A. Kosonogov, A.Ya. Kosonogov

Complications in the case of endovascular extraction
of endocardial electrodes 154

Код специальности ВАК: 14.03.06

**И.В. Жданович, А.С. Разгулин, В.В. Столярова,
Г.В. Рудакова, С.Л. Малиновская**

Применение метода оптической когерентной томографии
в комплексной сравнительной оценке результатов
терапии послеоперационного транзитного
роговично-конъюнктивального ксероза 159

**I.V. Zhdanovich, A.S. Razgulin, V.V. Stolyarova,
G.V. Rudakova, S.L. Malinovskaya**

Application of optical coherent tomography method
in comprehensive comparative evaluation of the results
of therapy of post-surgical transient corneconjunctival
sclerosis 159

Код специальности ВАК: 14.01.14

**А.В. Московский, Л.А. Воропаева, В.Н. Викторov,
С.В. Леженина, О.В. Скворцов, В.П. Цыганов**

Люминесцентно-гистохимическая характеристика
биоаминсодержащих структур пульпы зуба
при сочетанной патологии 162

**A.V. Moskovsky, L.A. Voropaeva, V.N. Viktorov,
S.V. Lezhenina, O.V. Skvortsov, V.P. Tsyganov**

Luminiscent-histochemical characteristics of
bioaminocontaining structures of dental pulp in the case
of combined pathology 162

Код специальности ВАК: 14.01.14

**Е.Н. Жулев, Н.Г. Чекалова,
П.Э. Ершов, О.А. Ершова**

Распространенность заболеваний височно-
нижнечелюстного сустава среди студентов
нижегородских вузов 166

**E.N. Zhulev, N.G. Chekalova,
P.E. Ershov, O.A. Ershova**

Spread of diseases of temporomandibular joint among
students of Nizhny Novgorod higher educational
establishments..... 166

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ: присвоение статьям кода DOI

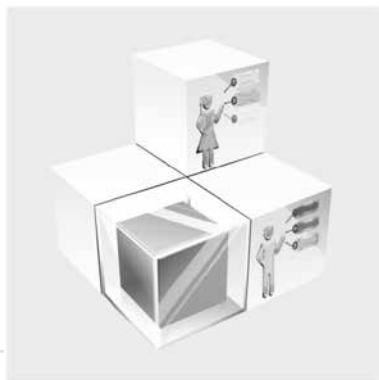
С 2016 года научным публикациям журнала «Медицинский альманах» присваивается уникальный буквенно-цифровой идентификатор публикации в глобальном пространстве Интернет – **код DOI (Digital Object Identifier)**.

При присвоении статье кода DOI ее аннотация и ключевые слова на английском языке отправляются в общедоступную базу данных www.doi.org, затем индексируются поисковыми системами. В результате работа становится доступна для поиска по ключевым словам ученым всего мира, что повышает вероятность цитирования произведения.

Как узнать DOI вашей статьи, опубликованной в журнале «Медицинский альманах»?

1. Выйдите на сайт журнала www.medalmanac.ru
2. Найдите статью в содержании соответствующего номера журнала и кликните мышью на её название.
3. В открывшемся окне найдите DOI вашей статьи.
Напр., <http://dx.doi.org/10.21145/2499-9954-2016-1-10-13>
Обычно код DOI указывается в конце ссылки.

При размещении статей на сайте указанный код DOI может некоторое время быть неактивным, поскольку процесс регистрации кода в базе занимает некоторое время.



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Код специальности ВАК: 14.02.03

УДК: 614.2:612.1/8:613.6

РОЛЬ САМООЦЕНКИ ЗДОРОВЬЯ В СИСТЕМЕ ДИАГНОСТИКИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА У ЛИЦ ОПАСНЫХ ПРОФЕССИЙ

И.В. Подушкина, А.М. Абанин, С.Е. Квасов, В.В. Енина, А.В. Шедриный,

ГАОУ ДПО «Нижегородский областной центр повышения квалификации специалистов здравоохранения»

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

В статье рассматривается проблема изучения состояния здоровья лиц опасных профессий. Приводятся данные о специфике образа жизни и факторов риска здоровью данного контингента. Предлагается использовать определение уровня функциональных резервов организма как основное направление донозологической диагностики в системе медицинского обслуживания лиц опасных профессий. Показана важность применения медико-социологических исследований в оценке состояния здоровья.

Ключевые слова: функциональные резервы организма, адаптация, диспансеризация, группы здоровья, донозологическая диагностика, аппаратно-программные комплексы, опросники, самооценка здоровья, образ жизни, лица опасных профессий.

The article focuses on the problem of studies of state of health of people of dangerous occupations. The text provides data on the specificity of lifestyle and risk factors for the health of this contingent. It proposed to use the definition of level functional reserves as a main trend in prenosological diagnostics in medical care of people of dangerous occupations. The importance of doing medico-sociological research in an assessment of their state of health was shown.

Key words: functional reserves of a human organism, adaptation, clinical examination, groups of health, prenosological diagnostics, hardware-software complex, questionnaires, health self-assessment, lifestyle, the persons of dangerous professions.

Одним из приоритетных направлений отечественной системы здравоохранения является ориентация на усиление первичной профилактики и оздоровление, охрана здоровья граждан, в том числе здоровых и практически здоровых людей. Под понятием «здоровье здоровых» понимается здоровье тех 5–7% человек от общей численности населения, которые считаются абсолютно здоровыми. И также это здоровье 70–75% людей, которые имеют одно–два хронических заболевания в стадии устойчивой ремиссии [1, 2].

К состоянию здоровья лиц опасных профессий предъявляются особые требования. Как правило, это молодые люди, имеющие 1-ю группу здоровья и частично 2-ю группу здоровья. Качественной предпосылкой для будущей самореализации этой категории молодых людей, их активного долголетия, способности к сложному профессиональному труду, общественно-политической и творческой

активности является здоровье. Однако в процессе служебной деятельности здоровье лиц опасных профессий подвергается целому ряду негативных влияний [3, 4]. Смена социального стереотипа, большой объем информации, умственное напряжение, «ненормированность» рабочего времени приводят к психо-эмоциональным перегрузкам и, как следствие, к «эмоциональному» стрессу (хроническая стрессовая ситуация) [5, 6]. Следует также отметить такие факторы риска, как несоблюдение принципов рационального питания, режима труда и отдыха, особый образ жизни, нарушение санитарно-гигиенических требований к рабочему месту, и часто – неблагоприятная экологическая обстановка [7]. Отдельного внимания заслуживает наличие в среде лиц опасных профессий вредных привычек – курения, злоупотребления алкоголем, которые также способствуют снижению результативности их профессиональной деятельности [8].

Решение многих служебных задач лицами опасных профессий осуществляется в экстремальных условиях, характеризующихся мощным воздействием на психику факторов, которые в специальной литературе получили название «психогенных». В связи с этим данная категория лиц может быть отнесена к группе риска развития психической дезадаптации, дезадаптационных расстройств или пограничных состояний организма, что в ряде случаев приводит к возникновению нервно-психической патологии и психосоматических заболеваний [9, 10].

В итоге, особенности условий выполнения служебных обязанностей у лиц опасных профессий часто сопряжены с тем, что деятельность их организма протекает на пределе физических и психических возможностей, практически при полной мобилизации функциональных резервов организма (ФРО) (биохимических, физиологических и психических), которые выступают в качестве регуляторных адаптивных возможностей организма [11].

Изучение закономерностей снижения ФРО показывает, что истощение энергетического потенциала центральной нервной системы, приводящее к дисфункции психической и нейро-гуморальной регуляции, запускает каскад вегетативных, гуморальных и иммунных расстройств, реализующихся на клиническом уровне и облигатно сопутствующих астенической симптоматике [3, 12]. В результате происходит нарушение внутрисистемных и межсистемных механизмов регуляции функций целостного организма, напряжение гомеостаза и срыв адаптационных механизмов и формирование вегетативной патологии [13]. Следует отметить, что 90% прироста соматических заболеваний наблюдается именно на фоне дисфункций вегетативной нервной системы и снижения ФРО [14].

По нашим данным, из числа лиц опасных профессий, прошедших диспансеризацию, 1-ю группу здоровья имели 32,1%, а 2-ю – 51,7%. Следует отметить, что охват диспансеризацией в данной группе лиц достаточно высокий – 91–92%.

Однако объемы и виды медицинских исследований, определяемые и осуществляемые в соответствии с ведомственной нормативной правовой базой, в настоящее время не соответствуют действующим порядкам Минздрава России (приказ Минздрава России от 03.02.2015 № 36н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»). Кроме того, методы, применяемые в профилактических медицинских (периодических) обследованиях, не отслеживают нарушение функциональных резервов организма (письмо Минздрава России от 29.08.2013 № 14-2/10/2-6432 «О направлении Методических рекомендаций "Организация проведения диспансеризации и профилактических медицинских осмотров взрослого населения"»). Вместе с тем, определение ФРО должно входить в арсенал методических приемов оценки состояния здоровья лиц опасных профессий [15].

Следовательно, одним из направлений совершенствования профилактической деятельности в отношении указанного контингента является формирование системы эффективной диагностики, включающей исследования, оценку и мониторинг ФРО, в том числе с использованием возможностей самооценки здоровья [1, 3].

К настоящему времени опубликовано немало работ, посвященных разработке методик исследования ФРО. Все большее значение придается аппаратно-программным методам компьютерной диагностики (АПК) с оценкой психологических и профессионально значимых качеств у лиц опасных профессий. Это связано с тем, что современная методика оценки ФРО, требующая использования комплексного, интегрального, полипараметрического подхода, основана на оценке последовательно выполненных различных тестовых заданий: интегральный показатель здоровья, показатель активности регуляторных систем, исследование нейрогуморальной регуляции по оценке вариабельности ритма сердца (ВРС), индекс напряжения, уровень физических возможностей и т. д. [12].

Для «объективизации» экспертно-диагностических заключений все чаще рекомендуется использовать возможности медико-социологических опросов в целях самооценки здоровья, что позволяет оценить «внутреннюю картину» здоровья, отношение личности к своему здоровью, выражающееся в осознании его ценности и активнопозитивном стремлении к его совершенствованию. Для этого предлагаются различные опросники, имеющие стандартизированные шкалы [9].

Нами был предложен алгоритм исследования по оценке функциональных резервов у лиц опасных профессий, относящихся к 1–2-й группам здоровья, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья (рис.).

При этом мы определили, что при формировании системы эффективной диагностики (диагностический блок) в отношении лиц опасных профессий 1-й и частично 2-й групп здоровья необходимо учитывать возрастные ограничения использования шкалы SCORE: не используется у граждан в возрасте до 40 лет, так как вне зависимости от наличия факторов риска (за исключением очень высоких уровней отдельных факторов) они имеют низкий абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений в предстоящие 10 лет жизни.

Одним из ключевых элементов данного алгоритма является модуль самооценки здоровья, который формируется по результатам анкетирования по опросникам «Самооценка здоровья», «SF-36», «Уровень эмоционального выгорания В.В. Бойко». Всего в исследовании приняли участие 148 респондентов из числа лиц опасных профессий. Общее время тестирования по указанным опросникам составило около 30 минут.

Авторская анкета «Самооценка здоровья» («СОЗ») содержала вопросы, отражающие главные компоненты понятия здоровья: образ жизни, физическое, психическое, социальное благополучие, самооценку здоровья, ценность здоровья, удовлетворенность здоровьем, заботу о здоровье, формы заботы о здоровье, изменения в психосоматическом статусе. Содержательная валидность опросника была установлена экспертным методом с использованием коэффициента конкордации Кендала (W), который составил 0,813 ($p < 0,001$), что свидетельствовало о высокой степени согласованности мнений экспертов.

Полученные с помощью опросника «СОЗ» данные позволили провести субъективную оценку уровня резервных возможностей организма человека по следующим итоговым оценочным блокам: физический компонент;

психический компонент; социальный компонент; общий уровень удовлетворенности здоровьем; функциональные резервы; факторы риска; адаптационный потенциал (степень снижения функциональных резервов организма). Оценка каждого блока представляет собой среднее балльное значение анализируемых вопросов. В дальнейшем формировалась интегральная оценка, включающая данные всех оценочных блоков. На основе линейного регрессионного анализа с использованием данных опросника «СОЗ» разработана математическая модель диагностики ФРО, позволяющая оперативно выявлять лиц, нуждающихся в проведении специальных видов обследования:

$y = 0,257 \cdot X_1 - 0,234 \cdot X_2 - 0,186 \cdot X_3 + 2,857$,
где y – показатель степени снижения ФРО (ниже 2,5 – удовлетворительная адаптация; 2,50–3,09 – напряжение механизмов адаптации; 3,10–3,49 – неудовлетворительная адаптация; 3,50 и выше – срыв адаптации);

X_1 – оценка блока «физический компонент» анкеты СОЗ;

X_2 – оценка блока «функциональные резервы» анкеты СОЗ;

X_3 – оценка блока «факторы риска» анкеты СОЗ;

2,857 – константа уравнения.

Все входящие в уравнение коэффициенты (в том числе и константа) статистически значимы ($p < 0,05$). Коэффициент

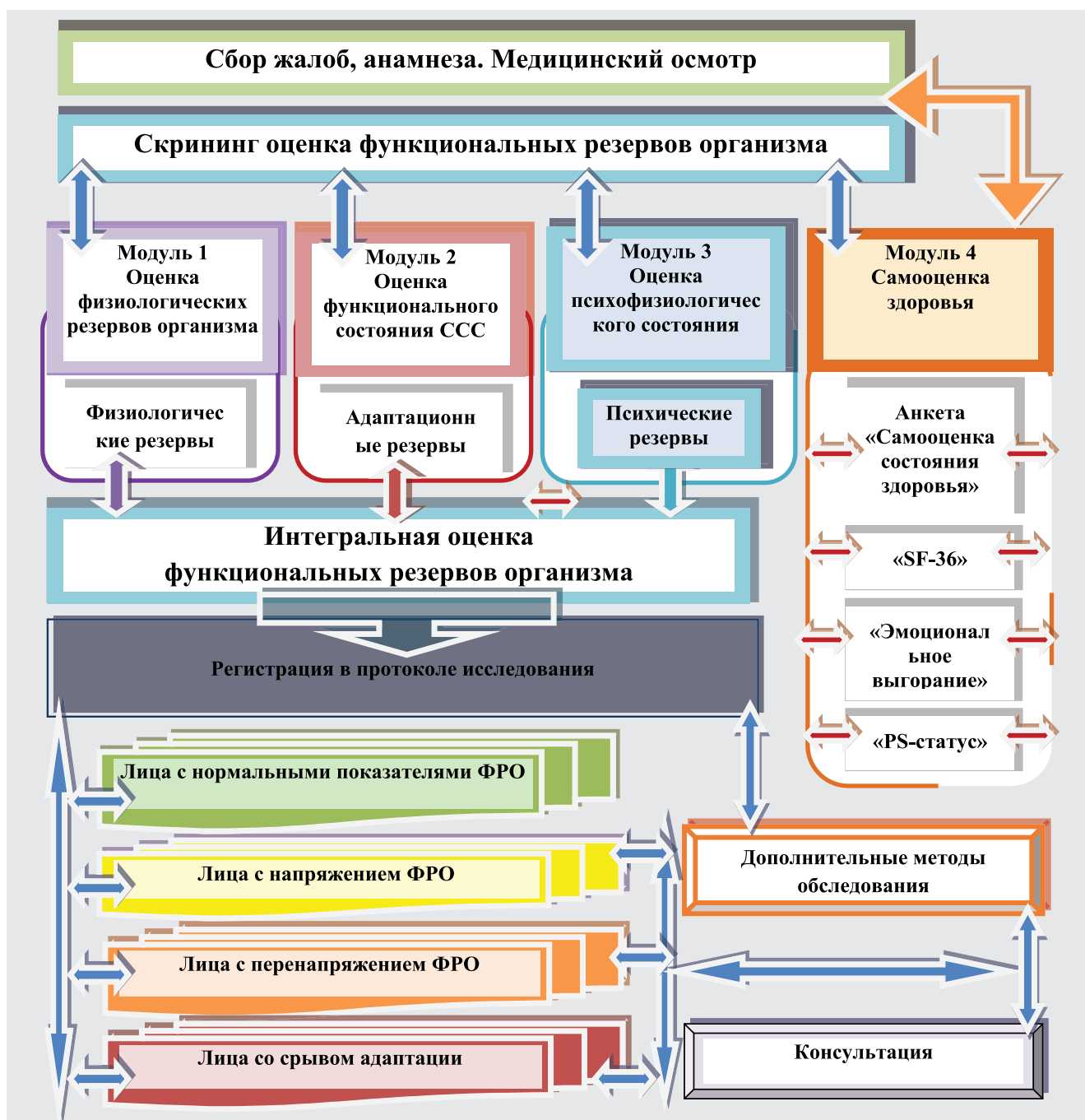


РИС.
Алгоритм исследования функциональных резервов у лиц опасных профессий.

детерминации составил 87,3%, что указывает на достаточно полный характер влияния данных предикторов (блоки анкеты СОЗ: «физический компонент», «функциональные резервы», «факторы риска») на зависимую переменную (показатель степени снижения ФРО). Это позволяет использовать разработанную математическую модель для диагностики интегрального показателя ФРО.

Установленные в ходе анкетирования статистически значимые различия между исследуемыми группами полностью подтвердили наличие дискриминативной валидности опросника «СОЗ».

Так, у респондентов исследуемой группы, не предъявлявших жалобы на состояние здоровья, определены сниженные показатели практически по всем блокам, за исключением социального компонента. Их значение в пределах 3,3–3,8 балла характеризовало высокую степень вероятности наличия сниженных ФРО.

Самые низкие показатели (2,8–3,9 балла) по различным шкалам определены в группе респондентов, проходивших медицинскую реабилитацию. Уровень показателей блоков у респондентов данной группы свидетельствовал о том, что имелись, как минимум, снижение ФРО, а учитывая общий уровень удовлетворенности здоровьем, и выраженная соматическая патология.

Анализ блоков опросника «СОЗ» позволил дать не только описательную характеристику, оценить степень дискриминативной валидности, но и стал основой для дальнейшего проведения критериальной валидности анкеты результатам оценки данных, полученных при резервомерии на АПК. Было доказано, что основные блоки опросника СОЗ статистически значимо взаимосвязаны с большинством физиологических, психофизиологических, психологических параметров, регистрируемых на АПК: по ВРС – 69,0%; по тесту Люшера – 71,4%; теппинг-тесту – 28,6%; РДО (тест «реакция на движущийся объект») – 76,9%; тесту мини-мульт – 45,5%. Таким образом на этапе скрининг-диагностики у лиц опасных профессий, не предъявляющих жалобы на состояние здоровья, была доказана целесообразность использования анкетирования по самооценке здоровья – опросник СОЗ, он был включен в алгоритм по определению персонифицированной потребности к проведению специальных видов обследования, в том числе с использованием АПК.

В итоге, медико-социологические исследования по оценке ФРО у лиц опасных профессий с помощью опросника СОЗ установили, что интегральный показатель уровня снижения ФРО информативен и может быть взят за основу при оценке эффективности оздоровления здоровых сотрудников.

Таким образом, сложность и ответственность задач, выполняемых лицами опасных профессий в современных условиях, предъявляют все более высокие требования к психофизиологическому состоянию. Разработка медицинских технологий преморбидной и ранней диагностики стрессогенных расстройств и создание на их основе эффективных персонифицированных программ сохранения и повышения ФРО и оздоровления лиц групп риска – актуальная задача здравоохранения. Поэтому при проведении профилактических мероприятий и оценке состояния здоровья данного контингента должны

также учитываться специфические факторы риска, связанные с особенностями служебной деятельности, которые можно конкретизировать, с использованием медико-социологических исследований по самооценке здоровья. Подобный подход позволит более активно вести профилактическую работу, дифференцированно проводить программы диспансеризации лиц опасных профессий [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Москва, 2011. 47 с.
Beganova T.V. Realizatsiya nacional'noy strategii profilaktiki neinfektsionnykh zabolevaniy v Rossiyskoy Federatsii u lic opasnykh professii, imeyushchikh faktory riska formirovaniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. Moskva, 2011. 47 s.
2. 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. Konceptiya okhrany zdorov'ya zdorovogo cheloveka i programmno-tselyevye podkhody k ee realizatsii v sisteme zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2003. № 3. S. 4–9.
3. Агаджанян Н.А., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Функциональные резервы организма и теория адаптации. Вестник восстановительной медицины. 2004. № 3 (9). С. 4–11.
Agadzhanian N.A., Baevskiy R.M., Berseneva A.P. Funktsional'nye rezervy organizma i teoriya adaptatsii. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2004. № 3 (9). S. 4–11.
4. Евдокимов В.И. О психопрофилактике психогенно обусловленных расстройств у авиационных специалистов. Военно-медицинский журнал. 2007. № 7. С. 62–65.
Evdokimov V.I. O psikhoprofilaktike psikhogenno obuslovlennykh rasstroystv u aviatsionnykh spetsialistov. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2007. № 7. S. 62–65.
5. Козлов А.А., Доровский И.В., Заковряшин А.С., Заковряшина С.Е. Боевая психическая травма от расстройства адаптации к посттравматическому стрессовому расстройству. Психиатрия и психофармакотерапия. 2006. № 1. Т. 6. С. 51–54.
Kozlov A.A., Dorovskiy I.V., Zakovryashin A.S., Zakovryashina S.E. Boevaya psikhicheskaya travma ot rasstroystva adaptatsii k posttravmaticheskomu stressovomu rasstroystvu. Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya. 2006. № 1. T. 6. S. 51–54.
6. Боченков А.А., Шостак В.И., Глушко А.Н. Актуальные проблемы военной психиологии. Военно-медицинский журнал. 1996. № 12. С. 35–40.
Bochenkov A.A., Shostak V.I., Glushko A.N. Aktual'nye problemy voennoy psikhofiziologii. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 1996. № 12. S. 35–40.
7. Руненко С.Д., Таламбум Е.А., Ачкасов Е.Е. Исследование и оценка функционального состояния спортсменов: учебное пособие для студентов лечебных и педиатрических факультетов медицинских вузов. М.: Профиль, 2010. 72 с.
Runenko S.D., Talambum E.A., Achkasov E.E. Issledovanie i ocenka funktsional'nogo sostoyaniya sportsmenov: uchebnoe posobie dlya studentov lechebnykh i pediatricheskikh fakul'tetov meditsinskikh vuzov. M.: Profil', 2010. 72 s.
8. Speziale B., Kulbago S., Menter A. Diagnosing and treating traumatic brain injury among veterans of the Afghanistan and Iraq wars: implications for social work. J. Soc Work Disabil Rehabil. 2010. Vol. 9 (4). P. 289–302.
9. Котенко Н.В. Комплексная скрининг-диагностика психофизиологического состояния, функциональных и адаптивных резервов организма: автореф. дис. ... док. мед. наук. Москва, 2011. 23 с.
Kotenko N.V. Kompleksnaya skринing-diagnostika psikhofiziologicheskogo sostoyaniya, funktsional'nykh i adaptivnykh rezervov organizma: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. Moskva, 2011. 23 s.

10. Толоконин А.О. Разработка и обоснование диагностического комплекса для оценки функциональных резервов организма в практике восстановительной медицины: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007. 21 с.

Tolokonin A.O. Razrabotka i obosnovanie diagnosticheskogo kompleksa dlya ocenki funktsional'nykh rezervov organizma v praktike vosstanovitel'noy mediciny: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2007. 21 s.

11. Медицинская реабилитация в ВС РФ: метод. пособие для врачей. Нервные и психические заболевания. Ч. 3. М.: Воениздат, 2004. 63 с.

Medicinskaya reabilitatsiya v VS RF: metod. posobie dlya vrachev. Nervnye i psikhicheskie zabolevaniya. Ch. 3. M.: Voenizdat, 2004. 63 s.

12. 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 adaptatsionnykh vozmozhnostey organizma i problema vosstanovitel'noy mediciny. Vestnik vosstanovitel'noy mediciny. 2004. № 2. S. 18-22.

13. Космодемьянский Л.В., Башир-Заде Т.С. Межсистемные взаимодействия в организме – теория и практика оценки и коррекции профессиональ-

ного здоровья лиц опасных профессий. Медицина катастроф. 2010. № 3 (71). С. 55-58.

Kosmodem'yanskiy L.V., Bashir-Zade T.S. Mezhsistemnye vzaimodeystviya v organizme - teoriya i praktika ocenki i korrektsii professional'nogo zdorov'ya lic opasnykh professiy. Medicina katastrof. 2010. № 3 (71). S. 55-58.

14. Марченко А.А. Невротические расстройства у военнослужащих: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2009. 22 с.

Marchenko A.A. Nevroticheskie rasstroystva u voennosluzhaschikh: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2009. 22 s.

15. Белевитин А.Б., Цыган В.Н., Попов В.А., Фетун А.Д. Особенности адаптации в экстремальных условиях военно-профессиональной деятельности. Боевой стресс. Медико-психологическая реабилитация лиц опасных профессий: сб. мат-лов Всеросс. науч.-практ. конф. М. 2010. С. 7-9.

Belevitin A.B., Cygan V.N., Popov V.A., Fetyun A.D. Osobennosti adaptatsii v ekstremal'nykh usloviyakh voenno-professional'noy deyatel'nosti. Boevoy stress. Mediko-psikhologicheskaya reabilitatsiya lic opasnykh professiy: sb. mat-lov Vseross. nauch.-prakt. konf. M. 2010. S. 7-9.



УДК: 614.2:616.21+616.9

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО УЛУЧШЕНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ С РЕСПИРАТОРНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

А.Н. Маркина, Т.А. Капустина, О.В. Парилова, Е.В. Белова,

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск

Маркина Анжела Николаевна – e-mail: Angel.lor.ru@mail.ru

В настоящее время оптимальная организация и формы борьбы с внеурогенитальным хламидиозом, в том числе и респираторного тракта, еще не разработаны и требуют незамедлительного решения. В связи с появлением новых знаний о респираторном хламидиозе в статье представлены научное обоснование необходимости разработки комплекса мероприятий и основные направления, способствующие совершенствованию организации медицинской помощи населению с заболеваниями верхнего отдела дыхательных путей, ассоциированных с хламидийной инфекцией. Предложенная программа может составить основу для совершенствования системы медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом и способствовать повышению эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий.

Ключевые слова: хламидийная инфекция верхнего отдела дыхательного тракта, медицинская помощь населению с респираторным хламидиозом.

At present optimal organization and forms of control for extra genitourinary Chlamydiosis, including infected respiratory tract, have not been developed yet. These issues require immediate solutions. In accordance with the appearance of new knowledge on respiratory Chlamydiosis, the article presents scientific groundings for the necessity to work out and develop the complex of measures and main directions, which facilitate the improvement of organization of medical assistance and care for patients with the diseases of upper respiratory tract associated with Chlamydia infection. The proposed program can become the basis for the enhancement of the system of medical assistance and care for the population with respiratory Chlamydiosis and contribute to the increase of the efficiency of treatment, diagnostics and prevention measures.

Key words: Chlamydia infection of upper respiratory tract, medical assistance and care for the population with respiratory Chlamydiosis.

Введение

Более ста лет прошло со времени открытия микроорганизмов семейства Chlamydiaceae, рода Chlamydia с двумя видами – Chlamydia psittaci, вызывающих орнитоз, и Chlamydia trachomatis, вызывающих трахому и венерическую лимфогранулему. В последние годы неоспоримо доказано участие хламидийной инфекции в этиопатогенезе таких заболеваний, как болезнь Рейтера [1], артрит [2, 3], ишемическая болезнь сердца, атеросклероз [4, 5, 6, 7].

Активно в настоящее время проводятся исследования, посвященные поражению хламидиями различных отделов нервной системы, и определено участие этого возбудителя в развитии таких заболеваний, как менингит, энцефалит, инсульт, болезнь Альцгеймера, невралгии [8, 9].

На сегодняшний день в нашей стране внимание государственных органов управления здравоохранения к хламидийной инфекции ограничивается только проблемой урогенитального хламидиоза, пути предупреждения которого

декларируются в ряде приказов Минздрава (№ 286 от 07.12.1993 г., № 91 от 27.03.1998 г., № 315 от 07.08.2000 г., № 400 от 21.09.2000 г.). В связи с высокой распространенностью этой инфекции особенно важно проведение постоянного контроля, целенаправленного лечения больных и внедрения научно обоснованных мер профилактики.

На необходимость разработки мероприятий, направленных на улучшение качества медицинской помощи лицам с респираторным хламидиозом, указывают многочисленные исследования, проведенные в последние два десятилетия зарубежными и российскими учеными, которые доказали важную этиопатогенетическую роль хламидий в развитии воспалительных заболеваний верхнего отдела дыхательного тракта [10, 11, 12, 13, 14].

Таким образом, в настоящее время крайне необходима разработка приказов и инструктивных рекомендаций, регламентирующих систему качественной и доступной медицинской помощи лицам с респираторным хламидиозом.

Цель исследования: обосновать необходимость разработки комплекса мероприятий и основных направлений, способствующих совершенствованию организации медицинской помощи населению с заболеваниями верхнего отдела дыхательных путей, ассоциированных с хламидийной инфекцией.

Материал и методы

Нами обследовано городское население в организованных коллективах (1329 человек, из них 846 детей и 483 взрослых), а также ЛОР-больные с заболеваниями верхнего отдела респираторного тракта (498 человек, из них 246 детей и 252 взрослых) в возрасте от 3 до 60 лет включительно. Репрезентативный объем групп определялся по методике В.И. Паниотто (1982) [15]. По полу и возрасту выборочные совокупности, сформированные по признаку наличия или отсутствия респираторного хламидиоза, были сопоставимы. Анализ качества работы поликлинического звена осуществлялся на основании опроса 245 стационарных ЛОР-больных по разработанной нами анкете. Частота выявления хламидий со слизистой оболочки верхнего отдела дыхательного тракта в очагах респираторного хламидиоза изучалась на примере 44 семей ЛОР-больных с идентифицированными хламидиями.

Лабораторные методы исследования включали идентификацию двух видов хламидий: *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*. Верификации хламидийной инфекции осуществлялась одновременным использованием трех тестов: прямого иммунофлюоресцентного анализа (для выявления антигенов хламидий), полимеразно-цепной реакции (для выявления ДНК хламидий) и иммуноферментного анализа (для выявления противохламидийных антител). Иммунофлюоресцентный анализ проводился с использованием тест-системы «ХламиСлайд» («Галарт»-Диагностикум), для полимеразно-цепной реакции и иммуноферментного анализа использовались тест-системы «ВекторХлами-ДНК-амли» и «ХламиБест-стрип» («Вектор-Бест»).

Обработка данных. Для описания бинауральных признаков вычислялись их относительные частоты и 95%-й доверительный интервал (95% ДИ). Оценка значимости различий относительных показателей проводилась с помощью t-критерия Стьюдента, точного критерия

Фишера и критерия χ^2 . За максимально приемлемую вероятность ошибки 1 рода (α) была принята величина, равная или меньшая 0,05.

Результаты исследований

Нами были выделены ключевые основания, являющиеся предпосылкой для разработки путей по оптимизации медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом. Одной из причин несвоевременного диагностирования и лечения хламидийного инфицирования верхнего отдела дыхательных путей являются недостатки в работе поликлинической службы, которые в определенной степени обусловлены низким финансированием учреждений здравоохранения, особенно в период социально-экономического кризиса, снижением обращаемости населения.

На несовершенство существующей на сегодняшний день системы амбулаторно-поликлинической службы лицам с респираторным хламидиозом косвенно указывали результаты проведенного нами опроса 245 человек, который показал, что только половина респондентов (49,4%) признала качество медицинской помощи «хорошим». Оценили качество медицинского обслуживания как «удовлетворительное» 47,7% (95% ДИ 40,3–55,1%), а как «неудовлетворительное» – 2,9% (95% ДИ 0,9–5,9%) респондентов. Основными причинами неудовлетворенности качеством оказания медицинской помощи, по мнению респондентов, являлись очереди к врачу (74,1%, 95% ДИ 67,4–80,4%).

Число лиц недовольных организацией медицинского обслуживания в целом составило 12,6% (95% ДИ 8,1–18%). При наличии острой и обострения хронической патологии носа и глотки только 57,5% (95% ДИ 50,1–64,7%) респондентов обращаются в поликлинику, остальные занимаются самолечением – 31,0% (95% ДИ 24,4–38,1%) или вообще ничего не предпринимают – 5,8% (95% ДИ 2,8–9,7%).

Немаловажное значение имеет отсутствие минимальных знаний у врачей разных специальностей и среднего медицинского персонала по эпидемиологии, клинике, диагностике и осложнениям хламидийной инфекции респираторного тракта. Росту частоты респираторного хламидиоза также способствует недооценка больными серьезности имеющегося у них заболевания, игнорирование факта болезни, а также самолечение.

Но одной из ведущих причин, указывающей на важность разработки комплекса медико-социальных мероприятий, направленных на улучшение диагностики и лечения респираторного хламидиоза, является его высокая распространенность в различных группах населения. Так, согласно нашим исследованиям, хламидийная инфекция (*Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*) среди организованного населения была верифицирована у 14,2% (95% ДИ 11,9–16,6%) детей и у 11,0% (95% ДИ 8,3–13,9%) взрослых (стандартизированные показатели составили соответственно 12,9% и 10,4%). У больных с различной патологией глотки, носа и околоносовых пазух, лечившихся в стационаре, вследствие неэффективного амбулаторного лечения хламидии в слизистой оболочке верхних дыхательных путей были обнаружены у 48,5–53,9% детей и у 33,0–40,7% взрослых [14].



РИС.

Направления по оптимизации медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом.

Учитывая вышеизложенное, нами были выделены приоритетные направления мероприятий, ориентированные на улучшение медицинской помощи лицам с респираторным хламидиозом, сгруппированные в 4 раздела (рис.).

Организационно-исполнительный раздел должен обеспечить медицинские учреждения инструктивными приказами, исходящими от государственных органов управления здравоохранения Российской Федерации и муниципальных образований, регламентирующими текущую и перспективную работу по развитию медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом. Основной точкой приложения этих директив должно стать амбулаторно-поликлиническое звено, решающее задачи: а) ранней клинической и лабораторной диагностики респираторного хламидиоза; б) проведения комплексного лечения респираторного хламидиоза с обязательным назначением этиотропной терапии определенными группами противомикробных средств (макролидов, фторхинолонов); в) диспансерного наблюдения; г) первичной и вторичной профилактики респираторного хламидиоза.

Информационно-аналитический раздел ориентирован на планирование лечебно-профилактических мероприятий населению с респираторным хламидиозом на основе проведения систематического анализа сведений о частоте его выявления в различных группах населения и на создание единой электронной базы данных и документальной отчетной информации, отражающей уровень и территориальную динамику заболеваемости. Пути выявления лиц с респираторным хламидиозом должны осуществляться пассивно (при амбулаторном приеме из числа лиц, обратившихся за медицинской помощью) и активно (в ходе медицинских осмотров различных контингентов населения). Функционирование эффективной организационной системы оказания медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом невозможно без постоянной оценки и системного анализа ее качества и доступности.

Лечебно-диагностический и профилактический раздел включает три группы мероприятий, направленных на разработку: а) системы отбора пациентов на лабораторную идентификацию хламидийной инфекции и диагностических лабораторных стандартов верификации респираторного хламидиоза, б) стандартов лечебной помощи населению с респираторным хламидиозом и тактики диспансерного наблюдения; в) мероприятий по устранению очагов

респираторного хламидиоза с акцентированием на борьбе с внутрисемейным инфицированием.

Лабораторная диагностика хламидий в виду отсутствия патогномичной клинической симптоматики у больных с острыми и хроническими заболеваниями верхнего отдела респираторного тракта, ассоциированных с этой инфекцией, имеет первостепенное значение. Неравнозначная диагностическая значимость методов верификации хламидийного инфицирования, доступных на сегодняшний день для лабораторий медицинских учреждений, определяет необходимость их комплексного использования, что значительно повышает достоверность и качество лабораторной диагностики. На это указывают многие ученые [16, 17, 18], в том числе и результаты наших исследований.

Учебно-методический раздел предусматривает с целью повышения уровня знаний врачей различных специальностей и медицинских работников среднего звена введение в программы обучения студентов и курсантов ФПК материалов по эпидемиологии, клиническим проявлениям, диагностике и лечению респираторного хламидиоза, проведение регулярных обучающих семинаров и научно-практических конференций по различным проблемам хламидийной инфекции, внедрение новых медицинских технологий диагностики и лечения заболеваний, сопряженных с хламидиями.

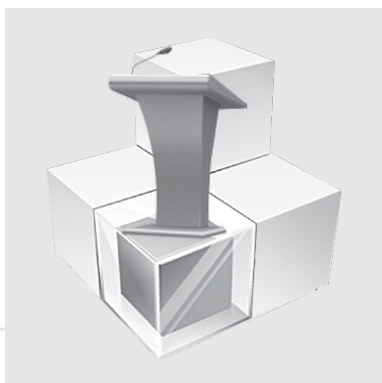
Предупреждению распространения заболеваний верхних отделов дыхательных путей, инициированных хламидийной инфекцией, и снижению социально-экономических последствий, обусловленных этой патологией, будет способствовать активная профилактическая работа с населением, в первую очередь в группах повышенного риска инфицирования, особенно в семейных очагах хламидиоза [19, 20]. Так, наши исследования показали, что в 63,6% семей ЛОР-больных с идентифицированными хламидиями отмечалось заражение хламидиями и других членов семьи, а прирост инфицированных лиц составил 44,1%. Инфицированность всех членов семьи имела место в 42,9%, более двух третей от ее состава – в 46,4%, от 50 до 60% – в 10,7%. При этом в семейных очагах хламидиоза хроническая патология ЛОР-органов диагностировалась в 1,7 раза чаще по сравнению с семьями, не инфицированными хламидиями ЛОР-больных (в 73,2% против 42,6%) за счет большего числа членов семей, имеющих заболевания глотки (в 59,3% против 24,6%), таких как тонзиллит (в 20,3% против 5,7%) и фарингит (в 35,0% против 10,7%).

Заключение

Таким образом, разработанная программа, включающая 4 раздела (организационно-исполнительный, информационно-аналитический, лечебно-диагностический и профилактический, учебно-методический), может составить основу для совершенствования системы медицинской помощи населению с респираторным хламидиозом и способствовать повышению эффективности лечебно-диагностических и профилактических мероприятий. В качестве диагностических стандартов хламидийной инфекции респираторного тракта врачам различного профиля (оториноларингологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, инфекционистам и др.) рекомендуется использовать разработанные нами алгоритмы диагностики.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковалев Ю.Н., Лысенко О.В., Глазырина Г.А. Хламидийная инфекция и ее лечение у детей с болезнью Рейтера. III Росс. нац. конгресс «Человек и лекарство»: тез. сообщ. М. 1996. С. 136.
Kovalev Yu.N., Lysenko O.V., Glazyrina G.A. Khlamidiynaya infekciya i ee lechenie u detey s boleznyu Reytera. III Ross. nac. kongress «Chelovek i lekarstvo»: tez. soobsch. M. 1996. S. 136.
2. Дорошенко Ю.А., Никонова Е.Н. Реактивные артриты: современные особенности и роль хламидийной инфекции в формировании клинической картины. Терапевт. арх. 2001. № 11. С. 40-43.
Doroshenko Yu.A., Nikonova E.N. Reaktivnye artrity: sovremennye osobennosti i rol' khlamidiynoy infekcii v formirovani klinicheskoy kartiny. Terapevt. arkh. 2001. № 11. S. 40-43.
3. Разанова В.В. Особенности диагностики и лечения хронических артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией, у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. В.В. Разанова. Самара, 2003. 23 с.
Razanova V.V. Osobennosti diagnostiki i lecheniya khronicheskikh artritov, associirovannykh s khlamidiynoy infekciy u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. V.V. Razanova. Samara, 2003. 23 s.
4. Kuo C., Shor A., Campbell L.A. et al. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J. Infect. Dis. 1993. Vol. 167. P. 841-849.
5. Valtonen V.V. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. Ann. Med. 1991. Vol. 23, № 5. P. 539-543.
6. Щербак М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. и др. Инфекция Chlamydia pneumoniae: фактор риска развития атеросклероза. Педиатрия. 1999. № 1. С. 27-29.
Scherbakova M.Yu., Samsygina G.A., Murashko E.V. i dr. Infekciya Chlamydia pneumoniae: faktor riska razvitiya ateroskleroza. Pediatriya. 1999. № 1. S. 27-29.
7. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция В.М. Яковлев. М.: Медицина, 2000. 172 с.
Yakovlev V.M., Novikov A.I. Sosudistiy endoteliy i khlamidiynaya infekciya V.M. Yakovlev. M.: Medicina, 2000. 172 s.
8. Борзенко О.В. Патология периферической нервной системы хламидийной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 1998. 20 с.
Borzenko O.V. Patologiya perifericheskoy nervnoy sistemy khlamidiynoy etiologii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 1998. 20 s.
9. Wimmer M.L. Association of Chlamydial infection with cerebrovascular disease. Stroke. 1996. Vol. 27. № 12. P. 2207-2210.
10. Демченко Е.В., Иванченко Г.Ф., Прозоровская К.Н. и др. Клиника и лечение хламидийного ларингита с применением амиксина. Вестник оториноларингологии. 2000. № 5. С. 58-60.
Demchenko E.V., Ivanchenko G.F., Prozorovskaya K.N. i dr. Klinika i lechenie khlamidiynogo laringita s primeneniem amiksina. Vestnik otorinolaringologii. 2000. № 5. S. 58-60.
11. Лобзин Ю.В., Лысенко Ю.И., Позняк А.Л. Хламидийные инфекции. СПб.: Фолиант, 2003. 396 с.
Lobzin Yu.V., Lyschenko Yu.I., Poznyak A.L. Khlamidiynye infekcii. SPb.: Foliant, 2003. 396 s.
12. Тимошенко П.А., Скороход Г.А., Буцель А.Ч. и др. Хламидии при ЛОР-заболеваниях. Вестн. оториноларингологии. 2002. № 1. С. 70-72.
Timoshenko P.A., Skorokhod G.A., Buceľ A.Ch. i dr. Khlamidii pri LOR-zabolevaniyakh. Vestn. otorinolaringologii. 2002. № 1. S. 70-72.
13. Капустина Т.А., Парилова О.В., Маркина А.Н., Кин Т.И. Хламидийная инфекция верхнего отдела респираторного тракта. Новосибирск, 2012.
Kapustina T.A., Parilova O.V., Markina A.N., Kin T.I. Khlamidiynaya infekciya verkhnego otdela respiratornogo trakta. Novosibirsk, 2012.
14. Маркина А.Н., Капустина Т.А., Кин Т.И. Распространенность респираторного хламидиоза в организованных взрослых коллективах. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2007. № 1. С. 226-228.
Markina A.N., Kapustina T.A., Kin T.I. Rasprostranennost' respiratornogo khlamidioza v organizovannykh vzroslykh kolektivakh. Byulleten' VSNK SO RAMN. 2007. № 1. S. 226-228.
15. Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях. Киев: Здоровье, 1982. 160 с.
Paniotto V.I., Maksimenko V.S. Kolichestvennye metody v sociologicheskikh issledovaniyakh. Kiev: Zdorov'e, 1982. 160 s.
16. Киселев В.И., Дмитриев Г.А., Латыпова М.Ф. Полимеразная цепная реакция в диагностике урогенитальных инфекций. М.: Би., 2000. 16 с.
Kiselev V.I., Dmitriev G.A., Latypova M.F. Polimeraznaya cepnaya reakciya v diagnostike urogenital'nykh infekciy. M.: Bi., 2000. 16 s.
17. Ridgway G.I., Mumtaz G., Robinson A.J. et al. Comparison of the ligase chain reaction with cell culture for the diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in women. J. Clin. Pathol. 1996. Vol. 49. P. 116-119.
18. Белова Е.В., Капустина Т.А., Маркина А.Н., Парилова О.В. Алгоритм лабораторной диагностики хламидийной инфекции у больных хроническим синуситом. Вестник оториноларингологии. 2015. Т. 80. № 4. С. 61-64.
Belova E.V., Kapustina T.A., Markina A.N., Parilova O.V. Algoritmlaboratornoy diagnostiki khlamidiynoy infekcii u bol'nykh khronicheskim sinusitom. Vestnik otorinolaringologii. 2015. T. 80. № 4. S. 61-64.
19. Капустина Т.А., Маркина А.Н., Лопатникова Е.В., Парилова О.В. Семейный хламидиоз верхнего отдела респираторного тракта. Якутский медицинский журнал. 2011. № 3. С. 39-41.
Kapustina T.A., Markina A.N., Lopatnikova E.V., Parilova O.V. Semeynyy khlamidioz verkhnego otdela respiratornogo trakta. Yakutskiy medicinskiy zhurnal. 2011. № 3. S. 39-41.
20. Маркина А.Н., Капустина Т.А., Кин Т.И., Парилова О.В. Эпидемиологические особенности семейного хламидиоза верхних дыхательных путей. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2007. № 1. С. 228-229.
Markina A.N., Kapustina T.A., Kin T.I., Parilova O.V. Epidemiologicheskie osobennosti semeynogo khlamidioza verkhnikh dykhatel'nykh putey. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii medicinskikh nauk. 2007. № 1. S. 228-229.



СОВРЕМЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК: 614.23:378.6

ИЗУЧЕНИЕ ОПЫТА ИЗВЕСТНЫХ ВРАЧЕЙ КАК ФАКТОР ПОДГОТОВКИ МЕДИКОВ

Л.Б. Эрштейн¹, А.В. Ахлестина²,

¹Северо-Западный институт печати, г. Санкт-Петербург,

²«Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Эрштейн Леонид Борисович – e-mail: leoleo1972@mail.ru

В статье рассматривается вопрос изучения в курсе высшего медицинского образования воспоминаний выдающихся медиков прошлого как новый способ повышения качества образования будущих врачей. Читателю представлены условия и результаты проведенного авторами анкетирования, приводится тщательный анализ полученных данных. Работа проведена с учетом законов медицинской статистики. Цель работы – выяснить мнение экспертов относительно необходимости введения в программу нового блока информации, содержащего воспоминания врачей прошлого. Полученные данные для наглядности дублируются графически. Проводится анализ мнения экспертов в зависимости от их статуса. Выявляется также, в какой форме наиболее оправдано изучение мемуаров, и то, каких авторов предпочтительно изучать, исходя из специализации студента. Прогнозируются умения и навыки, приобретаемые студентами во время обучения. Обговариваются задачи преподавателя во время изучения предмета. Обосновывается необходимость создания электронной библиотеки воспоминаний известных врачей.

Ключевые слова: медицинское образование, история медицины, мемуары, биография, анкетирование, тьютирование, факультативное изучение, электронная библиотека.

The article discusses the question of study historically famous doctors' memoirs in the course of medical education. It is new way to improve quality of medical education. Conditions and results of the survey, made by the authors, are presented for the reader; it provides a thorough analysis of the data. The study is made with follow the rules of medical statistics. The data are presented in charts. Intention of work was find out the opinion of experts about need for a new block of information in the program, which will contain memoirs of historically famous doctors. Authors find out, in what form is most useful to study the new subject by students in every specialization. What kind experiences and skills are attained by students is forecasted by authors. The role of the teacher during the study of the subject is found out. Authors provide the necessary of the e-library creating.

Key words: medical education, history of medicine, memoirs, biography, survey, tutoring, facultative study, e-library.

Одной из наиболее актуальных проблем современного высшего образования является проблема качества подготовки будущих врачей. В значительной степени уровень медицинского образования определяет здоровье нации, а значит и основные показатели ее экономического и социального развития. Такое образование состоит как минимум из четырех частей:

1. Фактической (научной) информации.
2. Клинического мышления.
3. Практических навыков.
4. Медицинской деонтологии.

Кроме того, можно назвать также пятую часть – связующую составляющую, близкую к понятию медицинской деонтологии, «дух» врача, представляющий собой

альтруистическую убежденность и преданность своей профессии.

Сухие научные факты получаются из учебной и научной литературы, в результате посещения научных конгрессов, самостоятельного проведения исследовательской работы. Клиническое мышление приобретается в процессе решения клинических задач (кейсов) и как итог работы с наставником в клинических условиях. Практические навыки передаются в результате совместной работы с преподавателями, коллегами, в результате работы на муляжах.

Медицинская деонтология не является точной наукой, у каждого медицинского работника она имеет свои особенности и формируется по-разному.

«Рассмотрение людей, как объектов социального пространства, упрощение и алгоритмизация процессов профессиональной деятельности во всех сферах, постановка в центр жизнедеятельности материальной сферы» [1], обрекающие в наши дни все большую распространённость, негативно сказываются на духе врача.

Все эти компоненты должны в полной мере содержаться в образовании врача. В этом могло бы помочь изучение такого вида литературы, как воспоминания, мемуары и заметки известных медиков. Существующий же предмет «история медицины», так же немаловажный в студенческой программе, не включает в той мере воспоминания врачей прошлого, заменяя их хронологией развития медицинской науки [2]. В нашей предыдущей работе [1] приводится теоретическое доказательство необходимости изучения воспоминаний известных врачей, однако количественного доказательства там нет, равно как и обсуждения вопроса о том, включать или не включать данный элемент в обязательную образовательную программу студента, а если включать, то в какой форме. Именно данные вопросы являются основными проблемами, которые будут рассмотрены в нашей работе.

Значимость проблемы подчеркивается тем, что выпускники медицинских вузов, в полной мере освоившие курс обучения, достаточно односторонне понимают суть оказания медицинской помощи, совершают элементарные ошибки в терминологии [3]. Изучение мемуаров врачей прошлого помогло бы молодому специалисту, выяснив негласные правила медицинского мира, избежать многих досадных ошибок. Так, известный кардиохирург Н.М. Амосов в своих воспоминаниях пишет по поводу смерти пациента: «Какой-то идиот из ассистентов сказал матери сразу после операции: «Главное сделано, теперь все будет в порядке». Она [теперь] подозревает халатность. Что я ей отвечу? Халатности не было» [4].

Признанные врачи прошлого в своих воспоминаниях поднимают актуальные и сейчас вопросы, такие как проблема коррупции, проблема инноваций в медицине. Поэтапно предлагают свои способы решения научных и административных проблем. Изучение воспоминаний известных медиков должно положительно сказаться на рейтинге российской системы здравоохранения. Медики должны ощущать себя уже не разрозненными единицами в системе, а продолжателями дела предшественников, первооткрывателей.

Вместе с тем изучение опыта известных врачей за счет включения в перегруженную программу дополнительного

предмета увеличит нагрузку на студентов и может быть воспринято ими негативно, что побудило нас к проведению детального исследования.

В целях решения обозначенных выше проблем нами было проведено анкетирование тестовым методом (открытый тип теста, смешанное анкетирование [5]). Анкетирование проводилось среди состоявшихся врачей и студентов медицинских вузов. В общей сложности нами были опрошены 17 врачей различных специальностей и 41 студент разных курсов и факультетов нескольких медицинских вузов. Общая выборка составила 58 человек. Из опрошенных 45 человек составили женщины, 13 – мужчины. Средний возраст анкетлируемых составил 25 лет (возраст по медиане – 20 лет). При этом двое из опрошенных являются действующими кандидатами медицинских наук, один из которых сам преподавал курс «История медицины».

Первым вопросом, который нас интересовал, был вопрос о том, считает ли анкетлируемый изучение опыта известных врачей полезным для качества образования медика. Из 58 человек 54 отметили, что изучение этого опыта является полезным. Результаты первого вопроса представлены на рисунке 1.



РИС. 1.

Необходимость изучения опыта известных врачей.

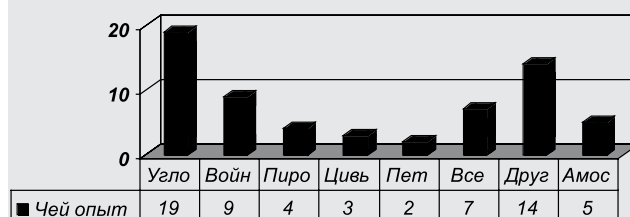


РИС. 2.

Чей опыт необходимо изучать.

Необходимость изучения опыта известных врачей отметили в 13,5 раза больше опрошиваемых, чем те, кто является противником изучения такого опыта. Исходя из этого, положительный ответ на данный вопрос можно считать доказанным.

Вторым вопросом анкеты был вопрос о том, чей конкретно опыт было бы полезно изучать. На выбор были предложены следующие фамилии: Ф.Г. Углов, Н.М. Амосов, В.Ф. Войно-Ясенецкий, Я.Л. Цивьян, Б.В. Петровский. Каждый из опрошенных мог указать несколько фамилий. Полученные результаты представлены на рис. 2.

Большее количество раз был назван известнейший ленинградский хирург Ф. Г. Углов. Являясь кроме своей медицинской деятельности известным писателем, пишущим на медицинские темы, Ф.Г. Углов оказал влияние не

на одно поколение медиков. Неудивительно, что большинство из опрошенных указали именно его имя.

На втором месте из названных находится В.Ф. Войно-Ясенецкий, что тоже видится достаточно ожидаемым. В.Ф. Войно-Ясенецкий, он же епископ Лука, являлся архиепископом русской православной церкви и был причислен к лику святых. Его биография легендарна, книги о нем раскупаются мгновенно, и купить их практически невозможно. Учитывая, что, с одной стороны, он является автором специального труда по гнойной хирургии, который изучается в медицинских институтах до сих пор, и, с другой стороны, автор весьма известной собственной автобиографии, а также многих трудов в области религиозного познания мира, и его статус, количество указаний на него вполне ожидаемо.

На третьем месте стоит указание на известнейшего кардиохирурга Н.М. Амосова. Приходится только удивляться тому факту, что его назвало относительно малое количество опрошенных, учитывая, что наряду с хирургической деятельностью Н.М. Амосов являлся членом союза писателей, а одна из его книг была экранизирована. Вместе с тем закономерным представляется нахождение данного врача в первой тройке указанных лиц.

На четвертом месте находится не предложенный нами в качестве варианта ответа Н.И. Пирогов. Данный факт представляется закономерным, учитывая, что Н.И. Пирогов признан «отцом» российской медицины и его имя упоминается во всех источниках, как по хирургии, так и по другим направлениям медицины, а сам он автор получивших большую известность дневников, которые представляют собой настоящую энциклопедию медицинской мысли.

Остальные авторы были упомянуты три и менее раз. Семь человек указали, что необходимо изучать опыт всех перечисленных авторов.

Наиболее показательным является факт того, кто не был упомянут опрошенными. Так, не был ни разу назван лауреат нобелевской премии, изобретатель дефибриллятора, известнейший кардиолог Б. Лаун, чья книга «Утерянное искусство врачевания» [6] представляет собой настоящий учебник клинического мышления. Не были названы и такие врачи, как М.И. Перельман, В.Д. Федоров, Б.А. Королев, А.А. Вишневский. Кроме того, практически все названные фамилии являются фамилиями известных хирургов, а воспоминания и размышления оставили не только врачи этой специализации.

Данные закономерности можно объяснить крайне малой доступностью литературы такого рода. Воспоминания известных врачей выходят очень малыми тиражами, быстро раскупаются и очень редко доступны в электронном виде. В качестве эксперимента мы пытались приобрести или скачать в электронном виде воспоминания известного хирурга Б.А. Королева и даже давали объявление о покупке данной книги. Эксперимент окончился полным провалом, достать издание так и не удалось. Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что одной из задач, стоящей в процессе изучения воспоминаний известных врачей, является формирование электронной библиотеки таких воспоминаний и создание свободного доступа к ней.

Третий вопрос касался проблемы того, как должно быть организовано изучение данного материала. Такой вопрос

был задан из-за крайне высокой загруженности студентов медицинских вузов, как варианты ответа, предлагались: факультативный курс, вместо дисциплины «история медицины», студенческое научное общество. Результаты ответов на третий вопрос представлены на рис. 3.

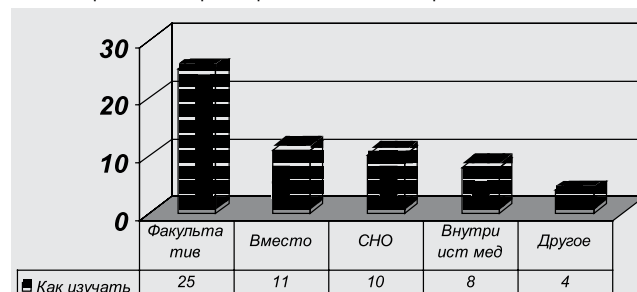


РИС. 3.

Способы организации изучения опыта известных врачей.

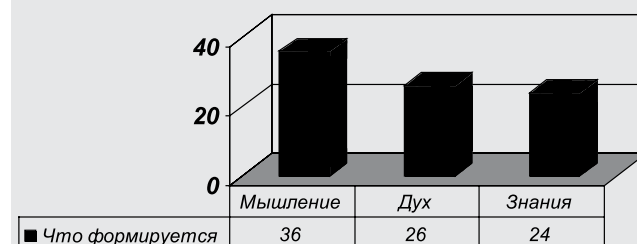


РИС. 4.

Что формируется в результате изучения опыта известных врачей.

Самый популярный вариант ответа на данный вопрос – это изучение опыта в форме специального факультативного курса, учитывая загруженность студентов медицинских вузов, такая популярность данного ответа представляется закономерной.

Удивительным кажется тот факт, что вторым по популярности ответом стало предложение ввести этот курс вместо курса истории медицины. Опрашиваемые считают, что лучше посвятить курс истории медицины изучению практического и теоретического опыта предшественников, нежели тому, чему он посвящен в настоящее время. Ни один из врачей не дал такого ответа, все они указаны только студентами.

Третий по популярности ответ, это изучение опыта в форме студенческого научного общества. Организация изучения в данной форме имеет свое преимущество, в частности, это наиболее свободная форма обучения, в которой учащийся может раскрыться наиболее оптимальным образом.

Был предложен и четвертый по распространенности вариант ответа, а именно изучение данного материала внутри курса «история медицины». Такая постановка вопроса представляется логичной: не стоит вводить отдельную дисциплину, если можно организовать содержание и методику уже существующей дисциплины таким образом, чтобы она делала акцент, на изучении опыта известных врачей.

Четвертый вопрос анкеты: формирование каких аспектов деятельности будущего врача может способствовать изучению опыта известных врачей?

Было предложено три базовых варианта ответа:

- 1) клиническое мышление;
- 2) фундаментальные знания по профессии;
- 3) формирование духа врача.

Результаты ответа на 4-й вопрос представлены на рис. 4.

Итак, большинство опрошенных считают, что изучение опыта известных врачей способствует формированию клинического мышления. Мы перепроверили полученные данные в зависимости от статуса анкетированного: отдельно по врачам и студентам. Но снова подавляющее большинство уже в обеих группах отметило формирование клинического мышления как главный результат изучения опыта известных медиков. Данную закономерность, скорее всего, можно объяснить тем, что в воспоминаниях приводится огромное количество сложных клинических случаев, знакомство с которыми влияет как раз на формирование данного компонента деятельности врача.

На втором месте, по мнению всех опрошенных, – формирование «духа» врача. Если же разложить голоса по статусу, получаем, что и врачи, и студенты поставили формирование духа врача на второе место, разница лишь в том, что студенты считают формирование духа врача все же более вероятным, чем формирование фундаментальных знаний по профессии, а врачи считают их равновероятными. На наш взгляд, следует признать формирование фундаментальных знаний и «духа» врача равновероятными результатами изучения студентом-медиком подобной литературы.

Кроме результатов, полученных из проведенной анкеты, необходимо подчеркнуть методические аспекты изучения опыта известных врачей. Классическая лекционная форма в данном случае не подходит. Более приемлемым представляется использование различных интерактивных форм, таких как лекция-дискуссия, семинар, обсуждение. В процессе проведения курса необходимо избегать жесткого, авторитарного давления преподавателя: он должен выступать не столько как учитель, сколько как тьютор.

Подытожив все вышеперечисленное, можно сделать следующие выводы:

1. Изучение воспоминаний известных медиков прошлого полезно для становления молодого врача.
2. Несмотря на загруженность программы обучения в медицинских вузах, оправдано дополнение этой программы новым блоком информации.
3. Рекомендуемый способ дополнения – факультативное изучение предмета.
4. Наиболее часто указывают необходимость изучения воспоминаний Ф.Г. Углова и В.Ф. Войно-Ясенецкого и Н.М. Амосова.
5. Ни в коем случае с введением нового предмета не должен пострадать уже имеющийся предмет «история медицины».

6. Изучение опыта известных врачей студентами медицинских вузов ожидаемо должно привести к формированию у них прежде всего клинического мышления, а кроме того, «духа» врача и фундаментальных знаний по профессии.

7. По международной классификации данные, полученные нами, имеют V степень достоверности, так как могут быть отнесены к графе «мнение экспертов».

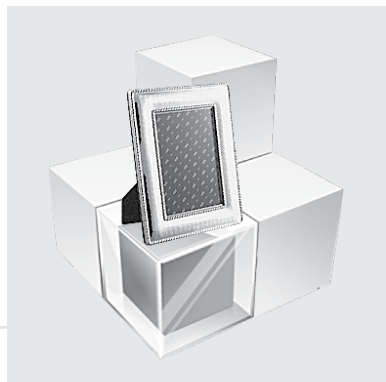
8. Необходимо формирование электронной библиотеки воспоминаний известных врачей и предоставление доступа к ней всем желающим.

9. Изучение опыта известных врачей должно вестись с использованием интерактивных методов, где преподаватель будет играть не роль учителя, но тьютора.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Эрштейн Л.Б. Изучение наследия великих врачей как фактор подготовки медиков // Модернизация российского общества: вчера, сегодня, завтра: Мат-лы всеросс. науч.-практ. конф. Омск, 7 апреля 2015 г. / под ред. Т.А. Беловой, Н.В. Воробьевой, А.Д. Паутова. Омск: Изд-во ОМГМА, 2015. С. 418-426.
Ershteyn L.B. Izuchenie naslediya velikikh vrachey kak faktor podgotovki medikov // Modernizatsiya rossiyskogo obschestva: vchera, segodnya, zavtra: Mat-ly vseross. nauch.-prakt. konf. Omsk, 7 aprelya 2015 g. / pod red. T.A. Belovoy, N.V. Vorob'evoy, A.D. Pautova. Omsk: Izd-vo OMGMA. 2015. S. 418-426.
2. Сорокина Т.С. История медицины: учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений. 9-е изд. М.: Издательский центр «Академия», 2009. 560 с.
Sorokina T.S. Istoriya mediciny: uchebnik dlya stud. vyssh. med. ucheb. zavedeniy. 9-e izd. M.: Izdatel'skiy centr «Akademiya», 2009. 560 s.
3. Дюютова М.В., Самсонова Н.В. Готовность выпускников медицинской академии к работе в поликлинике. Медицинский альманах. 2015. № 2 (37) май. С. 21-24.
Doyutova M.V., Samsonova N.V. Gotovnost' vipusknikov medicinskoj akademii k rabote v poliklinike. Medicinskiy al'manakh. 2015. № 2 (37) may. S. 21-24.
4. Амосов Н.М. Книга о счастье и несчастьях: Дневник с воспоминаниями и отступлениями. М.: Молодая гвардия, 1990. 87 с.
Amosov N.M. Kniga o schast'e i neschast'yakh: dnevnik s vospominaniyami i otstupleniyami. M.: Molodaya gvardiya, 1990. 87 s.
5. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: Учебное пособие для практических занятий / под ред. В.З. Кучеренко. 4-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 310 с.
Primenenie metodov statisticheskogo analiza dlya izucheniya obschestvennogo zdorov'ya i zdravooohraneniya: Uchebnoe posobie dlya prakticheskikh zanyatij / pod red. V.Z. Kucherenko. 4-e izd. M.: GEOTAR-Media, 2007. 310 s.
6. Лаун Б. Утерянное искусство врачевания = The lost art of healing / Бернард Лоун / пер. с англ.: Е. Незлобиной. М.: Крон-Пресс, 1998. 367 с.
Laun B. Uteryannoe iskusstvo vrachevaniya = The lost art of healing / Bernard Loun / per. s angl.: E. Nezlobinoy. M.: Kron-Press, 1998. 367 s.



ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Код специальности ВАК: 07.00.10

УДК: 616.5(092)[470.34]

РАЗВИТИЕ КОСМЕТОЛОГИИ В НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ В ИСТОРИЧЕСКОМ АСПЕКТЕ

О.Н. Красильникова,

ОАО «Областная поликлиника «Врачебная косметология»

Красильникова Ольга Николаевна – e-mail: olya88@inbox.ru

История косметологии насчитывает не одно тысячелетие. Первые опыты в области косметологии принадлежат египтянам (около 4000 лет назад), греки впервые ввели слово «косметика» [1]. Искусство украшать (косметика) постоянно изменялось, на него оказывали влияние традиции, климат, религия, социальное положение, мода, а также индивидуальные особенности.

Возникновение и развитие косметологии в нашей стране было связано с развитием торговых связей Руси с Византией, Грецией и арабскими странами. Женщины, заботясь о красоте кожи лица и тела, с успехом использовали природные факторы, пищевые продукты, целебные растения. Лучшим средством оздоровления организма и ухода за кожей считалась русская баня [2].

На международном конгрессе дерматологов в Бухаресте в 1934 году косметология была признана самостоятельным разделом медицины и слово «косметика» было заменено термином «косметология» [3].

Бурный расцвет косметологического бизнеса в России можно отнести к началу 90-х годов XX века. Салоны красоты и косметические кабинеты стали появляться во всех регионах страны, в том числе и в Нижегородской области.

Рассматривая историю косметологии в Нижегородской области, необходимо отметить роль нижегородских врачей-дерматологов, сотрудников кафедры кожных и венерических болезней, т. к. именно дерматология лежит в основе косметологии.

Кафедра кожных и венерических болезней была организована в 1921 году при медицинском факультете Нижегородского государственного университета [4]. В первые годы работы кафедрой заведовал профессор Д.С. Чапин (1921–1922 гг.). Он организовал работу кафедры и высоко поставил дело преподавания. Его лекции, всегда интересные и содержательные, охотно посещались

не только студентами и сотрудниками кафедры, но и городскими врачами. Доцент Д.А. Ёлкин (1922–1923 гг.), профессор И.А. Левин (1923–1928 гг.) занимали должность зав. кафедрой после смерти профессора Д.С. Чапина. В течение данных лет проводилась работа по развертыванию специализированной сети в Нижнем Новгороде и на территории губернии, по подготовке врачей, внедрению диспансерной работы.

Параллельно с работой кафедры в 1930 г. по инициативе первого Нижегородского краевого съезда врачей-дерматовенерологов был учрежден Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт (НИКВИ) [5]. Первым директором был назначен П.А. Кайдановский (1930–1933 гг.).

В это время на кафедре кожных и венерических болезней (в 1931 г.) заведующим был избран профессор М.П. Батунин, в 1933 г. он был назначен директором кожно-венерического института. Михаил Петрович много лет работал над проблемой гнойничковых и профессиональных заболеваний кожи. Многочисленные работы М.П. Батунина посвящены реактивности организма больных дерматозами, патогенезу ряда дерматозов, патофизиологии и биохимии кожного покрова.

Практическая и научная деятельность сотрудников кафедры всегда была тесно связана с работой НИКВИ, в котором ведущей научной проблемой в начальный период существования было изучение клиники, лечения и профилактики профессиональных заболеваний кожи, был проведен цикл работ по совершенствованию организационных форм борьбы с венерическими заболеваниями.

В 50–60-е гг. двадцатого столетия в институте выполнялись исследования роли витаминного баланса в патогенезе дерматозов, изучалась возможность применения радиоактивных изотопов в дерматологии.

В последующие десятилетия изучалась патология кожи у лиц пожилого и старческого возраста. Директорами НИКВИ были: О.Д. Кочура (с 1960 г.), а затем Т.А. Главинская (1977–1994 гг.). На тот момент Т.А. Главинская (с 1972 г.) заведовала кафедрой. Ее научный поиск был направлен на изучение патогенеза, клиники, диагностики и лечения диффузных болезней соединительной ткани, нетрадиционной терапии дерматозов, совершенствование диагностики и лечения сифилиса, были сформированы научные направления, посвященные изучению красной волчанки.

С 1994 по 2012 г. возглавлял кафедру кожных и венерических болезней, а также НИКВИ профессор Н.К. Никулин, который продолжил научные традиции, заложенные его учителями – проф. М.П. Батуниным и проф. Т.А. Главинской. В это время проводилось изучение иммунных механизмов развития псориаза. В НИКВИ совместно с Институтом прикладной физики РАН проводились исследования по применению в диагностике кожных заболеваний когерентной оптической томографии тканей, впервые были получены томограммы здоровой и патологически измененной кожи, разработаны методы неинвазивной диагностики кожных заболеваний.

На протяжении последних десятилетий учреждение является методическим центром дерматовенерологической службы Приволжского и Северо-Кавказского федеральных округов. В 2012 г. НИКВИ реорганизован в Нижегородский филиал Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии (ГНЦДК) Министерства здравоохранения Российской Федерации. С 2012 по 2015 г. директором ГНЦДК в Нижнем Новгороде была И.А. Клеменова, на сегодняшний день директором является А.И. Епифановский – к. м. н., врач высшей квалификации категории.

На кафедре кожных и венерических болезней ННГМА в настоящее время заведующей является Г.А. Петрова (с 2012 г.) – д. м. н., профессор, врач высшей квалификации категории.

Очень важно подчеркнуть открытие в Нижегородской области первой областной косметологической поликлиники. Именно с этим учреждением, открытым изначально при научно-исследовательском институте в 1963 г., необходимо связывать историческое начало врачебной косметологии в Нижегородской области. Обособленным учреждением поликлиника стала 24 мая 1995 года по распоряжению губернатора Нижегородской области в целях улучшения медицинской косметологической помощи населению города и области, расширения и совершенствования спектра медицинских косметологических услуг, создания базового центра подготовки и обучения специализированных медицинских кадров [6]. Длительное время медицинское учреждение было единственным и внесло огромный вклад в развитие косметологии в Нижегородской области. Областная поликлиника «Врачебная косметология» работает на рынке медицинских услуг в области красоты, эстетики и здоровья более полувека, ежегодно принимая до 25 тысяч пациентов. Учреждение пользуется своей популярностью среди жителей и гостей Нижегородской области, а также среди врачей смежных специальностей, которые направляют своих пациентов на консультации и лечение к специалистам врачебной косметологии.

Врачебная косметология в Нижнем Новгороде – это направление, динамично развивающееся как вид медицинского ухода и лечения недостатков кожных покровов. Оказание качественной медицинской помощи по профилю «косметология» требует создания не только новых лекарственных препаратов и способов их применения, но и решения организационных и правовых вопросов, профессиональной подготовки врача-косметолога [7, 8]. Услуги, оказываемые в косметологических клиниках, напрямую связаны со здоровьем и качеством жизни человека, восстановлением и поддержанием равновесия и гармонии индивидуального и (или) общественного здоровья с окружающей природной и социальной средой [9].

Спрос на косметологические услуги способствует открытию различных косметологических организаций в Нижнем Новгороде и области. Их становится все больше и больше. Оказываемые услуги совершенно разнообразны – от эстетических медсестринских до серьезных врачебных манипуляций и операций.

Основными направлениями деятельности учреждений красоты в Нижегородской области являются:

1. Диагностика и лечение заболеваний кожи, ногтей и волос.
2. Малые хирургические операции по удалению новообразований с применением гистологических исследований, электрохирургические операции.
3. Инъекционная коррекция возрастных изменений кожи и эстетическая косметология: контурная пластика и объемное моделирование, ботулинотерапия, биоревитализация и мезотерапия, плазмолифтинг, плацентарная и липолитическая инъекционная терапия, нитевой лифтинг, все виды пилингов, индивидуальные программы по уходу за лицом и телом и т. д.
4. Аппаратная косметология: лазерная терапия (лазерная эпиляция, лазерное омоложение кожи лица и тела, удаление новообразований, лечение микозов, лазерный липолиз), IPL – терапия (фотозпиляция, фотоомоложение, удаление сосудов и пигментации), RF-лифтинг, УЗ-лифтинг, биомеханическая стимуляция, микротоковая терапия, озонотерапия, аппаратные методы коррекции фигуры и многое другое.

5. Криотерапия.

6. SPA-процедуры и все виды массажа и т. д.

В клиниках приобретается все более новое и современное оборудование и это не может не радовать потребителей данного рода услуг, желающих улучшить и сохранить свой внешний вид. К врачам-косметологам обращаются не только женщины, но и растет количество мужчин, желающих выглядеть более привлекательно. Стремление людей выглядеть моложе создало индустрию красоты.

Квалифицированная косметологическая помощь определяется множеством факторов: это высококвалифицированные кадры, современное оборудование, работа амбулаторно-поликлинических учреждений, внедрение новых технологий, применение стандартов, количество профессиональных врачей, информатизация работы врачей-косметологов и т. д.

В 90-е годы прошлого века произошло объединение предприятий индустрии красоты при создании некоммер-

ческого партнерства, главными целями которого стали объединение специалистов в области косметологии и эстетической хирургии, помощь в решении экономических, социальных и профессиональных проблем и защита законных интересов [10]. В настоящее время оно является одним из организаторов ежегодной научно-практической конференции по эстетической медицине в рамках традиционной выставки на Нижегородской ярмарке, принимает активное участие в подготовке и проведении циклов профессиональной подготовки по специальности «Косметология», ежегодно, два раза в год, проводится общее собрание для решения насущных и текущих вопросов.

Косметологические услуги относятся к медицинской (врачебной) косметологии и оказываются в организациях различных форм собственности. Косметология развивается бурно, но, к сожалению, не имеет официальной статистической формы отчетности. Для дальнейшего развития косметологической науки и практики в XXI веке необходимы не только база, кадры и пациенты, профессиональная подготовка врача-косметолога, создание новых лекарственных препаратов и способов их применения, но и продуманная на десятилетия вперед организация современной квалифицированной косметологической помощи с учетом социально-экономической обстановки в стране, медицинской активности населения и исторического прошлого отрасли.

ЛИТЕРАТУРА

1. История косметологии. [Интернет]. URL: <http://www.medkarta.com/?cat=article&id=22291> (дата обращения 29.10.2015).
Istoriya kosmetologii [Internet]. URL: <http://www.medkarta.com/?cat=article&id=22291> (data obrascheniya 29.10.2015).
2. Интересные факты из истории косметологии. [Интернет]. URL: <http://volkovabeauty.ru/interesnyie-faktyi-iz-istorii-kosmetologii> (дата обращения 29.10.2015).
Interesnye fakty iz istorii kosmetologii. [Internet]. URL: <http://volkovabeauty.ru/interesnyie-faktyi-iz-istorii-kosmetologii> (data obrascheniya 29.10.2015).
3. Дрибноход Ю.Ю. Косметология. Р.н/Д: Феникс, 2015. 798 с.
Dribnokhod Yu.Yu. Kosmetologiya. R.n/D: Feniks, 2015. 798 s.
4. История кафедры / Нижегородская государственная медицинская академия. [Интернет]. URL: <http://www.nizhgma.ru/studentu/kafedry/kojven/history/> (дата обращения 03.11.2015).
Istoriya kafedry / Nizhegorodskaya gosudarstvennaya medicinskaya akademiya. [Internet]. URL: <http://www.nizhgma.ru/studentu/kafedry/kojven/history/> (data obrascheniya 03.11.2015).
5. История Нижегородского филиала. [Интернет]. URL: <http://www.cnikvi.ru/content.php?id=1.6> (дата обращения 29.10.2015).
Istoriya Nizhegorodskogo filiala. [Internet]. URL: <http://www.cnikvi.ru/content.php?id=1.6> (data obrascheniya 29.10.2015).
6. История создания. [Интернет]. URL: <http://vcosmetology.com/history.php> (дата обращения 29.10.2015).
Istoriya sozdaniya. [Internet]. URL: <http://vcosmetology.com/history.php> (data obrascheniya 29.10.2015).
7. Волкова О.В. Медико-социальная характеристика подростков с дерматокосметологической патологией и пути оптимизации специализированной помощи этой категории пациентов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2005. 22 с.
Volkova O.V. Mediko-socialnaya kharakteristika podrostkov s dermatokosmetologicheskoy patologiyey i puti optimizatsii specializirovannoy pomoshchi etoy kategorii pacientov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2005. 22 s.
8. Сорокина В.К. Косметология: пособие для врачей. СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2014. 408 с.
Sorokina V.K. Kosmetologiya: Posobie dlya vrachey. SPb.: OOO «Izdatel'stvo Foliant», 2014. 408 s.
9. Рахимуллина О.А. Медицинские возможности и социальная востребованность новых методов косметологической практики (на примере исследований применения ботулинического токсина типа А): автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 28 с.
Rakhimullina O.A. Medicinskie vozmozhnosti i social'naya vostrebovannost' novykh metodov kosmetologicheskoy praktiki (na primere issledovaniy primeneniya botulinicheskogo toksina tipa A): avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd, 2009. 28 s.
10. Лига косметологов и эстетических хирургов. История и современность. [Интернет]. URL: http://neroly.org/stati_i_publicacii/liga_kosmetologov_i_esteticheskikh_hirurgov_istoriya_i_sovremennost/ (дата обращения 29.10.2015).
Liga kosmetologov i esteticheskikh khirurgov. Istoriya i sovremennost'. [Internet]. URL: http://neroly.org/stati_i_publicacii/liga_kosmetologov_i_esteticheskikh_hirurgov_istoriya_i_sovremennost/ (data obrascheniya 29.10.2015).



ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Код специальности ВАК: 14.03.10

УДК: 616.15.07:796/799

ПРЕАНАЛИТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

О.С. Янченко, К.Н. Конторщикова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Конторщикова Клавдия Николаевна – e-mail: kontclin@mail.ru

В статье представлены необходимые условия соблюдения преаналитического этапа гематологических исследований: назначение врача, правила подготовки пациента, взятие пробы, транспортировка, хранение, поступление образца в клиничко-диагностическую лабораторию. Соблюдение всех правил и учет всех факторов позволят достигнуть наилучшего результата анализа, необходимого для диагностики, предупреждения, лечения болезни или оценки состояния здоровья пациента.

Ключевые слова: контроль качества, практическая и лабораторная гематология, ГОСТ Р ИСО 15189.

The article presents the necessary conditions for compliance with the pre-analytical phase of hematological studies: a doctor's appointment, rules of patient preparation, sample collection, transport, storage, delivery of sample in clinical-diagnostic laboratory. Compliance with all rules and taking into account all factors allows to achieve the best results of analysis necessary for the diagnosis, prevention, treatment of disease or assess the state of health of the patient.

Key words: quality control, practical and laboratory hematology, GOST R ISO 15189.

Последнее десятилетие развития лабораторной медицины ознаменовано высокой активностью в отношении улучшения качества преаналитического этапа. Переходом от обсуждения проблемы к методам её решения явилось создание в 2008 году рабочей группы «Лабораторные ошибки и безопасность пациента» (Work group Laboratory Errors and Patient Safety, WG-LEPS) под эгидой отдела образования и управления (Division of Education and Management, EMD) Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC) [1, 2] для реализации Модели индикаторов качества (Model of Quality Indicator), целью которой является развитие исследований по предотвращению ошибок в лабораторной медицине и определение оптимальных стратегий для повышения безопасности пациентов [3, 4].

Для внедрения проекта в России был разработан Национальный стандарт Российской Федерации «Лаборатории Медицинские. Частные требования к качеству и компетенции» ГОСТ Р ИСО 15189-2015 [5]. Как следует из названия, модель данного проекта основана на индикаторах (совокупность характеристик), оценивающих кон-

кретный процесс или результат, удовлетворяющий требованиям медицинской помощи населению [6, 7]. В нем отражены и перечислены новые требования к контролю качества и компетенции лабораторных исследований через систему менеджмента качества [5]. Для достижения этого процесса каждый пункт при выполнении диагностических тестов необходимо контролировать, подвергать анализу, а это возможно только при создании стандартных операционных процедур (документально оформленных инструкций) [5].

Клиническая гематология – одно из важнейших подразделений клиничко-диагностических лабораторий, выполняющих исследования в целях получения информации для диагностики, предупреждения, лечения болезни или оценки состояния здоровья человека. Качество выполненного гематологического анализа напрямую зависит от этапа, предшествующего поступлению исследуемого образца в лабораторию, начиная с момента назначения врачом. Такие аспекты, как взятие пробы, транспортировка и хранение, несоблюдение правил подготовки пациента, могут привести к неверным или неточным результатам анализов, следовательно, к постановке ошибочного

диагноза [8, 9]. До 60% лабораторных погрешностей как раз связаны с преаналитическим этапом исследования крови.

На результаты гематологических исследований могут влиять факторы, связанные с индивидуальными особенностями и физиологическим состоянием пациента. Изменения клеточного состава зависят от возраста, пола (показатели гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у мужчин выше, чем у женщин), диеты, беременности (особенно на третьем триместре), фазы менструального цикла, климатических и метеорологических условий. Перед взятием крови нельзя курить минимум 30–60 минут, поскольку это приведет к увеличению моноцитов, лимфоцитов, нейтрофилов и объему эритроцитов (MCV), что может послужить неправильной интерпретации результатов в постановке диагноза инфекционных заболеваний или макроцитарных анемий. Особое значение имеет положение тела пациента при заборе крови «лежа-сидя», повышаются на 15% гемоглобин и эритроциты, лейкоциты снижаются на 5%. Прием фармакологических препаратов может поменять картину крови, особенно применение гормональных препаратов, стимулирующих гемопоэз [10, 11].

Для устранения или сведения к минимуму влияния этих факторов пациенту важно помнить, что кровь следует брать натощак (после 12 часов голодания); воздерживаться от приема алкоголя и курения; минимальная физическая активность перед взятием крови (20–30 мин.). Забор крови осуществляется между 7 и 9 часами утра, из пальца или вены, у новорожденных – из пятки, в резиновых перчатках, соблюдая правила асептики [12].

В списке индикаторов качества преаналитического этапа наиболее обсуждаемым параметром является гемолиз [13, 14, 15]. При поступлении в лабораторию гемолизированной капиллярной или венозной крови проведение гематологического анализа считается нецелесообразным из-за изменения показателей: резко снижаются эритроциты и гематокрит, повышаются концентрация и содержание гемоглобина в эритроците (MCHC, MCH), что является признаком макроцитарных анемий. Направление с пометкой «гемолизированный образец» возвращается по месту назначения.

Лучшим материалом для исследования считается венозная кровь. Для ее получения место венепункции нужно продезинфицировать марлевой салфеткой или специальной безворсовой салфеткой, смоченной 70° спиртом, подождать 30–60 секунд до полного высыхания антисептика. Не рекомендуется использовать 96° спирт, так как поры кожи закрываются и стерилизация может быть неполной. Рационально применение вакуумных систем (вакутейнеров) для взятия венозной крови небольшого объема (4–5 мл) – диаметром и высотой 13x75 мм [16, 17]. Кровь для гематологических исследований должна поступать свободным током непосредственно в пробирку, содержащую антикоагулянт K_2 ЭДТА (K_3 ЭДТА). Концентрация ЭДТА должна быть постоянной и составлять 1,5–2,2 мг/мл крови. Взятие крови шприцем без антикоагулянта с последующим переливанием в пробирку нежелательно из-за формирования микросгустков и гемолиза. Необходимо строго соблюдать объем взятой крови, кото-

рый должен соответствовать указанной отметке на пробирке. Сразу после заполнения пробу следует осторожно перемешать плавным переворачиванием и вращением пробирки не менее 2 минут. Пробирки нельзя встряхивать: это может вызвать пенообразование и гемолиз, механический лизис эритроцитов, что повлечет за собой неточное определение концентрации клеточных элементов, искажение объемных характеристик клеток [10, 11].

Капиллярную кровь для гематологических исследований рекомендуется брать в следующих случаях:

- 1) при ожогах, занимающих большую площадь поверхности тела пациента;
- 2) при наличии у пациента мелких или труднодоступных вен;
- 3) при выраженном ожирении;
- 4) при установленной склонности к венозному тромбозу;
- 5) при необходимости ежедневного мониторинга за показателями крови;
- 6) у новорожденных.

В этом случае для взятия пробы используют стерильные скарификаторы-копья одноразового применения. Между объемом получаемой крови и глубиной прокола имеется прямая зависимость. В связи с этим скарификатор должен выбираться в зависимости от места прокола и количества крови, необходимого для исследования [17].

Пункция пальца не должна проводиться у младенцев, так как это может привести к повреждению кости. У новорожденных кровь берется из пятки специальными атравматическими скарификаторами [18].

Перед проколом кожа должна быть сухой, розовой и теплой, обработанной стерильным тампоном, смоченным 70° спиртом. Первую каплю крови, полученную после прокола кожи, следует удалить, поскольку она содержит примесь тканевой жидкости. Нельзя выдавливать кровь из пальца, массировать во избежание спонтанной агрегации тромбоцитов и попадания в пробу большого количества тканевого тромбопластина. При взятии крови в специальные пластиковые пробирки с антикоагулянтом K_2 ЭДТА не допускается стекание крови по коже пальца, стенке пробирки и любой другой поверхности, поскольку может произойти контактная активация процесса свертывания. Кровь самотеком из прокола должна попадать прямо в антикоагулянт, перемешиваясь с ним. После завершения сбора крови пробирку следует плотно закрыть и немедленно перемешать с антикоагулянтом путем осторожного переворачивания пробирки 10 раз [10].

Следует отметить, что при взятии капиллярной крови возможен ряд особенностей, которые бывает весьма трудно стандартизировать: холодные, цианотичные пальцы, малый объем исследуемой крови и, в связи с этим, необходимость разведения её для анализа на гематологическом анализаторе, что может привести к значительным разбросам в получаемых результатах.

Оптимальное время исследования крови – от 1 до 4 часов после взятия. В первые 5–30 мин происходят адаптация тромбоцитов к антикоагулянту и их агрегация, что может проявиться ложным снижением показателей крови.

Нежелательно исследовать кровь позднее 8 часов после взятия: снижается объём лейкоцитов, повышается объём

эритроцитов, что в конечном итоге приводит к ошибочным результатам и неправильной интерпретации результатов.

Кровь нельзя замораживать! Капиллярную кровь с ЭДТА следует хранить при комнатной температуре и анализировать в течение 4 часов.

При необходимости проведения отсроченного анализа (транспортировка, техническая неполадка прибора и т. д.) пробы венозной крови хранят в холодильнике при температуре 4°...8°C и исследуют в течение 24 часов. При этом следует учитывать, что происходит набухание клеток и изменение параметров, связанных с их объемом. У практически здоровых людей изменения не носят критического характера, но при наличии патологических клеток, которые могут изменяться и разрушаться, это имеет диагностическое значение.

Исследование крови следует проводить при комнатной температуре. При низкой температуре образца увеличивается вязкость крови и форменные элементы склеиваются. Непосредственно перед исследованием кровь должна быть тщательно перемешана в течение нескольких минут для разведения антикоагулянта и равномерного распределения форменных элементов.

Приготовление мазков крови рекомендуется делать не позднее 1–2 часов после взятия крови [10].

Критериями для отказа в принятии лабораторией биоматериала на исследование являются:

- 1) отсутствие этикетки на пробирке / шприце;
- 2) расхождение между данными заявки и этикетки (инициалы, дата, время);
- 3) невозможность прочесть на заявке и/или этикетке данные пациента;
- 4) отсутствие названия отделения, номера истории болезни, ФИО врача, подписи процедурной сестры, перечня исследований;
- 5) гемолиз (кроме исследований, на которые он не влияет);
- 6) взятый материал в несоответствующей емкости (другой антикоагулянт, добавка, консервант и др.);
- 7) сгустки в пробах с антикоагулянтом;
- 8) недостаточное количество биоматериала для анализа;
- 9) истекло время стабильности аналита в образце;
- 10) материал взят в вакуумные емкости с истекшим сроком годности.

Качество биологического материала напрямую связано с безопасностью пациента, поэтому преаналитические ошибки относятся к категориям, которые совершать нельзя. Настало время обобщить мировой опыт по улучшению преаналитического качества в клинической практике, разработать обучающие программы и дополнить ими отечественные рекомендации.

Для повышения и обеспечения качества лабораторных анализов важным моментом будет составление стандартных операционных процедур преаналитического этапа, создание рабочей группы, что позволит четко отследить, на каком пункте анализа совершена ошибка. Только при соблюдении необходимых требований и учета всех факторов преаналитического этапа может быть уверенность в получении результатов, соответствующих действительности [5, 9].

ЛИТЕРАТУРА

1. Plebani M. Quality Indicators to Detect PreAnalytical Errors in Laboratory Testing. ClinBiochem Rev. 2012. Vol. 33. P. 85-88.
2. Plebani M., Chiozza M.L., Sciacovelli L. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. Clin Chem LabMed. 2013. Vol. 51. № 1. P. 187-195.
3. Sciacovelli L., O'Kane M. et al. Quality Indicators in Laboratory Medicine: from theory to practice. Preliminary data from the IFCC Working Group Project «Laboratory Errors and Patient Safety». ClinChem Lab Med. 2011. Vol. 49. № 5. P. 835-844.
4. Sciacovelli L., Plebani M. The IFCC Working Group on laboratory errors and patient safety. Clinica Chimica Acta. 2009. Vol. 404. P. 79-85.
5. ГОСТ Р ИСО 15189 - 2014 Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и компетентности.
GOST R ISO 15189 - 2014 Laboratorii medicinskie. Chastnye trebovaniya k kachestvu i kompetencii.
6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 7 февраля 2000 г. № 45 «О системе мер по повышению качества клинических лабораторных исследований в учреждениях здравоохранения Российской Федерации».
Prikaz ministerstva zdravookhraneniya RF ot 7 fevralya 2000 g. № 45 «O sisteme mer po povisheniyu kachestva laboratornykh issledovaniy v uchrezhdeniyakh zdravookhraneniya Rossiiskoy Federacii».
7. Постановление Правительства РФ от 16 апреля 2012 г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности».
Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 16 aprelya 2012 g. № 291 «O licenzirovanii medicinskoj deyatel'nosti».
8. ГОСТ Р 53022.1 - 2008 Технологии лабораторные медицинские. Требования к качеству клинических лабораторных исследований.
GOST R 53022.1 - 2008 Tekhnologii laboratornye medicinskie. Trebovaniya k kachestvu klinicheskikh laboratornykh issledovaniy.
9. ГОСТ Р 53079.1 - 2008 Технологии лабораторные медицинские. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований.
GOST R 53079.1 - 2008 Tekhnologii laboratornye medicinskie. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy.
10. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство в 2-х томах. Т. 1. / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2012. 928 с.
Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. Nacionalnoe rukovodstvo v 2-kh tomakh. T.1. / pod red. V.V. Dolgova, V.V. Menshikova. M.: GEOTAR-MED, 2012. 928 s.
11. Гудер В.Г. и др. Диагностические пробы от пациента до лаборатории. М.: Лабора, 2010. 118 с.
Guder V.G. i dr. Diagnosticheskie proby ot pacienta do laboratorii. M.: Labora, 2010. 118 s.
12. ГОСТ Р ИСО 52905 - 2007 (ИСО 15190 - 2003) Лаборатории медицинские. Требования безопасности
GOST R ISO 52905 - 2007 (ISO 15190 - 2003) Laboratorii medicinskie. Trebovaniya bezopasnosti.
13. Ларичева Е.С. Индекс гемолиза: от обсуждения к решению проблем преаналитического качества. Современная лаборатория. 2013. № 3. С. 38-40.
Laricheva E.S. Indeks gemoliza: ot obsuzhdeniya k resheniyu problem preanaliticheskogo kachestva. Sovremennaya laboratoriya. 2013. № 3. С. 38-40.
14. Клименкова О.А., Желтякова О.В. и др. Визуальная оценка гемолиза — взгляд на вершину айсберга. Поликлиника. Лаборатория ЛПУ. Спецвыпуск. 2013. № 3. С. 43-47.
Klimenkova O.A., Zheltyakova O.V. i dr. Vizual'naya ocenka gemoliza - vzglyad na vershinu aisberga. Poliklinika. Laboratoriya LPU. Specvypusk. 2013. № 3. С. 43-47.
15. Мошкин А.В. Индекс гемолиза как индикатор качества внелабораторной части преаналитического этапа лабораторного исследования. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 11. С. 63-64.
Moshkin A.V. Indeks gemoliza kak indikator kachestva vnelaboratornoj chasti preanaliticheskogo etapa laboratornogo issledovaniya. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012. № 11. С. 63-64.
16. ГОСТ Р ИСО 6710 - 2009 Контейнеры одноразовые для сбора образцов венозной кровию.
GOST R ISO 6710 - 2009 Konteynery odnorazovie dlya sbora obrazcov venoznoj krovi.

17. ГОСТ Р ИСО 15198 - 2009 Изделия медицинские для диагностики in vitro. GOST R ISO 15198 - 2009 Izdeliya medicinskie dlya diagnostiki in vitro.

18. Матушкина С.В., Скороходова Т.Г. и др. Особенности преаналитического этапа в педиатрии // Межрегиональная НПК специалистов клинической лабораторной диагностики Красноярского края «Актуальные вопросы клинической лабораторной диагностики», 29–30 ноября 2012.

Matushkina S.V., Skorokhodova T.G. i dr. Osobennosti preanaliticheskogo

etapa v pediatrii // Mezhhregional'naya NPK specialistov klinicheskoy laboratornoy diagnostiki Krasnoyarskogo kraia «Aktual'nie voprosy klinicheskoy laboratornoy diagnostiki», 29–30 noyabrya 2012.

19. ГОСТ Р ИСО 53133.2 - 2008 Технологии лабораторные медицинские. Контроль качества клинических лабораторных исследований.

GOST R ISO 53133.2 - 2008 Tekhnologii laboratornie medicinskie. Kontrol' kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovaniy.



УДК: 616.12-06-074

УРОВЕНЬ СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ И БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ, КАК ПРЕДИКТОР КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ

Ю.Р. Тихомирова, К.Н. Конторщикова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Конторщикова Клавдия Николаевна – e-mail: kontclin@mail.ru

В статье анализируются данные об уровне свободных жирных кислот и белка, связывающего жирные кислоты (сердечная форма, БСЖК) у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением. Самые ранние события, приводящие к инсулинорезистентности, происходят в жировой ткани – адипозные клетки секретируют значительное количество свободных жирных кислот (СЖК), которые, в свою очередь, запускают патологический круг, приводящий к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). Сделан вывод о высокой информативности данных маркеров в качестве ранних критериев сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.

Ключевые слова: свободные жирные кислоты, белок, связывающий жирные кислоты, гипертензия, ожирение.

The article represents results of the free fatty acids and heart type fatty acids binding protein analysis in patients with hypertension and obesity. The earliest events to insulin resistance occur in the fat tissue. Adipose cells release a great amount of free fatty acids, which start a pathological cycle, that cause heart diseases. We suggest that these markers are highly informative for heart diseases and its complication diagnostics.

Key words: free fatty acids, heart type fatty acids binding protein, hypertension, obesity.

Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в России остается важнейшей медицинской проблемой. Ведущим фактором риска данной патологии является артериальная гипертензия (АГ) и повышенная масса тела (ожирение). Распространенность АГ на территории РФ составляет 40% [1]. Кроме того ожирение – основная причина, предрасполагающая к развитию инсулинорезистентности, сахарного диабета II типа и АГ. Ожирение – это не только избыточный объем жировой ткани, но и сложный комплекс метаболических нарушений, связанных с активацией ренин-ангиотензиновой системы, увеличением объема циркулирующей крови, инсулинорезистентности, избыточной продукцией свободных радикалов, дисбалансом углеводного и липидного обмена. Самые ранние события, приводящие к инсулинорезистентности, происходят в жировой ткани – адипозные клетки секретируют значительное количество свободных жирных кислот (СЖК), которые, в свою очередь, запускают патологический круг событий, приводящий к сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ).

Цель исследования: изучение ранних биохимических маркеров у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением.

Материал и методы

В основную анализируемую группу включены 267 пациентов с различными стадиями АГ, возраст $52,70 \pm 10,15$ года, проходивших лечение в городских больницах Н. Новгорода. Всем пациентам определяли массу тела (кг), рост (м), индекс массы тела – ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ). Абдоминальный тип ожирения регистрируется у мужчин при $\text{ОТ} > 94$ см, у женщин > 80 см. Абдоминальное ожирение имело место у всех обследуемых пациентов: объем талии в среднем составил $115,41 \pm 14,43$ см, ОБ – $122,68 \pm 16,23$ см и индекс массы тела (ИМТ) $33,67 \pm 3,89$ ($p = 0,05$).

Контрольную группу составили 60 практически здоровых человек, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Исследовали показатели липидного обмена: общего холестерина, свободного холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, фосфолипидов, гликемии натощак, а также уровень свободных жирных кислот (СЖК, DiaSys, Germany) и белка, связывающего жирные кислоты, сердечную форму (БСЖК, H-FABP) методом иммунотурбидиметрии (Randox, UK). Для оценки

ИР использовали расчетный коэффициент НОМА, учитывающий концентрации глюкозы и инсулина в плазме крови: $\text{НОМА-IR (ммоль/л)} = (\text{глюкоза, ммоль/л} \times \text{Инсулин, мкЕд/мл}) / 22,5$; *22,5 – расчетный коэффициент, используемый для выражения данного индекса в ммоль/л. Количество инсулина измеряли (DRG, Germany) на иммуноферментном анализаторе Sunrise TECAN для расчета НОМА-индекса (homeostasis model assessment). ИР фиксировали при значениях индекса выше 2,77 [2].

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ статистического анализа R 2.11.0 и Biostat.

Результаты и их обсуждение

Свободные (или незатерифицированные) жирные кислоты (ЖК) образуются в результате гидролиза триглицеридов, содержащихся в адипозных тканях. Плазменные жирные кислоты или этерифицированы (связаны с альбумином), или находятся в плазме в свободном виде. Их уровень зависит от времени суток и приема пищи. К этим нормальным суточным колебаниям подстраиваются ткани организма, в частности скелетные мышцы, которые «переключаются» с утилизации глюкозы днем на потребление СЖК ночью. Но есть одна ткань, которая использует СЖК и днем, и ночью – это миокард. В миокарде СЖК обеспечивают сердцу до 75% АТФ. Но окисление СЖК – затратный процесс, требующий большого количества кислорода. Поэтому при дефиците кислорода (ишемии) окисление СЖК падает, а их уровень в плазме возрастает, что ведет к серьезным патологическим последствиям [3]. При ишемии происходит накопление лактата в клетках миокарда. Повышенные уровни СЖК еще более утяжеляют ситуацию, которая сопровождается увеличением потребности в кислороде, нарушением гомеостаза кальция, уменьшением сокращения миокарда. В целом СЖК, накапливающиеся в миокарде в постинфарктных условиях и при реперфузии, действуют как эндогенные ионофоры, вызывая гибель миоцитов [4]. Согласно данным [5], у пациентов без ишемии высокий уровень СЖК часто связан с комплексом преждевременных сокращений желудочков. При ишемии концентрация СЖК повышается и стимулирует проаритмический эффект. В итоге повышенные уровни СЖК – показатель тяжести ишемии, даже у «тропонинотрицательных» пациентов.

В нашем исследовании у всех пациентов с АГ и ожирением, которых согласно рекомендациям Международной федерации диабета (IDF, 2005) можно отнести к группе пациентов с метаболическим синдромом (МС), уровень СЖК оказался повышен в 100% случаев и почти в 2 раза превышал нормальные значения ($p=0,001$) (рис.).

Полученные данные позволяют предложить использование СЖК в качестве универсального диагностического критерия наличия метаболического синдрома, инсулинорезистентности и возникновения сердечно-сосудистых проблем.

Расчет НОМА-индекса показал увеличение данного показателя у 80% обследованных ($6,28 \pm 0,68$, $p=0,05$), что подтверждает риск развития сосудистых и диабетических осложнений.

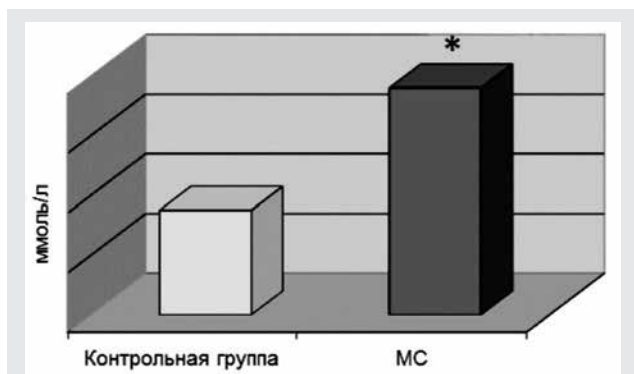


РИС.

Содержание свободных жирных кислот при метаболическом синдроме. * – различия статистически значимы по сравнению с контрольными значениями ($p=0,001$).

Содержание глюкозы у 28,3% обследованных лиц превышало значения, полученные в контрольной группе, у остальных варьировало в референсном диапазоне. Среднее значение данного параметра близко к пороговому ($5,79 \pm 2,11$), что является сигналом необходимости мониторинга уровня глюкозы в крови.

В то же время СЖК – это не только высокоэнергетическое топливо, но и важный регуляторный фактор, влияющий на утилизацию глюкозы в мышцах. Поглощение СЖК миоцитами происходит как за счет пассивной диффузии, так и путем активного транспорта, который осуществляет особый переносчик – белок, связывающий жирные кислоты, сердечная форма (heart type fatty acids binding protein H-FABP, БСЖК), находящийся на мембране миоцита миокарда [6]. Еще один транспортный белок в миокарде – транслоказа жирных кислот (fatty acid translocase, FAT, CD36). Данные белки обеспечивают транспорт СЖК во внешнюю мембрану митохондрий, где жирные кислоты этерифицируются. Образовавшиеся эфиры жирных кислот направляются на бета-окисление, часть запасается или входит в состав фосфолипидов мембран. При повышении потребности в энергии активность этих белков-переносчиков (шаперонов) увеличивается. При ишемии БСЖК, имея небольшую молекулярную массу (15 кДа) и цитоплазматическую локализацию, быстро высвобождается в кровоток (через 2–3 часа) и является ранним чувствительным маркером инфаркта миокарда [7, 8]. Установлена статистически значимая связь между повышением уровня БСЖК при развитии ишемического инсульта и показателями общей и сердечно-сосудистой смертности в отдаленном периоде [9, 10].

В наших исследованиях в контрольной группе концентрация БСЖК составила 2,84 нг/мл. До лечения уровень превышал контрольный в 2 раза у 40% пациентов. Необходимо отметить, что повышенные уровни БСЖК позволяют выявить лиц с большим риском неблагоприятных событий даже среди больных с нормальными тропонинами.

После проведенного лечения у пациентов, получавших комбинированную терапию лизиноприла и амлодипина, выявлено достоверное снижение артериального давления и позитивное влияние на БСЖК, а именно снижение БСЖК в 1,8 раза. Кроме того, патологических изменений в уровнях липидов, креатинина и глюкозы не отмечено.

Заключение

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что СЖК и БСЖК играют важную роль в развитии заболеваний, ассоциированных с ожирением. Накопление и значительное поступление СЖК в кровоток приводят к инсулинорезистентности, гипергликемии, оксидативному стрессу. При ишемии окисление СЖК снижается, что еще больше повышает их уровень в крови. Таким образом увлечение плазменных уровней СЖК – это начало развития патологических событий, когда есть еще время изменить ситуацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Тенденции смертности в России в начале XXI века по данным официальной статистики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10 (6). С. 5-10.

Shal'nova S.A., Deev A.D. Tendencii smernosti v Rossii v nachale XXI veka po dannym oficial'noy statistiki. Kardiovaskul'naya terapiya i profilaktika. 2011. № 10 (6). S. 5-10.

2. Метаболический синдром / Ред. Г.Е. Ройтберг. М.: МЕДпресс-информ, 2007. 224 с.

Metabolicheskiy sindrom / Red. G.E. Roytberg. M.: MEDpress-inform, 2007. 224 s.

3. Delarue J., Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007. № 10 (2). P. 142-148.

4. Fang K.M., Lee A.S., Su M.J. et al. Free fatty acids act as endogenous ionophores, resulting in Na⁺ and Ca²⁺ influx and myocyte apoptosis. Cardiovasc. Res. 2008. № 78 (3) P. 533-545.

5. Kleinfeld A.M. et al. Increases in serum unbound free fatty acid levels following coronary angioplasty. Am. J. Cardiol. 1996. Vol. 15. № 78 (12). P. 1350-1354.

6. Furuhashi M., Ishimura S., Ota H., Miura T. lipid chaperoned and metabolic inflammation. Int J Inflam. 2011. article ID 642612.

7. O'Donoghue M., de Lemos J.A., Morrow D.A. et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome. Circulation. 2006. № 114 (6). P. 550-557.

8. Liang Y., Chan C.P., Cheung K.Y. et al. CardioDetected rapid test for the diagnosis of early acute myocardial infarction. J Immunoas Immunochem. 2011. Vol. № 32 (4). P. 342-352.

9. Holm S., Ueland T., Dahl T.B. et al. Fatty acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke. PLoS One. 2011. Vol. 6. № 12. 28785 p.

10. Tso A.W., Lam T.K., Xu A. et al. Serum adipocyte fatty acid binding protein associated with ischemic stroke and early death. Neurology. 2011. Vol. 76. № 23. P. 1968-1975.



УДК: 616.12-089.616.151.5

ПАРАМЕТРЫ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Е.А. Номоконова¹, В.А. Елькомов^{1,2}, А.А. Ефремушкина², Д.А. Ананьев¹,

¹КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул,

²ГБОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул

Номоконова Евгения Александровна – e-mail: nomokonova-81@mail.ru

В данной работе проводится сравнительная характеристика параметров системы гемостаза и дисфункции эндотелия у мужчин с хронической ишемической болезнью сердца в сравнении с относительно здоровыми. Анализируется степень выраженности тромбинемии у пациентов с многососудистым поражением. Оценивается динамика параметров системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию, и наличие тромботических состояний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, система гемостаза, тромбинемия.

This manuscript presents the comparative characteristics of the hemostasis system parameters and endothelial dysfunction in men with chronic coronary heart disease in comparison with the relatively healthy men. The degree of thrombinemia expressiveness in patients with multivascular defeat is analyzed. The dynamics of the hemostasis system parameters in patients with coronary artery disease who underwent coronary bypass surgery and the presence of thrombotic state are estimated.

Key words: coronary heart disease, coronary artery bypass surgery, hemostasis system, thrombinemia.

Введение

На протяжении многих десятилетий ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается главной причиной смертности и инвалидизации среди населения, включая ее острые и хронические формы [1]. Установлено, что важную роль в процессе развития атеросклероза играют нарушения в системе гемостаза, причем в процесс вовлекаются все компоненты свертывающей системы [2]. Вследствие этого формируется постоянное гиперкоагуляционное состояние, предрасполагающее к развитию на фоне атеросклероза тромботических осложнений [3]. Данные процес-

сы могут быть обусловлены как генетическими дефектами (врожденные тромбофилии), так и следствием воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и многих заболеваний (приобретенные тромбофилии) [4].

Одним из эффективных методов лечения ИБС является прямая реваскуляризация миокарда – коронарное шунтирование (КШ). Как известно, любое хирургическое вмешательство сопровождается повышением тромбогенного потенциала, а также наличие дополнительных факторов, таких как повышение уровня гомоцистеина, эндотелина-1 и других, усугубляет риск развития тромботических

осложнений как в период оперативного вмешательства, так и в отдаленные его периоды [5, 6]. Следовательно, актуальным становится более детальное изучение наличия тромбоцитоза и ее динамики у пациентов с ИБС, подвергшихся коронарному шунтированию.

Исследование компонентов фибриногенового пула, тромбоцитоза, фибринолиза и эндотелиоза улучшает возможности ранней диагностики, динамического наблюдения пациентов групп высокого тромбогенного риска с целью проведения своевременной терапии или ее коррекции по предупреждению острых событий [7].

Цель исследования: оценить динамику параметров системы гемостаза у пациентов с хронической ИБС (далее ХИБС), подвергшихся коронарному шунтированию, и наличие тромбоцитоза состояний.

Материал и методы

Проведена аналитическая работа с регистром ХИБС Алтайского края (Свидетельство о государственной регистрации № 2015613091 от 04.03.2015 г. – «Программа управления регистром больных хронической ишемической болезнью сердца») [8]. По ее результатам, для исследования тромбоцитоза состояний методом случайной выборки из регистра ХИБС была отобрана группа пациентов мужского пола, проходивших обследование в условиях КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (далее – ККБ). Они составили основную группу (n=130), средний возраст составил 50,8±10,4 года. В группу сравнения (контроль) входят 39 относительно здоровых мужчин, без ИБС, средний возраст – 47,5±3,8 года, обследованных в амбулаторных условиях ККБ. Критерии исключения для всех групп были следующие: острые коронарные события (ОКС), сопутствующая патология (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, заболевания соединительной ткани и другие) в стадии декомпенсации, нарушения ритма, воспалительные, онкологические заболевания, оперативные вмешательства. Клинико-лабораторное обследование проводилось в краевом гематологическом центре имени З.С. Баркагана при ККБ. Используемые методы: общеклинические, биохимические, иммунологические и расширенное исследование системы гемостаза с характеристикой всех звеньев гемостаза [6].

Основная группа была разбита на подгруппы для изучения тромбоцитоза состояний у пациентов с ХИБС:

I подгруппа (n=62) – пациенты, которым были определены показания к КШ. Средний возраст пациентов составил 58,4±7,2 года. Исследование системы гемостаза проводилось трехкратно – за 4,4±2,6 дня до операции, через 13,3±4,2 и 96,9±9,9 дня после операции. После КШ пациенты проходили динамическое наблюдение в течение года в поликлинике ККБ, а также оценивалось наличие или отсутствие тромбоцитоза состояний.

II подгруппа (n=68) – пациенты без КШ, консервативное лечение. Средний возраст пациентов составил 43,8±7,8 года. Исследование системы гемостаза проводилось однократно.

Всем пациентам была проведена коронароангиография (КАГ) и оценены клинико-анамнестические данные, которые приведены в таблице 3.

Естественно, в I подгруппе значимо преобладали пациенты с высоким ФК стенокардии и многососудистым поражением. Наличие ИМ в анамнезе не имело значимых различий между подгруппами.

Сравнительная характеристика параметров системы гемостаза между пациентами I и II подгруппами показала:

- в обеих подгруппах имеются одинаковые нарушения системы гемостаза, но у пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (I подгруппа) значимо превышал показатель активности VIII фактора (p=0,01);
- агрегационная активность тромбоцитов на АДФ (p<0,0001), коллаген (p<0,0001), адреналин (p=0,06), в I подгруппе была выше, что связано с отменой дезагрегантов перед КШ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Достоверность различий

ТАБЛИЦА 1.

Общая характеристика сравниваемых групп

Показатель	Основная группа, n=130	Контроль, n=39	p
Возраст, М±SD	50,8±10,4	47,5±3,8	0,06
Пол, мужчины, n (%)	130 (100)	39 (100)	-
Трудоспособный возраст, n (%)	96 (73,8)	39 (100)	0,000
АГ, n (%)	119 (91,5)	8 (20,5)	<0,0001
Курение, n (%)	52 (40)	13 (33,3)	<0,4
ИМТ, М±SD	30,0±5,7	25,8±2,0	<0,0001
ОХ, М±SD	4,4±1,2	5,1±0,9	0,001
ТГ, М±SD	1,9±1,1	1,5±0,9	0,02
ЛПНП, М±SD	2,2±0,9	3,0±1,5	<0,0001
глюкоза, М±SD	6,3±1,6	4,9±0,7	<0,0001

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительная характеристика исследуемых показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХИБС и контрольной группы

Показатель	Основная группа, n=130 (М±SD)	Контроль, n=39 (М±SD)	p
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	229,8±55,8	249,6±49,0	0,3
АПТВ, с	33,8±4,9	35,0±2,0	0,1
Протромбиновое время, с	13,4±2,1	13,3±1,2	0,8
Тромбиновое время, с	20,0±3,5	18,8±1,2	0,04
Фибриноген, г/л	4,1±1,4	2,9±0,7	<0,0001
РФМК, мг/100 мл	8,9±7,3	4,2±5,5	0,000
D-димер, нг/мл	108,9±89,8	60,2±36,5	0,001
Активность антитромбина III, %	104,3±11,2	108,8±9,2	0,02
Скрининг нарушений с системе протеина С, НО	1,01±0,2	1,1±0,1	0,007
Активность протеина С, %	118,5±20,4	114,9±22,9	0,6
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	25,8±13,9	14,3±9,3	<0,0001
Плазминоген, %	118,8±21,6	114,5±15,8	0,2
Активность фактора VIII, %	171,7±29,9	131,4±38,2	<0,0001
Агрегация тромбоцитов – АДФ, %	53,4±15,6	64,3±17,9	0,000
Агрегация тромбоцитов – ристомин, %	81,2±19,4	86,9±7,8	0,1
Агрегация тромбоцитов – адреналин, %	34,9±23,5	36,6±28,2	0,7
Агрегация тромбоцитов – коллаген, %	48,0±23,7	65,2±20,9	0,000
Фактор Виллебранда, %	172,3±34,3	131,1±38,1	<0,0001
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,6±5,8	9,6±2,2	0,04
Эндотелин-1, фмоль/мл	0,79±0,9	0,26±0,04	<0,0001

средних величин оценивалась с использованием критерия Стьюдента, достоверность различий чистоты наличия признаков в группах сравнения – непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 . Статистическая значимость принималась при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые основной и группы контроля (таблица 1) были сопоставимы по возрасту и полу ($p=0,06$), однако мужчины трудоспособного возраста значительно преобладали в группе контроля ($p=0,0004$). Такие распространенные факторы риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертензия (АГ), избыточная масса тела и ожирение, дислипидемия, гипергликемия, значительно преобладали в группе пациентов с ХИБС. Нормальное среднее значение общего холестерина (ОХ) у основной группы объясняется тем, что это больные, длительно получающие гиполлипидемические препараты.

При сравнительной характеристике показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции (таблица 2) для больных ХИБС в сравнении с контрольной группой оказались характерными повышение уровня фибриногена и компонентов фибриногенового пула (растворимый фибрин-мономерный комплекс – РФМК, XIIa-зависимый фибринолиз), повышение активности фактора VIII и содержания фактора Виллебранда, что свидетельствует об умеренной тромбоинемии, сдерживаемой антикоагулянтным звеном. Дополнительно выявлено повышение эндотелина-1 и гомотеина, что указывает на эндотелиальную дисфункцию. Разница агрегационной активности в группах больных ХИБС и контрольной группе связана с приемом дезагрегантов.

Полученные данные о достоверном отличии по параметрам системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции между пациентами, страдающими ИБС, и практически здоровыми людьми говорят о необходимости проведения гемостазиологических исследований у больных ХИБС, которым планируется проведение КШ, а также в динамике после него. Важным было исследовать у пациентов с ХИБС состояние системы гемостаза в зависимости от степени поражения коронарного русла, посмотреть, как уже скомпрометированная система гемостаза ведет себя в динамике после КШ и как часто развиваются тромботические события у данной категории пациентов.

При оценке динамики параметров системы гемостаза (таблица 4) через две недели после КШ выявлены признаки усиления тромбоинемии в виде повышения уровня фибриногена и фибриногенового пула (особенно количество D-димера). При этом у больных компенсаторно усиливался фибринолиз, о чем свидетельствует повышение уровня плазминогена и его потребление во внутреннем пути фибринолиза. Надо отметить наличие клинических тромботических проявлений у двух больных (3,2%) в виде острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу в периоперационный период.

Через три месяца от проведенной операции большинство параметров системы гемостаза вернулись к изначальным величинам (до оперативного лечения). Вместе с тем наиболее повышенный параметр в предыдущем периоде исследования D-димер остался повышенным в два раза в сравнении с исходными значениями. Однако повышение

ТАБЛИЦА 3.

Клинико-anamnestическая характеристика больных ХИБС с учетом степени коронарного поражения

Показатель	I подгруппа, n=62	II подгруппа, n=68	p
ФК стенокардии:			
I-II, (n, %)	17 (27,4)	18 (26,5)	0,9
III-IV, (n, %)	43 (69,4)	12 (17,6)	<0,0001
без стенокардии, (n, %)	2 (3,2)	38 (55,9)	<0,0001
ПИКС, (n, %)	45 (72,6)	51 (75)	0,7
Поражение сосудов:			
3 и более, (n, %)	47 (75,8)	11 (16,8)	<0,0001
2, (n, %)	10 (16,1)	21 (30,8)	0,04
1, (n, %)	5 (8,1)	27 (39,7)	<0,0001

ТАБЛИЦА 4.

Динамика параметров системы гемостаза у пациентов с КШ

показатель	ХИБС с АКШ, n=62 (I подгруппа)			p1-2	p1-3
	до	через 13,3±4,2	через 96,9±9,9		
	1	2	3	4	5
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	218,8±44,4	274,7±113,3	224,9±42,9	<0,0001	0,05
АПТВ, с	34,8±6,9	32,9±3,2	33,9±2,7	0,06	0,4
Протромбиновое время, с	13,6±2,6	14,1±1,9	13,4±2,7	0,1	0,6
Тромбиновое время, с	20,9±3,1	20,7±3,7	19,6±1,9	0,7	0,6
Фибриноген, г/л	4,1±1,5	6,8±1,4	4,0±1,3	<0,0001	0,7
РФМК, мг/100 мл	8,9±7,3	19,4±4,6	10,0±6,7	<0,0001	0,3
D-димер, нг/мл	107,7±90,6	2053,7±1165,1	346,6±404,9	<0,0001	<0,0001
Активность антитромбина III, %	101,0±10,9	105,6±10,9	100,5±8,5	0,000	0,6
Скрининг нарушений пр. С, НО	1,0±0,2	1,0±0,2	1,0±0,1	0,5	0,8
XIIa-зависимый фибринолиз, мин	23,9±11,7	52,5±10,1	20,7±11,8	<0,0001	0,08
Плазминоген, %	115,7±21,9	135,0±22,3	108,4±14,1	<0,0001	0,008
Активность фактора VIII, %	178,9±23,5	197,1±10,6	173,9±26,7	<0,0001	0,2
Агрегация тромбоцитов – АДФ, %	61,8±18,9	60,2±13,0	60,6±11,8	0,6	0,6
Агрегация тромбоцитов – ристомин, %	76,4±21,1	86,6±6,6	80,0±11,1	0,05	0,9
Агрегация тромбоцитов – адреналин, %	48,5±24,8	25,2±21,3	28,4±18,6	0,001	<0,0001
Агрегация тромбоцитов – коллаген, %	54,7±19,4	36,5±25,5	49,3±24,4	0,001	0,2
Фактор Виллебранда, %	173,5±33,8	189,3±26,3	172,6±32,5	0,001	0,7

свыше 500 мкг/мл отмечено у 8 больных (13%). Наличия клинических тромботических проявлений не было, при проведении дуплексного сканирования сосудов (брахицефальных, нижних конечностей, малого таза) признаков тромбоза не обнаружено.

Как известно, хирургическое лечение не устраняет основных причин заболевания, его можно рассматривать лишь как один из этапов в комплексном лечении ИБС [9]. Следовательно, необходимо динамическое наблюдение за пациентами после КШ, контроль за их приверженностью к лечению, достижение целевых уровней АД, ОХ, оценка системы гемостаза с целью предупреждения острых коронарных событий. За год наблюдения после КШ у наших пациентов развилось 5 (8%) клинических случаев стенокардии, два из них в виде нестабильной стенокардии, трем из пяти проведена КАГ, по результатам которых у

одного пациента обнаружена окклюзия шунта. Фатальных осложнений основного заболевания не наблюдалось.

Выводы

При оценке параметров системы гемостаза у пациентов ХИБС выявлены признаки умеренной тромбоинемии и эндотелиальной дисфункции в сравнении с группой контроля. У пациентов с выраженным коронарным атеросклерозом (I подгруппа) отмечено значимое повышение активности фактора VIII. В послеоперационном периоде после КШ отмечено усиление тромбоинемии и снижение XIIa-зависимого фибринолиза, с возвратом к исходным значениям по результатам обследования через $96,9 \pm 9,9$ дня. Частота тромботических осложнений у пациентов, подвергшихся КШ, составила 3,2%, которые развились в периоперационном периоде. За год наблюдения тромботических событий не выявлено, возврат стенокардии составил 8%.

ЛИТЕРАТУРА

- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009. Т. 12. № 6. С. 3-7.
Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Epidemiya serdechno-sosudistyykh zabolevniy mozhno ostanovit' usiliem profilaktiki. Profilakticheskaya medicina. 2009. T. 12. № 6. S. 3-7.
- Баркаган З.С., Костюченко Г.И., Котовщикова Е.Ф. Эндотелиоз и воспалительная концепция атеротромбоза: критерии диагностики и проблемы терапии. Тромбоз, гемостаз и реология. 2004. № 4. С. 3-11.
Barkagan Z.S. Kostyuchenko G.I., Kotovshikova E.F. Endotelioz i vospalitel'naya koncepciya aterotromboza: kriterii diagnostiki i problemy terapii. Tromboz, gemostaz i reologiya. 2004. № 4. S. 3-11.
- Момот А.П., Цывкина Л.П., Сердюк Г.В., Тараненко И.А. Эволюция учения З.С. Баркагана о гематогенных тромбофилиях / Сб. труд. III Сибирс. науч.-практ. конф. гем-гов «Баркагановские чтения». Барнаул. 2010. С. 16-40.
Momot A.P., Cyvkina L.P., Serdyuk G.V., Taranenko I.A. Evolyuciya ucheniya Z.S. Barkagana o gematogennykh trombofilijakh / Sb. trud. III Sibirs. nauch.-prakt. konf. gem-gov «Barkaganovskie chteniya». Barnaul. 2010. S. 16-40.
- Yilmaza S., Gunaydin S. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patients under 45 years. Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. 2015. № 20. S. 31-33.
- Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Самуилова Д.Ш., Маликов В.Е. и др. Тромбоз шунтов после миниинвазивной реваскуляризации миокарда у больного со скрытой формой тромбофилии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2008. № 4. С. 66-68.
Bokoreya L.A., Merzlyakov V.Yu., Samuilova D.Sh., Malikov V.E. i dr. Tromboz shuntov posle miniinvazivnoy revaskulyarizacii miokarda u bolnogo so skrytoy formoy trombofilii. Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya. 2008. № 4. S. 66-68.
- Момот А.П., Цывкина Л.П., Мамаев А.Н., Сердюк Г.В. Совершенствование технологии диагностики и лечения патологии гемостаза (по итогам работы Алтайского филиала Гематологического научного центра РАМН). Барнаул. ОАО Алтайский дом печати. 2009. 138 с.
Momot A.P., Cyvkina L.P., Mamaev A.N., Serdyuk G.V. Sovershenstvovanie tekhnologii diagnostiki i lecheniya patologii gemostaza (po itogam raboty Altayskogo filiala Gematologicheskogo nauchnogo centra RAMN). Barnaul. ОАО Altayskiy dom pechaty. 2009. 138 s.
- Елыкомов В.А., Цывкина Л.П., Момот А.П. Учение о гематогенной тромбофилии: традиции и новации. Проблемы клинической медицины. 2014. № 1-2 (33). С. 43-49.
Elykomov V.A., Cyvkina L.P., Momot A.P. Uchenie o gematogennoy trombofilii: tradicii i inovacii. Problemy klinicheskoy mediciny. 2014. № 1-2 (33). S. 43-49.
- Номоконова Е.А., Елыкомов В.А., Ефремушкина А.А. Первые результаты внедрения регистра хронической ишемической болезни сердца в Алтайском крае. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. № 1. С. 63-69.
Nomokonova E.A., Elykomov V.A., Efremushkina A.A. Pervye rezul'taty vnedreniya registra khronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca v Altayskom krae. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2015. № 1. S. 63-69.
- Шакула А.В., Белякин С.А., Щегольков А.М. и другие. Медицинская реабилитация больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования. Врач. 2007. № 5. С. 1-2.
Shakula A.V., Belyakin S.A., Schegol'kov A.M. i drugie. Medicinskaya reabilitaciya bol'nykh ishemicheskoy bolezniyu serdca posle operacii aortokoronarnogo shuntirovaniya. Vrach. 2007. № 5. S. 1-2.

УДК: 614.24-002.2/4-074

ОСОБЕННОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ РАСТВОРИМЫХ ФОРМ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ АНТИГЕНОВ CD8 И ИХ СВЯЗЬ С НАРУШЕНИЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.В. Макарова, С.С. Пластинина, Г.Н. Варварина, Н.А. Любавина,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10 Канавинского района г. Нижнего Новгорода»

Макарова Екатерина Вадимовна – e-mail: e.makarova@mail.ru

Цель: изучить особенности взаимосвязей между сывороточным содержанием растворимых (soluble, s-) форм молекул CD8 и обструктивными нарушениями легочной вентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Были обследованы 50 больных ХОБЛ. Всем больным проводилось общеклиническое обследование, спирометрия. Сывороточное содержание антигенов sCD8 изучали с помощью иммуноферментного метода, результаты сравнивали с образцами сыворотки 30 здоровых доноров. Было показано, что низкий уровень молекул sCD8 является фактором риска тяжелого течения ХОБЛ. Разработанная аналитическая модель взаимосвязи sCD8 и ОФВ1 может быть использована в широкой клинической практике с целью ориентировочной скрининговой оценки иммунного статуса пациента.

Ключевые слова: растворимые формы мембранных молекул, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная обструкция.

Objective: to study the relationship between serum content of soluble (s-) forms of the CD8 molecules and obstructive disorders of pulmonary ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The study involved 50 patients with COPD. All the patients underwent physical examination, spirometry. The serum levels of sCD8 antigens were investigated using ELISA method; results were compared with serum samples of 30 healthy donors. It has been shown that low level of sCD8 molecules is a risk factor for severe COPD. An analytical model of the relationship between FEV1 and sCD8 can be used in clinical practice for the purposes of the screening assessment of the immune status of the patients.

Key words: soluble forms of membrane molecules, sCD8, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial obstruction.

Актуальность

В настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает оставаться одной из ведущих проблем клинической медицины. Уже сегодня в мире насчитывается 210 миллионов пациентов с ХОБЛ, и эта цифра постоянно увеличивается. В настоящее время ХОБЛ – четвертая по распространенности причина смертности в мире. Если не уделить профилактике и лечению заболевания самое пристальное внимание, то, по прогнозам ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ может занять третье место в этом печальном списке. Смертность среди больных ХОБЛ после выписки из стационара составляет 43% в течение одного года и 49% в течение двух лет. Таким образом, в настоящее время вопросы диагностики, прогнозирования и лечения ХОБЛ являются одними из наиболее актуальных.

Практически все клеточные элементы респираторной системы под влиянием этиологических факторов активируются и участвуют в воспалительной реакции, но основная роль принадлежит нейтрофилам. Нейтрофилы, проникая в межклеточное пространство, наряду с выделением ряда провоспалительных медиаторов, обладающих хемотаксическим действием, выделяют протеазы и кислородные радикалы, обладающие мощным деструктивным потенциалом, действующим практически на все молеку-

лярные компоненты тканей: липиды, белки, нуклеиновые кислоты [1]. Гистопатологические исследования показывают увеличение содержания Т-лимфоцитов, особенно клеток CD8 (цитотоксических) во всех отделах легких. И хотя их роль в формировании воспаления при ХОБЛ полностью не установлена, имеются данные о том, CD8 клетки могут быть ответственными за выделение перфорины, гранзима-B и ФНО- α , которые вызывают цитоллиз и апоптоз клеток альвеолярного эпителия, что способствует персистенции воспаления [1]. Известным является тот факт, что антиген CD8 – дифференцировочный маркер цитотоксических лимфоцитов – может существовать не только в связанной с мембраной, но и в растворимой (soluble, s-) форме, что делает возможным изучение его содержания в периферической крови.

Таким образом, в настоящее время изучение роли молекулярных биомаркеров и их взаимосвязей с клиническими особенностями ХОБЛ является актуальной и малоизученной проблемой.

Цель исследования: изучить особенности взаимосвязей между сывороточным содержанием растворимых (soluble, s-) форм молекул CD8 и обструктивными нарушениями легочной вентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких.

Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры пропедевтики внутренних болезней Нижегородской государственной медицинской академии и пульмонологического отделения городской клинической больницы № 10 Нижнего Новгорода; получено одобрение Локального этического комитета ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 10». В исследование включались пациенты с ХОБЛ, бывшие или настоящие курильщики, давшие информированное согласие. Не включались пациенты с бронхиальной астмой и другими заболеваниями нижних дыхательных путей (пневмония, интерстициальные заболевания легких, тромбоэмболия легочной артерии и т. д.), тяжелыми декомпенсированными заболеваниями внутренних органов и другими состояниями, которые могли влиять на результаты исследования.

Диагноз ХОБЛ был установлен на основании анамнеза и данных спирометрии в соответствии с критериями «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких» (GOLD) [1, 2].

В исследование были включены 50 больных ХОБЛ в стадии обострения в возрасте от 40 до 79 лет (средний возраст 60 ± 10 года), из них 36 мужчин (72%) и 14 женщин (28%). Продолжительность заболевания у обследованных пациентов составила от 4 до 40 лет (15 [7; 20]), анамнез курения составил от 10 до 66 лет. Двадцать два пациента имели степень тяжести бронхообструктивных нарушений GOLD II и 28 пациентов – GOLD III.

При обследовании пациентов был использован комплекс клинико-функциональных, лабораторных и инструментальных методов. У пациентов уточнялась частота обострений болезни за предшествующие 12 месяцев. Выраженность одышки оценивалась с использованием модифицированного вопросника Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council (mMRC) questionnaire).

Для исследования сывороточного уровня растворимых дифференцировочных молекул CD8 проводился забор крови из локтевой вены (утром натощак). Определение уровня растворимых молекул CD8 проводили иммуноферментным методом с использованием поликлональных антител, специфичных к мембранным антигенам мононуклеарных клеток крови человека, и моноклональных антител ИКО-31. Концентрацию растворимых форм мембранных антигенов определяли с помощью прибора для иммуноферментного анализа СТАТ-ФАКС-2100 с длиной волны 450 и 630 нм, полученные данные выражали в условных единицах (U/ml). При оценке уровня растворимых молекул CD8 образцы сыворотки крови больных сопоставлялись с результатами обследования контрольной группы, в которую вошли 30 здоровых некурящих доноров (контрольная группа, лица без ХОБЛ), сопоставимых по полу и возрасту.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось с использованием пневмотахометрического датчика, регистрирующего объемную скорость потока воздуха. Последующий автоматический компьютерный анализ инспираторной и экспираторной части петли поток-объем производился с использованием аппарата «Flow screen» (фирма «JAEGER», Германия). Оценивались постбронходилатационные параметры: объем форсированного выдоха за 1 секунду

(ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 25%, 50% и 75% ФЖЕЛ (МОС25, МОС50 и МОС75), отражающая проходимость на уровне крупных, средних и мелких бронхов. Расчет должных величин производился автоматически с учетом пола, возраста, роста и веса пациента.

Статистический анализ производился с помощью программы STATISTICA 6.0. Характер распределения данных оценивался критериями Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилкса. В случае если распределение признака принималось приближенно нормальным, результаты представлялись в виде $M \pm m$, где M – среднее, m – среднеквадратическое отклонение, для анализа использовались параметрические критерии. При распределении результатов отличным от нормального данные представлялись в виде медианы и 25- и 75-перцентилей ($Me [25p; 75p]$), анализ проводился с помощью методов непараметрической статистики. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью критерия Спирмена с обязательным визуальным контролем диаграмм рассеяния и исключением выбросов. При сравнении частот был использован критерий хи-квадрат (χ^2). Для оценки аналитической зависимости признаков (модели) использовался метод простого регрессионного анализа. За уровень статистической значимости принималась величина $p < 0,05$ [3].

Результаты и их обсуждение

На первом этапе было проанализировано содержание растворимых форм дифференцировочных молекул CD8 в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Спирометрическая характеристика обследованных больных ХОБЛ и концентрации растворимых дифференцировочных антигенов CD8 в сыворотке крови представлены в таблице 1. Несмотря на достоверные различия спирометрических показателей, средние концентрации тестируемых молекул у пациентов среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ между собой существенно не различались. Однако, у больных с тяжелой формой болезни уровень sCD8 был достоверно ниже ($p = 0,01$) при сравнении со значениями доноров, в то время как при GOLD II отмечалась лишь тенденция к снижению по сравнению с контрольной группой ($p = 0,07$).

В ходе дальнейшего анализа полученных данных все обследованные пациенты ХОБЛ были разделены на две подгруппы в зависимости от уровня растворимых молекул sCD8. Пациенты 1-й подгруппы (20 больных) имели нормальные или повышенные значения растворимых молекул sCD8. Во 2-й подгруппе (30 больных) содержание молекул было снижено как по сравнению с донорскими значениями, так по сравнению с пациентами 1-й подгруппы (таблица 2). При этом были обнаружены и различия клинических характеристик пациентов в подгруппах. В подгруппе 2 выраженная одышка (3–4 балла по mMRC) отмечалась практически у всех обследованных больных, т. е. достоверно чаще, чем в подгруппе 1. Также и частота обострений за предшествующие 12 месяцев у пациентов с низкими значениями sCD8 оказалась выше, чем в подгруппе с нормальным или высоким уровнем антигена sCD8. Таким образом, была выявлена зависимость между содержанием растворимых молекул sCD8 и тяжестью течения болезни.

ТАБЛИЦА 1.

Спирометрические показатели и сывороточное содержание растворимых молекул sCD8 у больных ХОБЛ разной степени тяжести. M±m, Me [25p; 75p]

Показатели	Доноры	Больные ХОБЛ		p GOLD II - GOLD III
		GOLD II (n=22)	GOLD III (n=28)	
Показатели ФВД, % от должного				
ОФВ1	-	66±13	41[37;48]	0,001
ФЖЕЛ	-	79±25	62±16	0,01
МОС25	-	47± 24	18[16;31]	0,001
МОС50	-	42±22	16[11;25]	0,003
МОС75	-	46±23	12±7	<0,001
Содержание растворимых молекул, U/ml				
sCD8	376[351;386]	342[261;433]	326[314;394]*	0,56

Примечания: * $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми донорами. ФВД – функция внешнего дыхания, ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек., ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, МОС 25 – максимальная объемная скорость при выдохе 25% ЖЕЛ (л/с), МОС 50 – максимальная объемная скорость при выдохе 50% ЖЕЛ (л/с), МОС 75 – максимальная объемная скорость при выдохе 75% ЖЕЛ (л/с).

ТАБЛИЦА 2.

Клинические показатели и содержание растворимых дифференцировочных молекул sCD8 в сыворотке больных ХОБЛ (1-я и 2-я подгруппы)

Показатель	Доноры	1-я подгруппа (n=20)	2-я подгруппа (n=30)	p 1-я подгруппа - 2-я подгруппа
Клинические показатели				
Одышка > 2 баллов (mMRC), % больных	-	66	93	0,015
Число обострений в год, M±m	-	1,3±0,5	2,3±0,7	<0,001
Содержание растворимых молекул				
sCD8, U/ml, Me[25p;75p]	376 [351;386]	405 [383;452]	300 [257;327]*	0,01

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении со здоровыми донорами.

Сниженный уровень растворимых антигенов sCD8 у больных ХОБЛ 2-й подгруппы, скорее всего, указывает на уменьшение мембранной экспрессии этих молекул и угнетение цитотоксического звена иммунитета. Наблюдавшееся более высокое сывороточное содержание sCD8 молекул в подгруппе 1 позволяет сделать предположение об активации цитотоксического пула клеток, а также иммунных механизмов супрессии у пациентов со среднетяжелым течением заболевания.

Кроме того, с нарастанием тяжести бронхиальной обструкции и снижением ОФВ1 отмечалось прогрессивное уменьшение содержания антигена sCD8, на что указывала выявленная положительная корреляционная связь между этими показателями ($r=0,57$ $p=0,03$). Полученные нами данные согласуются с данными других исследователей, подтверждающих наличие тесной взаимосвязи между содержанием в сыворотке крови sCD8 и значением ОФВ1 [4]. Известно, что растворимый антиген sCD8 продуцируется активированными цитотоксическими Т-клетками и служит маркером их активации. С одной стороны, способность растворимого антигена CD8 связываться с мембранными и

растворимыми молекулами HLA-I определяет его иммуномодулирующие функции [5, 6]. С другой стороны, взаимодействие sCD8 со своим лигандом HLA-I препятствует активации и пролиферации цитотоксических клеток. Таким образом, при тяжелом прогрессирующем течении ХОБЛ угнетаются процессы цитолиза клеток и нарушаются механизмы сдерживания избыточного иммунного ответа.

Наряду с этим высокое содержание sCD8 у пациентов 1-й подгруппы (при более ранних стадиях заболевания) может свидетельствовать об активации пула цитотоксических CD8+ клеток. Повышение количества CD8+ лимфоцитов считают биологическим маркером ХОБЛ [7], причем CD8+ клетки при ХОБЛ активированы аномально и могут продуцировать провоспалительные медиаторы смешанного профиля Т-хелперов I и II порядка [8].

Учитывая вышеизложенное, факт тесной взаимосвязи бронхиальной обструкции и сывороточного содержания sCD8 позволил предположить наличие аналитической связи между данными показателями. На основании простого линейного регрессионного анализа (программа Statistica 6.0) нами был установлен не только факт взаимосвязи ОФВ1 и sCD8, но и выявлена аналитическая зависимость между ОФВ1 и уровнем sCD8.

Аналитическое уравнение было представлено в виде:

$$sCD8 = a + b \cdot OФВ1 (\text{в } \% \text{ от должных величин}),$$

где sCD8 – концентрация растворимой молекулы CD8 в сыворотке крови;

a – константа, отражающая степень отклонения линии регрессии от начала координат (стандартная ошибка = 39,18, $p=0,00001$);

b – нестандартизованный коэффициент b (стандартная ошибка = 0,54, $p=0,001$), являющийся мерой связи между анализируемыми признаками и показывающий степень варьирования между средними значениями зависимого признака (sCD8) с каждой единицей независимого признака (ОФВ1);

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек (% от должных величин)

$$a=231,94, b=2,0012,$$

$$sCD8=231,94+2,0012 \times OФВ1 (\%).$$

Стандартная ошибка оценки модели была равна 64,49 при $p=0,002$, что свидетельствовало об адекватности данной аналитической модели.

Полученная нами аналитическая модель взаимосвязи двух признаков позволяет на практике с учетом значения ОФВ1 предполагать возможный уровень содержания молекул sCD8, сниженный уровень которых свидетельствует о нарастании тяжести и прогрессировании ХОБЛ. При этом во многих случаях отпадает необходимость исследования данного параметра, что затруднено у пациентов в широкой клинической практике. Однако данное уравнение не отражает все патогенетические компоненты, влияющие на уровень иммунных молекул, а позволяет лишь по одному независимому признаку (ОФВ1) ориентировочно оценить значение другого зависимого признака (sCD8). Применение данной формулы также облегчает проведение контрольного исследования значения sCD8 на фоне лечения, проводя только лишь повторное исследование ФВД, что позволяет также контролировать эффективность иммуномодулирующей терапии.

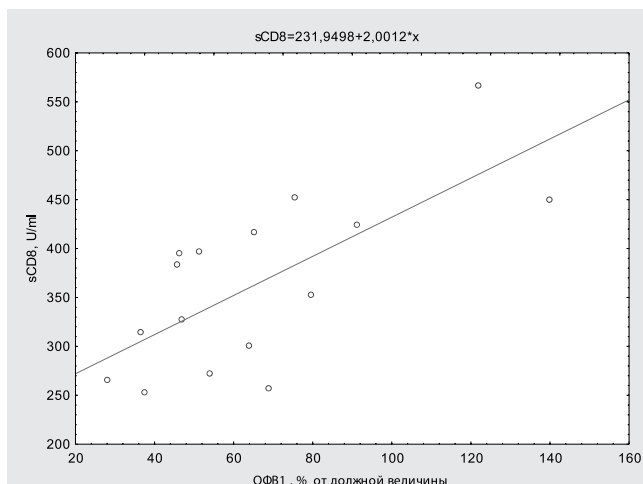


РИС.

Регрессионная зависимость между ОФВ1 и сывороточным уровнем молекул sCD8 у больных ХОБЛ.
Ось абсцисс: ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 сек (% от должных величин), ось ординат: значение sCD8 (U/ml).

Клинический пример: в пульмонологическое отделение направлен больной Т., 68 лет. Диагноз при поступлении: Хроническая обструктивная болезнь легких III степени тяжести, смешанный фенотип, группа D, в фазе обострения, дыхательная недостаточность III ст. Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия II КФК, НК I. Гипертоническая болезнь III стадии, степень артериальной гипертензии 2, риск 4. При поступлении жалобы на одышку при незначительной нагрузке и в покое, кашель с трудно отделяемой мокротой желто-зеленого цвета, повышение температуры до 38°C. Из анамнеза известно, что болеет хроническим бронхитом около 30 лет. Индекс курения 40 пачек/лет. Стационарное лечение по поводу обострений 2 раза в год.

Амбулаторно получает «Серетид» 250/25 мкг в 1 вдохе – 2 инг. 2 раза в сутки, «Спирива» 18 мкг 1 инг. сутки, «Беродуал» – по потребности, теопек 300 мг 2 раза в сутки, верапамил в дозе 80 мг 3 раза в сутки. Ухудшение состояния около 10 дней, в связи с неэффективностью амбулаторного лечения направлен в стационар. Объективно: состояние больного средней степени тяжести, правильного телосложения, повышенного питания, цианоз губ, лица, бочкообразная грудная клетка, перкуторный звук коробочный, в легких по всем полям большое количество сухих хрипов, ЧД 25 в мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные ЧСС – 98 уд. в мин, АД 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков нет.

Общеклинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови – без особенностей.

Микроскопический анализ мокроты – лейкоциты 25–60 в поле зрения. При микробиологическом анализе мокроты выделены 2 культуры микроорганизмов: *M. catharralis* 3×10^2 КОЕ/мл, *H. influenzae* 2×10^6 КОЕ/мл.

На рентгенограмме органов грудной клетки без очаговых и инфильтративных изменений.

ЭКГ: отклонение ЭОС влево, синусовая тахикардия 96 уд. в мин, очаговая блокада ПНПГ, нарушение процессов реполяризации миокарда. При исследовании ФВД: ЖЕЛ – 55,2%

от должного, ФЖЕЛ – 77,3% от должного, ОФВ1 – 37,6% от должного.

С учетом данных ФВД с целью оценки иммунного статуса по предложенной формуле проведен расчет показателя $sCD8 = 231,94 + 2,0012 \times 37,6$. Расчетное значение $sCD8 = 307,19$ (U/ml) (существенно ниже, чем в донорской группе), при лабораторном исследовании значение составило 310,5, что свидетельствовало об истощении пула цитотоксических клеток, прогрессирующем неблагоприятном течении ХОБЛ, необходимости включения иммуномодулирующей терапии.

На фоне проведенного комплексного лечения отмечалась положительная динамика, уменьшилась одышка, кашель, количество отделяемой мокроты, нормализовалась температура. Объективно: в легких сухие рассеянные хрипы по всем легочным полям ЧД 20 в мин. ЧСС – 90 уд. в мин, АД – 140/90 мм рт. ст. При контрольном исследовании ОФВ1 увеличился до 48% от должного, также наблюдалось увеличение $sCD8 = 327$ U/ml.

Выводы

1. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ выявлено снижение содержания sCD8, что свидетельствовало об истощении цитотоксического звена иммунитета. Обнаружены тесные корреляционные связи между содержанием sCD8 и показателями бронхиальной обструкции. Снижение содержания sCD8 является фактором риска тяжелого течения ХОБЛ.

2. Возможно использование аналитической модели взаимосвязи sCD8 и ОФВ1 в широкой клинической практике с целью скрининговой оценки иммунного статуса пациента для последующей коррекции терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD (Updated 2015). <http://www.goldcopd.com> (10 Oct 2015).
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2014. № 3. С. 15–54.
3. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Pul'monologiya. 2014. № 3. С. 15–54.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. МедиаСфера. 2006. 312 с.
5. Rebrova O.Yu. Statisticheskiy analiz medicinskih dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. MediaSfera. 2006. 312 s.
6. Пазыч С.А. Маркеры активации и гибель клеток индуцированной мокроты при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2005.
7. Pazych S.A. Markery aktivatsii i gibel' kletok inducirovannoy mokroty pri bronkhial'noy astme i khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Vladivostok, 2005.
8. Ghio M., Contini P., Ubezio G., et al. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? Blood Transfus. 2014. Jan. 12. Suppl 1. P. 105–108.
9. Бойчук С.В. Механизмы дексаметазон-индуцированного апоптоза лимфоцитов при atopической бронхиальной астме. Пульмонология. 2003. № 2. С. 10–16.
10. Boychuk S.V. Mekhanizmy deksametazon-inducirovannogo apoptoza limfocitov pri atopicheskoy bronkhial'noy astme. Pul'monologiya. 2003. № 2. С. 10–16.
11. Maestrelli P., Saetta M., Mapp C.E. et al. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001. Nov. 15. № 64 (10 Pt 2). P. 76–80.
12. Zhu X., Gadgil A.S., Givelber R. Peripheral et al. T- cell functions correlate with the severity of chronic obstructive pulmonary disease. J Immunol. 2009. № 182 (5). P. 3270–3277.

УДК: 616-083.98-074

К ВОПРОСУ О ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА

Т.В. Блинова, Р.С. Рахманов, Л.А. Страхова, С.А. Колесов,

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Блинова Татьяна Владимировна – e-mail: btvdn@yandex.ru

В статье представлены результаты исследований уровня С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови 395 практически здоровых лиц разных возрастных групп от 17 до 61 года и выше. Показано, что у 80,6% всех обследованных и у 95,0% лиц в возрасте до 31 года значения СРБ колебались в пределах его базового или субклинического уровня: 0,2–10,0 мг/л. В том же диапазоне были констатированы и индивидуальные колебания уровня данного белка. Установлена прямая связь СРБ с возрастом обследуемых. Обсуждается вопрос о референтных величинах СРБ, базовом уровне и значимости градации базового уровня в качестве критерия риска развития кардиоваскулярной и иной патологии.

Ключевые слова: С-реактивный белок, лица разного возраста, референтные величины, критерии риска кардиоваскулярной патологии, прогностическая значимость.

The article presents the results of studies of C-reactive protein (CRP) level in the serum of 395 healthy individuals of different age groups from 17 to 61 years and above. It is shown that 80,6% of all surveyed and 95,0% of persons under the age of 31 CRP values ranged from its underlying or subclinical level: 0,2–10,0 mg/l. In the same range were found and individual fluctuations in the level of this protein. A direct correlation of CRP with age. Discussed reference values of CRP, a basic level and the importance of basic gradation level as a criterion for risk of developing cardiovascular and other pathology.

Key words: C-reactive protein, individuals of different age, reference values, criteria risk of cardiovascular disease, prognostic value.

Общеизвестно, что С-реактивный белок (СРБ), являясь классическим белком острой фазы, рассматривается как наиболее чувствительный лабораторный маркер инфекции, воспаления и тканевого повреждения: его концентрация более 10 мг/л достоверно отражает наличие острого воспалительного процесса независимо от его этиологии. Уровень СРБ быстро изменяется при усилении или уменьшении тяжести воспалительного процесса, что позволяет использовать его при мониторинге за эффективностью терапии воспалительных заболеваний [1]. С появлением высокочувствительных методов, позволяющих обнаруживать СРБ в концентрации до 0,05 мг/л, расширился диапазон минимальных значений данного белка и возникло понятие «базового» или «субклинического», уровня (концентрация СРБ 0–10,0 мг/л в сыворотке практически здоровых людей при отсутствии острого воспалительного процесса или обострения хронического) [2]. Многочисленные исследования, посвященные анализу изменений СРБ при различных патологических и физиологических процессах, показывают, что концентрация данного белка колеблется при этих состояниях именно в пределах его базового уровня, в связи с чем изменение базовых величин СРБ было предложено рассматривать в качестве критерия риска развития патологии и ее прогноза. Авторы этих работ связывают изменение величин СРБ с системным воспалительным процессом, риском развития кардиоваскулярной патологии, неблагоприятным исходом беременности, гемодиализа при почечной недостаточности, риском развития онкологических заболеваний,

повышенной смертности и т. д. [3, 4, 5]. Однако в последние годы роль СРБ как фактора риска развития кардиоваскулярной патологии стала вызывать некоторые сомнения. Согласно генетическим исследованиям ряда авторов некоторые мутации в гене СРБ (в особенности, мутации его промотора) приводят к повышению его базового уровня в плазме независимо от традиционных факторов кардиоваскулярного риска [6, 7]. Показано, что уровень СРБ в сыворотке зависит от соотношения генотипов е2, е3, е4 [8]. Было установлено, что содержание мРНК СРБ в ткани интимы аорты позитивно коррелирует с её поражением, однако не связано с содержанием СРБ в плазме крови [9]. На основании работ, проведенных в этом направлении, стали появляться статьи, ставящие под сомнение роль С-реактивного белка как фактора риска сердечно-сосудистой патологии с целью ее прогноза. Не случайно в более поздних исследованиях было предложено использовать для оценки риска кардиоваскулярной патологии определение СРБ совместно с другими маркерами, в частности, с показателями липидного обмена – триглицеридами, липопротеинами высокой и низкой плотности [10]. Кроме того, наблюдения некоторых авторов свидетельствуют, что изменения базового уровня СРБ наблюдаются при многих состояниях, связанных с социальными факторами, расовой принадлежностью, национальностью, образом жизни, диетой, обменными процессами в организме [11]. Увеличение СРБ в пределах базового уровня не всегда указывает на воспалительный процесс и может наблюдаться при значительной физической нагрузке, при низкой

физической активности, нарушениях сна, хронической усталости, при высоком или низком потреблении алкоголя, приеме оральных гормональных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, в третьем триместре беременности, при старении, депрессии и т. д. [12]. То есть причин, вызывающих повышение базового уровня СРБ, так много, что выявить конкретный фактор, приводящий к увеличению концентрации СРБ в сыворотке крови, да еще и предсказать риск развития сердечно-сосудистой или иной патологии, чрезвычайно трудно. Возникает вопрос, не переоценена ли предсказательная и прогностическая роль данного показателя [14]? И не являются ли, на наш взгляд, показатели базового уровня СРБ его физиологическими референтными величинами? Тем более, что до сих пор отсутствует четкое определение нормальных величин СРБ в сыворотке крови. Одни авторы считают физиологическим уровень СРБ от 0,3 до 1,2 мг/л, другие – до 5,0 мг/л, третьи – до 8,0 и даже 10 мг/л [12, 13]. Разные нормальные величины СРБ указывают и производители наборов реагентов для определения СРБ (ЗАО «Диакон» – до 5,0 мг/л, ЗАО «Вектор-Бест» – до 5,0–8,0 мг/л, ООО «Ольвекс-диагностикум» – до 10,0 мг/л). Согласно Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины (IFCC) норма С-реактивного белка составляет от 0 до 10,0 мг/л [15].

Цель настоящей работы: определить уровень С-реактивного белка у практически здоровых лиц разного возраста, оценить градацию его базового уровня и проанализировать диагностическую значимость СРБ в качестве критерия риска развития сердечно-сосудистой патологии в разных возрастных группах.

Материал и методы

Объектом исследования стали 395 человек, занимающихся различной профессиональной деятельностью, проходивших периодические медицинские осмотры в поликлиническом отделении ННИИГП. СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным иммуноферментным методом с пределом обнаружения 0,05 мг/л («Вектор-Бест», Россия). У 28 обследованных в возрасте от 17 до 21 года в течение 15 месяцев были оценены индивидуальные показатели содержания СРБ в динамике наблюдения в осенне-зимний период. При анализе уровня СРБ производственный фактор не учитывался, критериями исключения из групп явились острые воспалительные заболевания любой этиологии, исключались лица с обострениями хронических заболеваний, сахарным диабетом 2-го типа, бронхиальной астмой. По клиническим, гематологическим, функциональным показателям на момент обследования все лица были практически здоровыми. В зависимости от возраста обследуемые были разделены на несколько групп: 1-я группа (n=87) – 17–20 лет (спортсмены, курсанты военного училища, студенты), 2-я группа (n=94) – 21–30 лет (работающие в металлургическом производстве), 3-я группа (n=94) – 31–40 лет (работники кондитерской фабрики, водители автотранспорта), 4-я группа (n=30) – 41–50 лет (водители автотранспорта, работники машиностроительного предприятия, предприятия водоснабжения и водоотведения), 5-я группа (n=36) – 51–60 лет, 6-я группа (n=13) – 61 и более лет (5-я и

6-я группы – работники предприятий водоснабжения и водоотведения в разных производственных сферах).

В разных возрастных когортах работающих был проанализирован базовый уровень СРБ, а также его общее содержание в сыворотке крови, включая концентрацию более 10,0 мг/л. Для оценки значимости СРБ как фактора риска развития сердечно-сосудистой патологии были использованы общепринятые критерии, основанные на градации его базового уровня: 0–1,0 мг/л – низкий риск развития кардиоваскулярной патологии, 1,1–3,0 мг/л – средний и 3,1–10,0 мг/л – высокий риск ее развития [12]. Все численные данные представлены как $M \pm \delta$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для подтверждения нормальности распределения использовались параметрические критерии. Для анализа признаков, распределение которых было отличным от нормального, использовались непараметрические критерии. Достоверность различий количественных показателей между группами определялась при помощи t-критерия Стьюдента (нормальное распределение признаков), критерия Манна-Уитни (непараметрическое распределение). Критический уровень значимости результатов исследования принимался при $p < 0,05$. Для установления связи между признаками рассчитывался коэффициент корреляции. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatsoftInc, USA).

Результаты и их обсуждение

Как следует из представленных в таблице 1 результатов, уровень СРБ в сыворотке крови практически здоровых лиц колебался в широком диапазоне – от 0,2 до 30,0 мг/л. У 4,8% лиц старше 50 лет концентрация СРБ достигала 100,0–130,0 мг/л. Наиболее низкая концентрация данного белка отмечалась в сыворотке молодых людей до 21 года, более высокая – у лиц старших возрастных групп. Так, у лиц первой группы уровень СРБ был ниже, чем у лиц последующих возрастных групп в 3,7–15,0 раз. При этом достоверное нарастание величины СРБ отмечено в каждой последующей возрастной группе от 21 до 51 года (в трех возрастных группах). У лиц пятой и шестой возрастных групп уровень СРБ не имел достоверных различий от величин, регистрируемых у лиц четвертой группы.

Увеличение содержания СРБ с возрастом обследованных было обусловлено преобладанием концентраций, превышающих базовый уровень. Корреляционный анализ между концентрацией СРБ в сыворотке крови и возрастом обследуемых выявил тесную прямую связь между признаками: $r=0,93$; $p=0,005$.

Аналогичная зависимость была выявлена и при анализе «базового» уровня СРБ у лиц различных возрастных групп (таблица 2).

Как и в предыдущем случае, по возрастным категориям было отмечено нарастание базового уровня СРБ. Низкий базовый уровень СРБ был констатирован в молодом возрасте $19,2 \pm 2,7$ года. С увеличением возраста величина базового уровня СРБ повышалась, наибольшей величины она достигала к возрасту $55,4 \pm 3,2$ года и в последующем не изменялась. Увеличение базового уровня СРБ с возрастом было обусловлено преобладанием СРБ в диапазоне 3,0–10,0 мг/л. Корреляционный анализ выявил тесную

прямую связь между возрастом работающих и базовым уровнем СРБ: $r=0,85$; $p=0,033$.

Анализ частоты встречаемости базового уровня СРБ показал, что у 80,7% всех обследованных практически здоровых лиц уровень СРБ колебался в пределах «базового» (таблица 3).

У лиц в молодом возрасте до 31 года базовый уровень констатировался у 95,0% обследуемых. С возрастом доля лиц с базовым уровнем СРБ снижалась до 90,6%, 73,4%, 69,9%, 47,3%, 38,4% соответственно у 2-й и до 6-й группы. Была выявлена зависимость разных уровней СРБ от возраста.

С увеличением возраста наблюдалось уменьшение доли лиц с уровнем СРБ в сыворотке крови 0,2–1,0 мг/л и 1,1–3,0 мг/л и увеличение числа обследуемых с содержанием СРБ 3,1–10,0 мг/л и выше. Следует отметить, что увеличение частоты выявления СРБ в концентрации 3,1–10,0 мг/л наблюдалось до 51-летнего возраста. В последующие возрастные периоды частота выявления СРБ данного уровня снижалась и у обследуемых в возрасте более 61 года определялась в 1,5 раза реже относительно лиц в возрасте 41–50 лет. В то же время с возрастом увеличивалась доля лиц с уровнем СРБ выше 10,0 мг/л. Если в 1-й группе данная концентрация СРБ в сыворотке крови отсутствовала, а во 2-й, 3-й и 4-й группах выявлялась соответственно у 9,4%, 26,6%, 30,1% обследуемых, то в группах старше 50 лет процент выявления данной концентрации белка в сыворотке крови существенно увеличивался, превышая на 22–35% данную величину в 3-й и 4-й группах.

В таблице 4 представлены примеры индивидуальных колебаний уровней СРБ в возрасте от 17 до 21 года. Как следует из представленных в таблице 4 результатов, индивидуальные колебания уровней СРБ наблюдались в пределах базового уровня: от 0,2 до 10,1 мг/л. Из них у 35,7% уровень СРБ колебался в пределах от 0,2 до 1,1 мг/л, у 21,4% обследованных он изменялся в пределах от 0,2 до 3,1 мг/л, у 42,9% – в пределах от 0,2 до 10,1 мг/л и только у двух лиц из 28 были выявлены разовые отклонения содержания СРБ свыше 10,0 мг/л: 13,8 и 15,0 мг/л.

Таким образом, полученные результаты показали, что более чем у 80,0% практически здоровых лиц СРБ в сыворотке крови колебался в пределах «базового» уровня – 0,2–10,0 мг/л. При этом у взрослых лиц в возрасте до 31 года (данная категория лиц обычно выбирается при определении референтных значений биохимических показателей) колебания уровня СРБ были выявлены в этих пределах в 95% случаев. Полученные нами результаты дают возможность предположить, что данная концентрация СРБ в сыворотке крови является физиологической, а базовый уровень СРБ это его референтные величины, наблюдаемые у здоровых людей. Данное положение подтверждают и наблюдения за индивидуальными колебаниями концентрации данного белка в динамике наблюдения.

Полученные результаты позволили нам высказать некоторые положения относительно принятых многими исследователями и клиницистами «базового или субклинического» уровней СРБ и значимости градации СРБ от 0 до 10 мг/л для оценки риска развития кардиоваскулярной

ТАБЛИЦА 1.

Уровень СРБ у лиц разных возрастных групп, мг/л

Возрастная группа	Возраст обследованных, гг.	Уровень СРБ, мг/л	p – достоверность каждой группы относительно последующей
1-я (n=87)	19,2±2,7	1,29±1,06	0
2-я (n=94)	26,2±3,8	4,79±5,96	0,003
3-я (n=94)	35,3±1,8	8,09±4,96	0,02
4-я (n=71)	45,3±2,5	13,54±12,11	0,16
5-я (n=36)	55,4±3,2	19,40±17,59	0,5
6-я (n=13)	63,4±1,5	15,8±13,1	-

ТАБЛИЦА 2.

Базовый уровень СРБ у лиц разных возрастных групп, мг/л

Возрастная группа	Возраст обследованных, гг.	Уровень СРБ, мг/л	p – достоверность каждой группы относительно последующей
1-я (n=87)	19,2±2,7	1,29±1,06	0
2-я (n=85)	26,2±3,8	2,91±0,91	0,003
3-я (n=75)	35,3±1,8	4,08±2,43	0,5
4-я (n=50)	45,3±2,5	4,45±1,69	0,001
5-я (n=17)	55,4±3,2	6,65±2,3	0,9
6-я (n=5)	63,4±1,5	6,60±2,3	-

ТАБЛИЦА 3.

Частота выявления лиц с различными уровнями СРБ в разных возрастных группах, %

Уровень СРБ, мг/л	Возрастные группы обследованных лиц, года					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я
	17–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61 и старше
0,2–1,0	58,9	10,7	5,6	0	0	–
1,1–3,0	30,7	47,8	16,7	13,1	5,5	0
3,1–10	10,4	32,1	51,1	56,8	41,8	38,4
10,1 и выше	0	9,4	26,6	30,1	52,7	61,6

ТАБЛИЦА 4.

Показатели индивидуальных колебаний СРБ в сыворотке крови обследованных в возрасте 17–20 лет, мг/л

№№ обследованных	Дата обследования											
	06.09.2011	29.09.2011	27.10.2011	12.12.2011	16.01.2012	30.01.2012	16.02.2012	06.03.2012	27.09.2012	18.10.2012	28.01.2013	05.03.2013
	Концентрация СРБ мг/л											
23	0,2	0,5	0,7	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7	0,6	0,6	0,7	0,7
24	1	0,7	1,5	1	1	1	0,7	1	1	0,7	0,7	1
5	1,7	0,5	1,3	0,7	0,7	0,6	2,8	0,7	0,3	0,2	1,5	1,5
17	0,2	0,2	0,7	3	1	0,7	0,3	0,4	2,8	0,2	0,3	0,9
8	1,1	2,6	0,4	0,3	1	1	0,4	0,4	0,2	0,3	6	0,6
2	1,7	1,9	0,8	2,5	0,6	2,9	10	10	3,2	0,6	2,8	1,5
1	8,9	2,1	1,3	0,4	0,7	1	0,8	7,2	0,3	9,8	1	1,8
19	0,6	2,2	0,7	7,9	0,7	0,7	0,5	0,2	2,8	0,6	0,8	10

патологии. Если основываться на общепринятых ранее положениях о базовом уровне СРБ, то основная масса обследованных нами работающих имела этот уровень, свидетельствующий о наличии в организме системного вялотекущего воспалительного процесса. Данное толкование вызывает некоторые сомнения относительно неблагоприятного состояния здоровья обследованных лиц, поскольку все обследованные нами лица были практически здоровы.

Сомнения в состоянии здоровья вызывали лица с высоким содержанием СРБ, хотя большинство из них не предъявляли каких-либо жалоб на состояние здоровья. Как правило, это были работающие старше 50 лет. Вероятно, повышенный уровень данного белка обусловлен наличием различных хронических заболеваний в данном возрасте, приемом алкоголя, курением, о которых работающие при периодических медицинских осмотрах часто умалчивают.

Несмотря на большое количество исследований, касающихся изменений СРБ при различных патологических процессах, четкие границы референтных величин этого показателя не определены, а понятия «базового» или «субклинического уровня» сохраняются до сих пор. На наш взгляд, о повышении СРБ до базового уровня можно говорить в том случае, если СРБ полностью отсутствует в сыворотке крови. Однако ни у одного обследуемого мы не выявили отсутствие в сыворотке С-реактивного белка. Поскольку СРБ синтезируется множеством клеток – гепатоцитами, клетками соединительной ткани, гладкомышечными клетками, эндотелиальными клетками, макрофагами, и принимает участие в рецепторном взаимодействии, то трудно представить факт отсутствия СРБ в сыворотке крови здорового человека. В связи с чем говорить о повышении СРБ до базового уровня некорректно. Мы полностью согласны с мнением В.Н. Титова, что причиной повышения базового уровня С-реактивного белка является накопление в организме так называемых утративших свою функцию эндогенных молекул, которые становятся «биологическим мусором» и подлежат удалению, и данный процесс в организме происходит постоянно и с возрастом усиливается [13]. Если учесть, что нарушенная экология, несоблюдение гигиены труда и питания работающих, стрессы приводят к постоянному присутствию флогенов в организме, то и СРБ в концентрации от 0,2 до 10,1 мг/л также постоянно присутствует в сыворотке крови и становится его физиологическим уровнем, и именно на этом уровне СРБ как белок-вектор осуществляет свои функции. Увеличение физиологического уровня СРБ с возрастом обусловлено усилением процессов накопления в межклеточной среде молекул большой молекулярной массы, которые в последующем могут привести к воспалению.

В связи с вышеизложенным возникает вопрос о прогностической роли СРБ. Может ли неспецифический биохимический маркер, реагирующий на очень многие разнообразные нарушения в организме, стать специфическим показателем риска развития сердечно-сосудистой патологии? Наверное, нет. Если принять во внимание уровни СРБ и кардиориски у практически здоровых людей согласно общепринятым представлениям, то по данным проведен-

ного нами анализа можно считать, что почти половина молодых людей до 21 года и около 83,0% до 31 года находятся в состоянии вялотекущего воспалительного процесса и имеют на ближайшие 5–7 лет средний и высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии. Если учесть индивидуальные колебания уровня СРБ, то по полученным данным одному и тому же человеку можно поставить степень риска от минимальной до высокой в зависимости от периода обследования. Уменьшение с возрастом доли лиц с базовым уровнем СРБ и увеличение с уровнем СРБ более 10,0 мг/л свидетельствует, по-видимому, о том, что СРБ является индикатором имеющегося воспалительного процесса не менее предиктором сердечно-сосудистой или иной патологии. Возникает вопрос, как оценить прогностическую значимость СРБ у людей более старшего возраста, которые помимо сердечно-сосудистой патологии имеют другие хронические заболевания или нарушения здорового образа жизни?

На наш взгляд, при осуществлении лабораторной диагностики следует отказаться от термина «базовый» или «субклинический уровень» СРБ и заменить его термином «референтные величины». Для подтверждения его роли как предиктора сердечно-сосудистой патологии и прогноза других заболеваний требуется проведение дальнейших углубленных генетических исследований и изучение структуры и функции данного белка. Только в комплексе с другими биохимическими показателями и клиническими наблюдениями СРБ может выполнять эту роль. Вероятно, не стоит переоценивать значение этого белка и считать его «золотым маркером», «многозначительным и незаменимым».

ЛИТЕРАТУРА

1. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М. 2009. 800 с.
2. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki*. M. 2009. 800 s.
3. Paimany B. Clinical application of high-sensitivity C-reactive protein. *Cardi ol. Rev.* 2002. № 19 (2). P. 19–22.
4. Сумароков А.Б., Масенко В.П. С-реактивный белок при патологии сердечно-сосудистой системы. М. 2006.
5. Sumarov A.B., Masenko V.P. *C-reaktivniy belok pri patologii serdечно-сосудистой системы*. M. 2006.
6. Игитова М.Б., Сердюк Г.В., Момот А.П., Воробьева Е.Н. Клинико-диагностическое значение С-реактивного белка как маркера системного воспалительного ответа при беременности (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009. № 6. С. 3–8.
7. Igitova M.B., Serdyuk G.V., Momot A.P., Vorob'eva E.N. *Kliniko-diagnosticheskoe znachenie C-reaktivnogo belka kak markera sistemnogo vospalitel'nogo otveta pri beremennosti (obzor literatury)*. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009. № 6. С. 3–8.
8. Elovainio M., Keltikangas-Jarvinen L., Pulkki-Raback L. et al. Depressive symptoms and C-reactive protein: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Psychol. Med.* 2006. Apr. 20. P. 1–9.
9. Suk H.J., Ridker P.M., Cook N.R. et al. Relation of polymorphism within the C-reactive protein gene and plasma CRP levels. *Atherosclerosis*. 2005. № 178 (1). P. 139–145.
10. Szalai A.J., Wu J., Lange E.M. et al. Single-nucleotide polymorphisms in the C-reactive protein (CRP) gene promoter that affect transcription factor binding, alter transcriptional activity, and associate with differences in baseline serum CRP level. *J. Mol. Med.* 2005. № 83 (6). P. 440–447.
11. Титов В.Н. С-реактивный белок – влияние гормонов, физической активности, жирных кислот пищи, роль в атеротромбозе артерий и диагностическое значение. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008. № 7. С. 3–15.

Titov V.N. C-реактивный белок – влияние гормонов, физической активности, жирных кислот, роли в атеротромбозе артерий и диагностическое значение. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008. № 7. С. 3-15.

9. Kovacs A., Green F., Hansson L.O. et al. A novel common single nucleotide polymorphism in the promoter region of the C-reactive protein gene associated with the plasma concentration of C-reactive protein. *Atherosclerosis*. 2005. № 178 (1). P. 193-198.

10. Rifai N., Ridker P.M. Proposed cardiovascular risk assessment algorithm using high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *ClinChem* 2001. № 47. P. 28-30.

11. Alley D.E., Seeman T.E., Ki Kim J. Et al. Socioeconomic status and C-reactive protein levels in the US population: NHANES IV. *BrainBehav. Immun.* 2005. Dec. 1.

12. Вельков В.В. C-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. М. 2010. 78 с.

Vel'kov V.V. C-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый в лабораторной диагностике острых воспалительных процессов и оценке рисков сосудистых патологий. М. 2010. 78 с.

13. Титов В.Н. C-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008. № 2. С. 3-14.

Titov V.N. C-реактивный белок – тест нарушения «чистоты» межклеточной среды организма при накоплении «биологического мусора» большой молекулярной массы. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008. № 2. С. 3-14.

14. Вельков В.В. C-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино. www.laboratornaya-diagnostika.ru/save-biohimija/s-reaktivnyc-belok.pdf (электронная версия).

Vel'kov V.V. C-реактивный белок – «золотой маркер», многозначительный и незаменимый ЗАО «ДИАКОН», г. Пушкино. www.laboratornaya-diagnostika.ru/save-biohimija/s-reaktivnyc-belok.pdf. (электронная версия).

15. C-реактивный белок. www.doctorspb.ru (электронная версия).
C-реактивный белок. www.doctorspb.ru (электронная версия).



УДК: 612.015

АНОМАЛИЯ ПЕЛЬГЕРА-ХЬЮЭТА

О.Ю. Кострова, Н.Ю. Тимофеева, Г.Ю. Стручко, И.С. Стоменская,
ФГОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Кострова Ольга Юрьевна – e-mail: evkbiz@yandex.ru

В статье представлен краткий обзор и клинический случай аномалии Пельгера-Хьюэта. Аномалия Пельгера-Хьюэта – наследственное или приобретенное нарушение сегментации ядер лейкоцитов. Она выявляется при тщательной микроскопии мазка крови и чаще всего не имеет клинических проявлений. На основании данных лабораторных анализов пожилому пациенту был выставлен диагноз – преходящая аномалия лейкоцитов на фоне криза гипертонической болезни.

Ключевые слова: лабораторная диагностика, общий анализ крови, аномалия Пельгера-Хьюэта, нейтрофилы, лейкоциты.

The article provides a brief overview of the clinical case and a clinical event of the Pelger-Hyuet anomaly. Pelger-Hyuet anomaly is an inherited or acquired disorders of nuclei segmentation of leukocytes. It is revealed by a careful microscopic examination of blood smear and it often has no clinical manifestations. Here we have described a clinical case when the elderly patient was diagnosed on the basis of laboratory data - transient anomaly of leucocytes on the background of a crisis of hypertension.

Key words: laboratory diagnostics, complete blood count, Pelger-Hyuet anomaly, neutrophils, white blood cells.

В последние десятилетия произошла заметная эволюция в лабораторных технологиях оценки общего анализа крови (ОАК). Несмотря на стремительное развитие медицины, этот анализ до сих пор не утратил свою диагностическую значимость. Этот анализ, с одной стороны, является простым, с другой стороны, очень информативным. В современных клинико-диагностических лабораториях подсчет лейкоцитов ведется с использованием гематологических анализаторов и/или визуально.

В настоящее время современное оснащение клинико-диагностических лабораторий различными гематологическими анализаторами позволяет проводить анализы без визуальной оценки лейкоцитарной формулы. В свою очередь, хочется отметить, что некоторые патологические состояния обнаруживаются только при тщательной микроскопии мазка крови. Так, например, при аномалии Пельгера-Хьюэта (АПХ), помимо увеличения количества нейтрофилов, наблюдается аномалия их ядер.

Аномалия Пельгера-Хьюэта – доброкачественное наследственное заболевание, при котором нарушена сегментация ядер гранулоцитов [1, 2, 3]. В 1928 году врачом Карлом Пельгером впервые были описаны изменения в ядрах нейтрофилов в мазках крови у больных с тяжелой диссеминированной формой туберкулеза. Спустя 10 лет, в 1932 году, соотечественник Карла Пельгера врач-педиатр Г. Хьюэт обнаружил подобные изменения в крови и у здоровых людей, и у пациентов с тяжелыми инфекциями. Он же и установил «семейный» характер данного состояния. Пельгеровская аномалия лейкоцитов не является редким феноменом. По данным литературы частота ее среди населения составляет 1 на 1000–1500 человек [4]. Основными признаками АПХ являются: гипосегментация ядер гранулоцитов (круглые, овальные или двудольчатые ядра) (рис.); грубоглыбчатая пикнотичная структура хроматина в нейтрофилах, эозинофилах, базофилах, моноцитах и лимфоцитах; нормальное созревание цитоплазмы; одинаковые изменения в большинстве клеток [1, 4, 5].

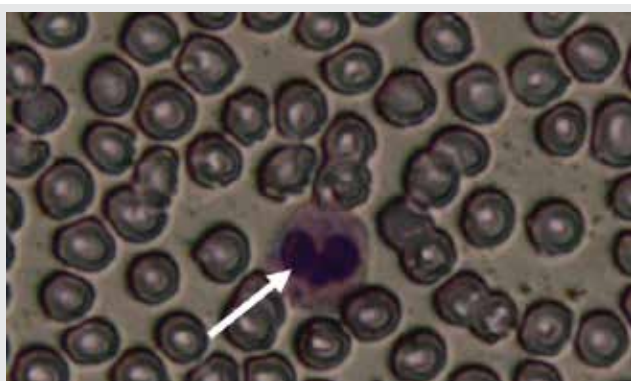


РИС.
Кровь. Гипосегментация ядер нейтрофилов.
Окраска гематоксилином и эозином.
Микроскоп «МИКРОМЕД 3 ЛЮМ». Увеличение $\times 100$.

Ядра пельгеровских нейтрофилов выглядят короткими, сжатыми, с пикнотическим, грубопятнистым хроматином. Типично наличие так называемых постнуклеарных хроматиновых обломков, окруженных более светлой зоной. Различают истинную и приобретенную (псевдопельгеровская аномалия) формы АПХ.

Считается, что истинная АПХ носит семейно-наследственный характер, поэтому механизм её развития связывают с генетическим дефектом рецептора ядерной мембраны (LBR) на хромосоме 1q41-43. Белок LBR отвечает за распределение гетерохроматина по периферии ядерной мембраны и поддержание формы ядра, участвуя тем самым в динамической организации архитектуры ядра. Было показано, что нарушение сегментации нейтрофилов наблюдалось в тех случаях, когда количество белка LBR составляло примерно половину от нормального содержания (у гетерозигот) и полностью отсутствовало при гомозиготной мутации гена. Изменения, связанные с истинной АПХ, присутствуют в лейкоцитах всех ростков. Однако в нейтрофилах эти изменения наиболее заметны и имеют ряд признаков, позволяющих уверенно предположить наличие у пациента АПХ [1].

Приобретенные же формы возникают при тяжелых инфекциях (малярия, грипп, системная красная волчанка, туберкулез, микоплазменная пневмония) и ряде гематологических заболеваний (острый и хронический миелолейкоз, эритремия, миелодиспластический синдром), поэтому относительно ее развития существует несколько гипотез. Согласно одной из них предполагается клональная пролиферация лейкоцитов с приобретенной мутацией гена LBR, что связано с неоплазиями. Другая теория базируется на изучении псевдопельгеровских клеток с помощью электронной микроскопии. Исследования продемонстрировали, что в 98% случаев в клетках были обнаружены признаки апоптоза, а не нарушения созревания.

Известно, что при АПХ не выявлено практически никаких изменений функциональных свойств нейтрофилов [5]. Их продолжительность жизни и функции не отличаются от нормальных нейтрофилов. При этом отмечено, что увеличение числа нейтрофилов не влияет на состояние здоровья человека.

Во избежание ошибочной трактовки изменений нейтрофилов необходимо оценивать морфологию нейтрофилов в мазках из свежего образца, то есть не позднее 3 часов после сбора. Важно соблюдать временной интервал, приготовление, фиксацию и окраску мазка.

Приведем небольшой клинический пример. Больной 76 лет поступил в кардиологическое отделение с жалобами на одышку при ходьбе, на повышение артериального давления до максимальных цифр 200/120. Из анамнеза известно, что с 2011 года у пациента выявлена переходящая аномалия Пельгера, что подтверждает проведенный при поступлении ОАК. В ОАК выявлено: эритроциты – $5,22 \times 10^{12}/л$, гемоглобин – 168 г/л, тромбоциты – $183 \times 10^9/л$, лейкоциты – $6,2 \times 10^9/л$, п/я-12%, с/я-42%, л-37%, м-7%, СОЭ-15 мм/ч, встречаются пельгероподобные нейтрофилы. Больной не помнит, чтобы у близких родственников обнаруживались подобные изменения. При объективном обследовании не выявлено каких-либо патологических нарушений в организме. После проведенного лечения пациент жалоб не предъявляет, при выписке врач лабораторной диагностики не отмечает пельгеризацию ядер нейтрофилов. Вероятнее всего у данного пациента наблюдается приобретенная форма аномалии Пельгера-Хьюэта на фоне криза гипертонической болезни.

Картина крови у пациентов с АПХ схожа с так называемым нейтрофильным сдвигом влево. Необходимо помнить о данной патологии не только врачам лабораторной диагностики, но и врачам-клиницистам во избежание ошибочных интерпретаций результатов анализа и следующего за этим необоснованного лечения пациентов. Хотя согласно данным литературы псевдопельгеризация нейтрофилов рассматривается гематологами как наиболее ранний предиктор миелодиспластических состояний и значимый маркер неблагоприятного прогноза [1].



ЛИТЕРАТУРА

1. Яковец А.А. Пельгеровская аномалия: определение, дифференциальная диагностика, клиническое значение. Лабораторная диагностика. 2013. № 13-14. Липень. С. 50.
Yakovec A.A. Pel'gerovskaya anomaliya: opredelenie, differencial'naya diagnostika, klinicheskoe znachenie. Laboratorna diagnostika. 2013. № 13-14. Lipen'. S. 50.
2. Cunningham J.M., Patnaik M.M., Hammerschmidt D.E., Vercellotti G.M. Historical perspective and clinical implications of the Pelger-Huet cell. Am J Hematol. 2009. № 84 (2). P. 116-119.
3. Sun M., Yang S., Jiang J., Wang Q. Detection of Pelger-Huet anomaly based on augmented fast marching method and speeded up robust features. Biomed Mater Eng. 2005. № 26. P. 1241-1248.
4. Галькевич Н.В., Довнар-Запольская О.Н., Селях Е.В. Аномалия лейкоцитов Пельгера как «маска» в диагностике инфекционных заболеваний. Медицинский журнал. 2014. № 3 (49). С. 109-112.
Gal'kevich N.V., Dovnar-Zapol'skaya O.N., Selyakh E.V. Anomaliya leykocitov Pel'gera kak «maska» v diagnostike infektsionnykh zabolevaniy. Meditsinskiy zhurnal. 2014. № 3 (49). S. 109-112.
5. Медведева Е.Б., Черныш Н.Ю., Большакова Г.Д., Берестовская В.С. Аномалия Пельгера-Хьюэта в эпоху автоматизированного гематологического анализа. Поликлиника. 2014. № 1-3. С. 30-32.
Medvedeva E.B., Chernysh N.Yu., Bol'shakova G.D., Berestovskaya V.S. Anomaliya Pel'gera-Khyu'eta v epokhu avtomatizirovannogo gematologicheskogo analiza. Poliklinika. 2014. № 1-3. S. 30-32.

УДК: 612.115.615.382/39

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕЗУС-СОВМЕСТИМОЙ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

А.З. Шауцкова, И.Х. Борукаева,

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», г. Нальчик

Шауцкова Лаура Залим-Гериевна – e-mail: Shaucukova@mail.ru

В статье обсуждаются трансфузионные свойства системы группы крови резус. Раскрываются ключевые причины резус-несовместимости донора и реципиента. Приводятся основные факторы, вызывающие резус-сенситизацию. В связи с этим дается подробная характеристика генов системы резус и биохимической структуры резус-антигенов. Основное внимание уделяется обсуждению корректности терминов, определяющих резус-принадлежность. Авторы аргументируют возможность (или необходимость) отказа от терминов «резус-положительная» и «резус-отрицательная» кровь и инициируют обсуждение этого вопроса.

Ключевые слова: аллоиммунизация, резус-фенотип, резус-отрицательная и резус-положительная кровь.

In this article the authors discuss transfusion characteristics of RH blood group system. They reveal the key causes of RH incompatibility between donor and recipient. The main factors causing RH-sensibilization are introduced. In this regard, authors provide a detailed description of Rhesus genes and biochemical structure of RH antigens. The main focus is on the discussion of accuracy of the terms that define rhesus belonging. The authors argue the possibility (or necessity) of moving off the terms «RH-positive» and «RH-negative» and initiate the discussion.

Key words: alloimmunization, RH phenotype, RH-negative and RH-positive blood.

Система группы крови резус, являющаяся самой иммуногенной и полиморфной из тридцати известных на сегодняшний день систем групп крови, представлена несколькими десятками антигенов, многие из которых возникли вследствие генных мутаций. Наиболее клинически значимые антигены системы резус по номенклатуре Фишера-Рейса обозначаются литерами D, C, c, E, e, C^w. Резус-антигены D, C, c, E и e кодируются двумя тесно связанными генами – геном RHD и геном RHCE, расположенными на коротком плече 1-й хромосомы. Ген RHCE имеет аллели RHce, RHCE и RHcE [1]. Антиген C^w возник в результате мутации гена RHCE и назван именем человека, в крови которого впервые была обнаружена эта модификация антигена C – Willis. Фенотип C^w характеризуется слабой экспрессией антигена C. Ген RHD парного аллеля не имеет. Отсутствие аллеля гена RHD, связанное чаще всего с делецией этого гена [2], принято обозначать прописной литерой d. Аллели локуса резус всегда наследуются вместе в различных комбинациях: DCE, Dce, DcE, Dce, dCE, dCe, dCE и dce [3]. Лица, у которых ген RHD присутствует на обеих гомологичных хромосомах или на одной из них, являются резус-положительными (D-положительными). Люди, у которых ген RHD отсутствует на обеих гомологичных хромосомах, считаются резус-отрицательными (D-отрицательными). Гены системы резус кодируют две белковые молекулы, встраивающиеся в мембрану эритроцитов, – белок RhD и белок RhCE [4]. Резус-протеины RhD и RhCE – это молекулы, 12 раз пересекающие мембрану эритроцитов в направлении от внутренней поверхности к наружной и затем вновь ко внутренней. Частью аминокислотной структуры наружных петель одного из этих белков –

белка RhD – является антиген D (рис. 1). Применение моноклональных антител, способных взаимодействовать с эпитопами лишь одного типа, позволило выявить в молекуле белка RhD эпитопы 36 различных типов. Белок RhCE, в отличие от белка RhD, формирует два резус-антигена – антиген C (или c) и антиген E (или e), наследуемые в блоке в разных комбинациях: CE, Ce, cE или ce.

Белки RhD и RhCE на 92% идентичны по структуре (аминокислотному составу и конформации) в связи с высокой гомологичностью кодирующих их генов RHD и RHCE, обусловленной, вероятно, генной дупликацией. Оба белка состоят из 416 аминокислот и отличаются лишь 35 аминокислотами. Полагают, что в мембране эритроцитов резус-положительных людей два ключевых резус-протеина RhD и RhCE образуют комплекс с двумя молекулами резус-ассоциированного гликопротеина – RhAG (рис. 2) у резус-отрицательных лиц резус-комплекс, возможно, содержит две Rhce субъединицы и две RhAG субъединицы [5].

В мембране одного эритроцита содержится от 10 до 30 тысяч молекул ключевых резус-антигенов. Семейство резус-протеинов составляют ключевые резус-белки эритроцитов – носители антигенов D, C (или c), E (или e) – и резус-ассоциированный гликопротеин RhAG. С резус-семейством ассоциированы десятки дополнительных (accessory) гликопротеинов. Столь значительное разнообразие антигенных белков системы резус связано с выпадением отдельных нуклеотидов, точечными нуклеотидными заменами в цепи ДНК, транслокацией, изменением экспрессии антигенов и пр. Антиген D серологически определяется моноклональными антителами анти-D или универсальным реагентом антирезус D – сывороткой

крови D-отрицательных лиц группы крови АВ (IV), сенсibilизированных к антигену D предыдущими беременностями и/или трансфузиями крови, а также искусственно иммунизированных доноров-добровольцев. В этой сыворотке содержатся поликлональные антитела анти-D. Резус-фенотип выявляется серологическим типированием эритроцитов по всем главным антигенам системы резус.

Резус-несовместимость при переливании эритроцитарных компонентов может быть вызвана иммунизацией реципиента отсутствующим в его эритроцитах резус-антигеном (антигенами) донора или введением эритроцитов аллоиммунизированному реципиенту. Аллоиммунизация – это появление в крови антител к эритроцитам, в мембране которых отсутствуют комплементарные этим антителам антигены. Образование комплекса антиген-антитело на поверхности эритроцитов резус-несовместимого донора активирует комплемент по классическому пути, в результате чего мембраноатакующий комплекс разрушает мембрану эритроцитов.

Аллоиммунизация может быть связана с беременностью у женщин, предшествующими переливаниями крови, аутоиммунными и опухолевыми процессами и многими другими факторами [6, 7]. Среди антигенов системы резус наиболее иммуногенным является антиген D. Это связывают с тем, что ген, кодирующий белок RhD, не имеет аллелей. Поступление эритроцитов, содержащих антиген D, резус-отрицательным реципиентам в значительном числе случаев инициирует гуморальный иммунный ответ.

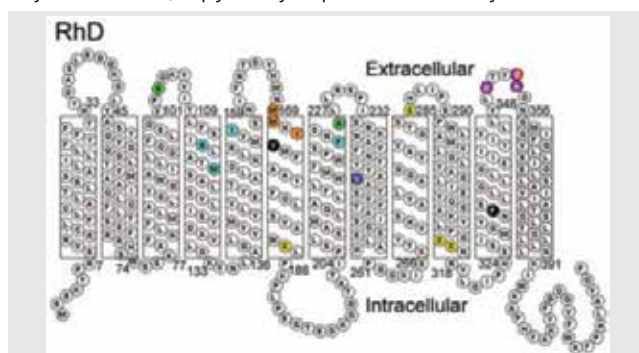


РИС. 1.
Структурная организация протеина RhD
(из Conroy M. et al., Haematol Br.J., 2005).

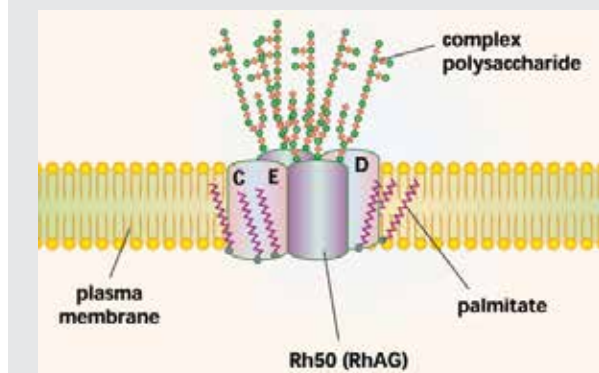


РИС. 2.
Модель резус-комплекса в мембране эритроцита
D-положительного лица (из Heitman J., Agre P.,
Nature Genetics, 2000).

Аллоиммунизация зависит также от дозы поступившего антигена, степени его иммуногенности и способа введения. Несмотря на высокую иммуногенность антигена D, в ряде случаев иммунная система может обнаруживать толерантность к этому антигену. Снижение экспрессии резус-антигена коррелирует с определенной локализацией аллелей в генах системы резус. Показано, что cis-положение аллелей C и D в генах RHD и RHCE ослабляет экспрессию гена D. Одна из существенных причин резус-сенсibilизации связана с тем, что при плановой трансфузии крови и компонентов крови всем взрослым реципиентам наряду с определением антигенов системы группы крови АВ0 производят серологическую идентификацию лишь одного резус-антигена – антигена D. Фенотипированию эритроцитов по всем трансфузионно значимым резус-антигенам подвергаются определенные категории реципиентов [8]. Важно отметить в этом контексте, что резус-сенсibilизация может быть вызвана не только антигеном D, но и любым другим ключевым антигеном системы резус – C, c, E и e, а также слабыми (D^{weak} , C^w) и частичными ($D^{partial}$) антигенами. Частичные антигены D характеризуются отсутствием одного или нескольких из известных разновидностей эпитопов антигена D. Например, при переливании эритроцитов, содержащих резус-антиген c, реципиентам, у которых этого антигена нет – это лица, гомозиготные по аллелю C (C/C), – в крови реципиентов продуцируются антитела анти-c. Эритроциты 20% людей не содержат антиген c, и среди этих лиц некоторое число уже сенсibilизировано по антигену с вследствие перенесенных ранее трансфузий или в связи с акушерским анамнезом [9]. Другой случай аллоиммунизации. Допустим, производится трансфузия резус-положительных эритроцитов донора резус-положительному реципиенту с неидентифицированным фенотипом $D^{partial}$. Детерминанты антигена D донора, отсутствующие в структуре $D^{partial}$ реципиента, запускают иммунную реакцию, направленную на разрушение и элиминацию эритроцитов донора. По данным С.И. Донскова более 15% больных, которым переливают эритроциты, подвергаются риску аллоиммунизации [10].

Известные сложности в выборе резус-совместимой крови возникают в связи с тем, что система резус формирует множество различных фенотипов эритроцитов. Поскольку антиген D наследуется по принципу полного доминирования, а аллели C и c так же, как и аллели E и e, кодоминантны, все генотипы системы резус дифференцируются фенотипически. Примерами резус-фенотипов являются: CcDee, ccDee, CCdEe, Ccdee, ccDee, CCDEE, ccdee. Для снижения риска несовместимости по системе резус при трансфузии эритроцитов необходим тщательный подбор пар донор-реципиент. Для реципиентов, гетерозиготных по антигенам C, c, E, e – фенотипы Cc и/или Ee, – совместимыми являются эритроциты и гетерозиготных, и гомозиготных доноров – фенотипы CC, Cc, cc и/или EE, Ee и ee соответственно. Если реципиент гомозиготный – фенотипы CC и/или EE, – совместимы только эритроциты гомозиготных доноров. Например, реципиенту с фенотипом CCDEe можно переливать эритроциты доноров с резус-фенотипами CCDEe, CCDee и CCDEE.

Генетические исследования последних лет выявили случаи обменов между генами RHD и RHCE. Мутантные гены кодировали гибридные резус-протеины, у которых имелись RhD-специфические области в молекуле Rhce-протеина и наоборот. Эритроциты, содержащие гибридные резус-протеины Rhce, могли взаимодействовать с некоторыми моноклональными антителами анти-D. Описан редкий резус-фенотип Cde (CCdEE), обнаруженный у беременной женщины [11]. Полагают, что этот фенотип встречается с частотой 1 на 5 млн. Расширение и углубление наших знаний об антигенах системы резус и их свойствах ставит перед трансфузиологами все более серьезные и сложные задачи в процессе выбора резус-совместимой крови.

Вместо заключения. Со времен пионерских работ Карла Ландштейнера и Александра Винера прошли многие десятилетия всесторонних и всеобъемлющих исследований системы группы крови резус. Научный материал, накопленный за эти годы, и анализ причин резус-несовместимости при переливании эритроцитов обуславливают, на наш взгляд, необходимость внесения некоторых изменений в ключевые термины, принятые в середине прошлого века. Эти понятия характеризуют содержание тех или иных резус-антигенов в мембране эритроцитов. Действительно, на основании какого критерия кровь определяется резус-положительной или резус-отрицательной? В соответствии с наличием или отсутствием антигена D в мембране эритроцитов. Однако, исходя из иммунологической сути гемотрансфузионных процедур, резус-положительными следует считать всех людей, трансфузия эритроцитов которых вызывает образование у реципиентов антител к резус-антигенам (редко или часто, не важно). Таковыми могут быть лица, в чьих эритроцитах имеются ключевые антигены системы резус, объединенные в любом фенотипе, поскольку каждый из этих антигенов при определенных условиях способен инициировать иммунную реакцию. Считаем некорректным и в научном, и в этическом отношении ссылки на высокую частоту резус-конфликтных осложнений, вызываемых антигеном D, и низкую, связанную с антигенами C, c, E, e, C^w и др. Высокая иммуногенность антигена D неоспорима, но существующий определенный уровень аллоиммунизации населения порождает серьезные сомнения в сохранении актуальности принятого деления людей (крови) по резус-принадлежности и в научности обсуждаемых терминов. Отметим, что среди обследованных аллоиммунизированных жителей Москвы 80% носителей антител к резус-антигенам являлись резус-отрицательными, а 20% – резус-положительными лицами. У резус-отрицательных большую часть антител составляли анти-D, анти-DC, анти-DE, у резус-положительных наиболее часто выявлялись антитела к антигенам E, c, C^w и C [12]. Вывод терминов «резус-положительная кровь» и «резус-отрицательная кровь» из профессиональной лексики трансфузиологов может сделать более однозначными и физиологичными инструкции по переливанию компонентов крови, что послужит снижению риска ошибок при гемотрансфузии. В связи с этим опишем лишь один случай. У лиц фенотипа D^{weak} (они составляют 1,5% среди резус-положительных) вследствие точечной мутации гена RHD

снижена экспрессия антигена D в мембране эритроцитов. Во избежание ошибочного отнесения лиц фенотипа D^{weak} к числу резус-отрицательных кровь всех резус-отрицательных доноров должна быть исследована специальными методами на наличие антигена D^{weak}. Доноры с антигеном D^{weak} определяются как резус-положительные, т. к. их эритроциты могут стимулировать образование антител анти-D у резус-отрицательных реципиентов. При переливании эритроцитов фенотипа D^{weak} резус-положительным реципиентам антитела анти-D не продуцируются. Синтез анти-D в противоположной ситуации – у реципиентов D^{weak} при переливании им резус-положительных эритроцитов – ранее считался маловероятным. Однако в последние годы появляются сведения о случаях иммунизации D^{weak} реципиентов резус-положительными эритроцитами [13]. В связи с этим реципиентов с антигеном D^{weak} в трансфузионных процедурах рекомендуют вести как резус-отрицательных. При определении резус-принадлежности лаборатории выдают лицам фенотипа D^{weak} комментарий: «Выявлен слабый резус-антиген (D^{weak}), рекомендуется при необходимости переливать резус-отрицательную кровь». Не слишком ли противоречиво?

Говорят, о терминах не спорят. Убеждены, что система группы крови резус заслуживает того, чтобы обсудить корректность важнейших специальных выражений, определяющих ее гемотрансфузионные свойства. Ведь термин призван точно обозначить понятие и его соотношение с другими понятиями в пределах специальной сферы. Полагаем, что классификационные маркеры резус-принадлежности утратили трансфузионный смысл, когда были открыты и клонированы гены локуса RH – ген RHD и ген RHCE. Возможно, людям с резус-фенотипом CcdEE целесообразней носить на рукаве не RH⁺, а понятное всем, кому следует понимать, CcdEE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cherif-Zahar B., Mattei M., Le Van Kim C. et al. Organization of the gene encoding the human blood group Rh CcEe antigens and characterization of the promoter region. *Genomics*. 1994. Vol. 19. Iss. 1. P. 68-74.
2. Race R.R., Ruth Sanger, Selwyn J.G. A possible deletion in a human Rh chromosome: a serological and genetical study. *British Journal of Experimental Pathology*. 1951. № 32 (2). P. 124-135.
3. Haer-Wigman L., Veldhuisen B., Jonkers R. et al. RHD and RHCE variant and zygosity genotyping via multiplex ligation-dependent probe amplification. *Transfusion*. 2013. № 53 (7). P. 1559-1574.
4. Avent N.D., Liu W., Warner K.M. Immunochemical analysis of the human erythrocyte Rh polypeptide. *Journal of Biological Chemistry*. 1996. № 271. P. 14233-14239.
5. Westhoff C.M. The Structure and Function of the Rh Antigen Complex. *Seminars in Hematology*. 2007. Vol. 44 (1). P. 42-50.
6. Бутина Е.В. Значение иммунологических факторов в развитии осложнений при трансфузиях компонентов крови у гематологических больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2001. С. 27.
Butina E.V. Znachenie immunologicheskikh faktorov v razvitií oslozhneniy pri transfuziyakh komponentov krovi u gematologicheskikh bol'nykh: Avtoref. dic. ... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2001. S. 27.
7. Bauer M.P., Wiersum-Osselton J., Schipperus M. et al. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion*. 2007. № 47. P. 2066-2071.
8. Приказ министра здравоохранения от 02 апреля 2013 г. № 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».

Prikaz ministra zdravookhraneniya ot 02 aprelya 2013 g. № 183n «Ob utverzhdenii pravil klinicheskogo ispol'zovaniya donorskoy krvi i (ili) ee komponentov».

9. Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов – глобальный популяционный процесс. Проблемы гематологии и переливания крови. 2001. № 3. С. 33-39.

Donskov S.I., Lipatova I.S. Alloimmunizaciya antigenami eritrocitov – global'niy populyacionniy process. Problemy gematologii i perelivaniya krvi. 2001. № 3. S. 33-39.

10. Донсков С.И., Дубинкин И.В., Каландаров Р.С. и др. Гемотрансфузионная терапия с учетом 10 трансфузионно опасных антигенов эритроцитов. Гематология и трансфузиология. 2012. № 57 (53). С. 108.

Donskov S.I., Dubinkin I.V., Kalandarov R.S. i dr. Gemotransfuzionnaya terapiya s uchetom 10 transfuzionno opasnykh antigenov eritrocitov. Gematologiya i transfuziologiya. 2012. № 57 (53). S. 108.

11. Дубинкин И.В., Донсков С.И., Каландаров Р.С. Редкий фенотип системы резус – CdE (CCddee). Вестник службы крови России. 2013. № 1. С. 5-8.

Dubinkin I.V., Donskov S.I., Kalandarov R.S. Redkiy fenotip sistemy Rezus - CdE (CCddee). Vestnik sluzhby krvi Rossii. 2013. № 1. S. 5-8.

12. Донсков С.И., Башлай А.Г., Кравчук О.А., Моргулис Н.Б. и др. Анализ сенсибилизации жителей Москвы к групповым антигенам эритроцитов за 2002 г. Проблемы гематологии и переливания крови. 2003. № 2. С. 38-39.

Donskov S.I., Bashlay A.G., Kravchuk O.A., Morgulis N.B. i dr. Analiz sensibilizacii zhiteley Moskvy k gruppovym antigenam eritrocitov za 2002 g. Problemy gematologii i perelivaniya krvi. 2003. № 2. S. 38-39.

13. Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? Transfusion. 2005. Vol. 45. Iss. 10. P. 1547-1551.



УДК: 616-006-07:615.37

ИММУНОДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ

Л.А. Ягудина, А.А. Новожилова,

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Ягудина Лейла Асхатовна – e-mail: yagudinaleila@mail.ru

В обзорной статье представлены данные об иммунодиагностике опухолей с использованием онкомаркеров с целью оценки эффективности лечения, выявления резидуальных и рецидивных опухолей, диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Важное место в диагностике опухолей занимает определение повышения в сыворотке крови онкомаркеров, синтез которых обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки. Повышение онкомаркеров в сыворотке крови ассоциировано с развитием опухолевого процесса различного генеза. Основными методами определения уровня онкомаркеров в периферической крови или других биологических жидкостях организма являются иммуноферментный и иммуно-хемилюминесцентный анализы.

Ключевые слова: онкомаркеры, опухоль, диагностическая значимость.

This review article represents the information about immunodiagnostics of tumor using oncomarker aimed to assess the efficiency of therapy, to reveal residual and recurrent tumors, to diagnose and to predict neoplastic process. The important place in diagnostics of tumor process takes the determination of increase in blood oncomarkers, synthesis of which is caused by features of cancer cell metabolism. Increase in serum oncomarkers is associated with development of tumor process of different genesis. The main method of determination of oncomarker levels in peripheral blood or other biological fluids of organism are ELISA and immuno-chemiluminescent analysis.

Key words: oncomarkers; tumor; neoplastic; value of diagnostics.

По прогнозам специалистов к 2020 году ежегодно будет регистрироваться 16 миллионов новых случаев онкологических заболеваний. В России ежегодно регистрируется более 500 000 впервые установленных онкологических заболеваний [1, 2]. Важное место в диагностике опухолевого процесса занимает определение повышения в сыворотке крови онкомаркеров, синтез которых обусловлен особенностями метаболизма раковой клетки. Основными методами определения уровня онкомаркеров в периферической крови или других биологических жидкостях организма являются иммуноферментный и иммуно-хемилюминесцентный [3, 4].

Опухолевые маркеры – это протеины, продуцируемые опухолевой клеткой, присутствие и изменение concentra-

ции которых в периферической крови или других биологических жидкостях организма коррелирует с наличием и ростом опухоли.

Основные требования, предъявляемые к опухолевым маркерам: надежность и воспроизводимость исследования; высокая специфичность и чувствительность; прогностическая значимость; корреляция с массой опухоли; низкая себестоимость исследования.

Концентрация опухолевого маркера зависит от факторов in vivo: массы опухоли; распространенности опухоли; степени синтеза, высвобождения и катаболизма опухолевого маркера; функционального состояния печени и почек; приема лекарственных препаратов; вредных привычек больного.

Показания к определению опухолевого маркера:

- а)** мониторинг течения заболевания;
- б)** проверка эффективности лечения;
- в)** идентификация резидуальных и рецидивных опухолей;
- г)** раннее обнаружение опухоли;
- д)** прогнозирование опухолевого процесса.

При исследовании онкомаркёров большое значение имеет допускаемая верхняя граница концентрации опухолевого маркёра у здоровых людей и у пациентов с доброкачественными опухолями и воспалительными заболеваниями [5, 6].

Раково-эмбриональный антиген (РЭА) – гликопротеин, формируемый при эмбриональном развитии в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Референтное значение в сыворотке 0–5 нг/мл; у страдающих алкоголизмом – 7–10 нг/мл; у курящих – 5–10 нг/мл. Повышение в сыворотке крови наблюдается при раке поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, щитовидной железы, органов женской репродуктивной системы, молочной железы. Также умеренное повышение обнаружено при доброкачественных заболеваниях кишечника, поджелудочной железы, печени и легких.

Показания к исследованию РЭА: мониторинг течения и эффективности лечения опухолей ЖКТ, легких, молочной железы; прогнозирование заболевания [7, 8].

Альфа-фетопропротеин (АФП) – гликопротеин, вырабатываемый желточным мешком эмбриона. Референтное значение в сыворотке: взрослые – до 10 МЕ/мл; у женщин во II–III триместре беременности – 28–120 МЕ/мл; новорожденные в первые сутки жизни – до 100 МЕ/мл. Повышается при беременности с пиком на 32–36-й неделе, при циррозе печени, хроническом гепатите. Имеет высокую диагностическую чувствительность при гепатоцеллюлярной карциноме. Повышается при тератокарциноме, содержащей элементы желточного мешка.

Показания к исследованию АФП: диагностика первичной гепатоцеллюлярной карциномы; скрининг рака печени у пациентов с циррозом печени и хроническим гепатитом 1 раз в 6 месяцев («Методическое письмо. Противовирусная терапия хронических вирусных гепатитов В и С у ВИЧ-инфицированных пациентов», утвержденное Минздравсоцразвития РФ 20.01.2006 г. № 163-РХ); мониторинг лечения первичного рака печени (при успешном лечении нормализация в течение 1 месяца); раннее выявление рецидивов рака печени; пренатальная диагностика поражений нервной трубки плода и при болезни Дауна.

Уровень АФП при некоторых патологиях (в МЕ/мл):

- гепатоцеллюлярная карцинома > 800,
- гепатобластома (дети) > 400,
- тератобластома семенников > 500,
- дисгерминома яичников > 1000,
- метастазы в печень > 10,
- гепатиты В и С > 10–50,
- острые отравления до 100 [6, 9].

Раковый антиген СА 19-9 – гликопротеин, обнаруживаемый в фетальном эпителии поджелудочной железы, желудка, печени, тонкой и толстой кишки, лёгких.

Дискриминационная константа – 40 ЕД/мл для клинически здоровых лиц и 120 ЕД/мл для пациентов с хроническим панкреатитом.

Уровень маркера повышается при раке поджелудочной железы, желудка, толстого кишечника, желчных путей, гепатоцеллюлярной карциноме. Также увеличение уровня обнаруживается при хроническом панкреатите и других доброкачественных заболеваниях ЖКТ.

Показания к исследованию СА 19-9: мониторинг у больных раком поджелудочной железы после хирургического удаления опухоли. В некоторых случаях дифференциальная диагностика воспалительных, доброкачественных заболеваний ЖКТ (увеличение до 100–120 МЕ/мл) и раковых опухолей. В комплексе с другими маркерами – диагностика рака желудка, карциномы поджелудочной железы, колоректальной карциномы [10].

Раковый антиген СА 72-4 – гликопротеин, экспрессируется во многих тканях плода и практически не обнаруживается в тканях взрослого человека. Референтные величины в сыворотке крови – 0–4,6 МЕ/мл. Уровень повышается при карциноме толстой кишки, карциноме желудка и немелкоклеточном раке легкого. Возможно увеличение при лейкозах, лимфомах, саркомах, мезотелиоме и меланоме.

Показания к исследованию СА 72-4: мониторинг и оценка терапевтического ответа карциномы желудка; в комплексе с другими маркерами – диагностика рака желудка (5).

Нейронспецифическая енолаза (NSE) – внутриклеточный фермент центральной нервной системы (ЦНС), дискриминационная константа – 12,5 нг/мл для клинически здоровых лиц и 25 нг/мл для пациентов с доброкачественными заболеваниями легких. Дает информацию о степени выраженности повреждений нейронов и нарушениях целостности гематоэнцефалического барьера. Характеризует степень ишемического повреждения мозга. Определяется в спинномозговой жидкости и крови.

Показания к исследованию NSE: диагностика и мониторинг мелкоклеточного рака легкого, нейробластомы (чувствительность 85%); менее выражено повышение при опухолях нейроэндокринного происхождения, карциноме островковых клеток поджелудочной железы, медуллярной карциноме щитовидной железы. Также может повышаться при эпилепсии, субарахноидальных кровоизлияниях, доброкачественных заболеваниях легких, при лучевой терапии. Неспецифически повышается при гемолизе, т. е. содержится в эритроцитах и тромбоцитах [6].

Suфра 21-1 – фрагмент цитокератина 19 из семейства структурных белков эпителиальных клеток, в сыворотке крови дискриминационная константа 2–2,5 нг/мл. В злокачественных клетках экспрессия цитокератинов повышается и их растворимые фрагменты поступают в биологические жидкости. Suфра 21-1 ассоциирован в основном с плоскоклеточными опухолями, наиболее характерен для немелкоклеточной карциномы легкого [8].

Показания к исследованию Suфра 21-1: в комплексе с другими маркерами (РЭА, NSE) при первичной диагностике рака легких (чувствительность 49%); в прогностических целях у больных с установленным диагнозом рака легкого (предшествует клинике рецидива на 1 год); мониторинг лечения рака легкого; прогноз и мониторинг инвазивного

рака мочевого пузыря. Может незначительно повышаться при почечной недостаточности, хронических гепатитах, фиброзе легких.

S-100 – относится к семейству кальцийсвязывающих белков, присутствует в высокой концентрации в клетках нервной системы, дискриминационная константа 0,1–0,11 мкг/л. Практически все меланомы и опухоли нейроэндокринного происхождения способны продуцировать белок S-100 [11]. Маркер повреждения мозга при травмах, болезни Альцгеймера, субарахноидальных кровотечениях, инсультах.

Показания к исследованию S-100: прогнозирование, выявление рецидивов и метастазов меланомы; применяется в комплексе с NSE при диагностике опухолей мозга. При субарахноидальных кровотечениях уровень более 0,3 мкг/л коррелирует с неблагоприятным течением. При инсульте повышается в первые 8 часов, коррелирует с объемом повреждения. При остановке сердца и реанимации уровень выше 1,5 мкг/л свидетельствует о высоком риске неврологических последствий.

UBC – urinary bladder cancer – растворимые фрагменты цитокератинов 8 и 18, дискриминационная константа – 12 мкг/л. Является высокочувствительным маркером рака мочевого пузыря (чувствительность 80%).

Показания к исследованию UBC: первичная диагностика при инвазивном раке мочевого пузыря; выявление рецидива рака мочевого пузыря (чувствительность 67–97%); незначительно повышается при циститах с бактериурией, гематурии разного генеза [12].

Tumor-M2-PK – димерная форма пируваткиназы, обеспечивает дыхание опухолевых клеток в условиях гипоксии, дискриминационная константа – 4 ЕД/мл. Это один из универсальных и неспецифичных опухолевых маркеров. Уровень маркера в кале коррелирует с размерами опухоли и обратно пропорционален степени ее дифференцировки [13]. Определяется в фекалиях, реже в ЭДТА-плазме.

Показания к исследованию TU-M2-PK: повышается при раке почки, толстой кишки, прямой кишки, пищевода, желудка с высокой чувствительностью и стадиязависимостью; также повышается при раке молочной железы с невысокой чувствительностью; используется для мониторинга пациентов с раком почки и колоректальной карциномой после завершения лечения. Медленно снижается после хирургического лечения и химиотерапии, поэтому не подходит для быстрой оценки эффективности лечения.

Раковый антиген СА 15-3 – антиген мембраны клеток метастазирующей карциномы молочной железы, референтные величины в сыворотке крови до 27 МЕ/мл; в III триместре беременности – до 40 МЕ/мл. Высокоспецифично повышается при раке молочной железы [8].

Показания к исследованию СА 15-3: мониторинг после хирургического лечения рака молочной железы; дифференциальная диагностика рака и доброкачественных заболеваний молочной железы.

Муциноподобный раково-ассоциированный антиген МСА – сывороточный муцин-гликопротеид, референтные величины МСА в сыворотке крови – до 11 МЕ/мл. Также специфично повышается при раке молочной железы [6].

Показания к исследованию МСА: мониторинг лечения рака молочной железы; прогноз длительности жизни; выявление рецидивов болезни (опережает клинику рецидива на 18 месяцев).

Раковый антиген СА-125 – гликопротеин, присутствующий в серозных оболочках и тканях, референтные величины у женщин в сыворотке до 35 МЕ/мл; при беременности – до 100 МЕ/мл; у мужчин – до 10 МЕ/мл. Специфически выявляется при серозных карциномах яичников и серозных аденокарциномах, но не при муцинозных карциномах яичников. Повышается при эндометриозе и индуцированной беременности. Уровень СА-125 в содержимом кист яичников в 100–10 000 превышает его уровень в сыворотке крови.

Показания к исследованию СА-125: мониторинг течения и эффективность ответа на терапию у больных серозной карциномой яичников; раннее выявление рецидива опухоли: возрастание СА-125 более чем на 50% на 4 месяца предшествует рецидиву. Повышение уровня СА-125 в процессе консервативного лечения свидетельствует о наличии резидуальных опухолевых узлов. При подготовке к стимуляции овуляции уровень выше 20 МЕ/мл следует расценивать как противопоказание к данной процедуре [14, 15, 16].

Хорионический гонадотропин (ХГЧ) – гликопротеин, выделяемый синцитиальным слоем трофобласта во время беременности, референтные величины концентрации в сыворотке крови: взрослые – до 5 МЕ/мл; при беременности 7–10 дней – более 15 МЕ/мл, 30 дней – 100–5000 МЕ/мл, 10 недель – 50 000–140 000 МЕ/мл, 16 недель – 10 000–50 000 МЕ/мл. Обнаруживается в сыворотке на 6–10-е сутки после оплодотворения, через 1–2 суток – в моче. Уровень возрастает к 40–80-м суткам беременности, затем снижается.

Показания к исследованию ХГЧ: ранняя диагностика беременности; снижение ХГЧ является косвенным признаком внематочной беременности и угрожающего выкидыша; диагностика хорионкарциномы, хорионэпителиомы, семиномы, тератомы яичка и яичника [8].

Антиген плоскоклеточной карциномы SCCA – гликопротеин, образующийся в плоском эпителии, дискриминационная константа – до 1,5 нг/мл. Повышается при плоскоклеточной карциноме шейки матки [17].

Показания к исследованию SCCA: мониторинг течения и эффективности лечения плоскоклеточной карциномы шейки матки (чувствительность 70–85%); повышение уровня при карциноме носоглотки и уха (чувствительность 60%); повышение в 31% при плоскоклеточной карциноме легких; повышение уровня может быть отмечено при почечной недостаточности, при заболеваниях гепатобилиарной системы.

К завышенному результату SCCA приводят: загрязнение сыворотки крови элементами кожи и слюны; воспалительные заболевания легких, ОРЗ, кожные заболевания. Материал забирается не ранее 14 дней после перенесенного заболевания. Также ложноположительный результат может наблюдаться при беременности сроком более 16 недель.

Протеин p16INK4a – в эпителиальных клетках шейки матки экспрессируется в очень малом количестве, что

проявляется негативной иммуноцитохимической реакцией. Экспрессия усиливается при инактивации протеина, регулирующего клеточный цикл ретинобластомы Rb онкопротеином E7 вируса папилломы человека (ВПЧ), и показателя пролиферации Ki-67.

Под влиянием E7 начинается безудержная пролиферация эпителия, что приводит по принципу обратной связи к бесконтрольному синтезу белка p16INK4a и повышению его концентрации в клетке. Иммуноцитохимически это проявляется позитивной реакцией, что является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии шейки матки [18, 19, 20].

Протеин Ki-67 является ядерным негистоновым белком, который связан с пролиферацией клеток и экспрессируется в ядрах во время деления. Экспрессия протеинов p16INK4a и Ki67 одновременно в одних и тех же клетках должна взаимно исключать друг друга. Одновременное выявление этих маркеров в эпителиальных клетках может быть индикатором нарушения регуляции клеточного цикла. Выявление p16INK4a и Ki67 показало более высокую чувствительность по сравнению с традиционной цитологией [20, 21, 22].

Простатоспецифический антиген – PSA – тканеспецифический опухолевый маркер рака предстательной железы (РПЖ), дискриминационная константа общего PSA – 4 нг/мл. В норме PSA синтезируется эпителиальными клетками, выстилающими ацинусы и каналцы предстательной железы, в невысокой концентрации и затем поступает в семенную жидкость. Он необходим для уменьшения вязкости спермы.

Малигнизация, воспалительные процессы, гипертрофия и гиперплазия предстательной железы сопровождаются значительным повышением уровня PSA в сыворотке крови. При поступлении в кровь PSA связывается с α 1-антихемотрипсином. Незначительная часть PSA циркулирует в свободной форме [3, 5, 23, 24].

Показания к исследованию PSA: диагностика рака предстательной железы; дифференциальная диагностика РПЖ и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) у лиц с уровнем PSA в пределах от 4 до 30 нг/мл.

Для дифференцирования РПЖ от ДГПЖ определяют соотношение свободного PSA к общему – PSAсвоб./PSAобщ. При РПЖ концентрация общего PSA увеличивается значительно, поэтому соотношение снижается. Пороговое значение соотношения PSAсвоб./PSAобщ. составляет 0,1–0,15 (или 10–15%).

На результаты исследования PSA влияют: ректальная пальпация предстательной железы; биопсия и облучение предстательной железы; коитус или «сексуальные игры»; гормональная или противовоспалительная терапия; употребление острой пищи, алкоголя. Исследование проводится не ранее, чем через две недели после перечисленных манипуляций. Результат PSA также повышается, если сыворотка более 2 часов не отделялась от осадка эритроцитов и находилась при комнатной температуре.

Таким образом, необходимо шире использовать в клинической практике имеющиеся возможности иммунодиагностики опухолей; опухолевые маркеры целесообразно применять с целью оценки эффективности лечения, выяв-

ления резидуальных и рецидивных опухолей, диагностики и прогнозирования опухолевого процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anant Narayan Bhatt, Rohit Mathur, Abdullah Farooque. Cancer biomarkers. Current perspectives. Indian Journal Medical Research. 2010. № 132. August. P. 129-149.
2. Здравоохранение в России. М.: Росстат, 2013. 380 с.
3. Zdravookhraneniye v Rossii. M.: Rosstat, 2013. 380 s.
4. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии. Практическая онкология. 2011. Т. 12. № 4. С. 147-153.
5. Sergeeva N.S., Marshutina N.V. Obschie predstavleniya o serologicheskikh biomarkerakh i ikh meste v onkologii. Prakticheskaya onkologiya. 2011. T. 12. № 4. S. 147-153.
6. Practice Guidelines and Recommendations for use of Tumor Markers in the Clinic. National Academy Clinical Biochemistry. 2002. Vol. 15. P. 1-56.
7. Кишкун А.А. Современная клиническая лабораторная диагностика. М.: Ассоциация независимых клинико-диагностических лабораторий. 2014. 744 с.
8. Kishkun A.A. Sovremennaya klinicheskaya laboratornaya diagnostika. M.: Associatsiya nezavisimyykh kliniko-diagnosticheskikh laboratoriy. 2014. 744 s.
9. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2005. № 3. С. 65-79.
10. Alekseeva M.L., Gusarova E.V., Mullabaeva S.M., Ponkratova T.S. Onkomarkery, ikh kharakteristika i nekotorye aspekty kliniko-diagnosticheskogo ispol'zovaniya (obzor literatury). Problemy reprodukcii. 2005. № 3. S. 65-79.
11. Еремина Е.Ю., Кондратенко Ю.Н. Онкомаркеры в гастроэнтерологической практике (обзор). Медицинский альманах. 2011. № 2 (15). С. 45-48.
12. Eremina E.Yu., Kondratenko Yu.N. Onkomarkery v gastroenterologicheskoy praktike (obzor). Medicinskiy al'manakh. 2011. № 2 (15). S. 45-48.
13. Билекова-Рабайдова М., Urban P. et al. Current and potential oncomarkers in diagnosing breast cancer. Journal of Ecology and Health. 2012. Vol.16. № 3. P. 138-143.
14. Резников Ю.П., Масленников В.В., Роппельт А.А. и др. Оценка соотношения онкомаркеров в поиске первичного очага опухоли (к 50-летию открытия альфа-фетопroteина как онкомаркера). Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 2. С. 15-19.
15. Reznikov Yu.P., Maslennikov V.V., Roppel't A.A. i dr. Ocenka sootnosheniya onkomarkero v poiske pervichnogo ochaga opukholi (k 50-letiyu otkrytiya al'fa-proteina kak onkomarkera). Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2014. № 2. S. 15-19.
16. Матвеева Л.В. Особенности изменений онкомаркеров при раке желудка. Медицинский альманах. 2012. № 4 (23). С. 41-44.
17. Matveeva L.V. Osobennosti izmeneniy onkomarkero pri rake zheludka. Medicinskiy al'manakh. 2012. № 4 (23). S. 41-44.
18. Сайнога Т.В., Славинский А.А. Белок S-100 в карциномах легкого. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2012. № 7. С. 89-90.
19. Sa'noga T.V., Slavinskiy A.A. Belok S-100 v karcinoidakh legkogo. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2012. № 7. S. 89-90.
20. Понукалин А.Н., Попков В.М., Захарова Н.Б., Михайлов В.Ю. Онкомаркеры в диагностике стадии инвазии рака мочевого пузыря. Медицинский вестник Башкортостана. 2013. Т. 8. № 2. С. 213-217.
21. Ponukalin A.N., Popkov V.M., Zakharova N.B., Mikhailov V.Yu. Onkomarkery v diagnostike stadii invazii raka mochevogo puzyrya. Medicinskiy vestnik Bashkortostana. 2013. T. 8. № 2. S. 213-217.
22. Иванова А.П., Тюзиков И.А. Возможности применения онкомаркера опухолевой пируваткиназы TUM2-ПК в стадировании первичного рака почки. Фундаментальные исследования. 2011. № 10. С. 498-500.
23. Ivanova A.P., Tyuzikov I.A. Vozmozhnosti primeneniya onkomarkera opukholevaya piruvatkinaza TUM2-PK v stadirovanii pervichnogo raka pochki. Fundamental'nye issledovaniya. 2011. № 10. S. 498-500.
24. Suh K.S., Park S.W., Castro A. et al. Ovarian cancer biomarkers for molecular biosensors and translational medicine. Expert Reviews of Molecular Diagnostics. 2010. № 10 (8). P. 1069-1083.

15. Ашрафян Л.А. Спорадический рак яичников: вероятная модель патогенеза. Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т. LXI. № 4. С. 3-10.

Ashrafyan L.A. Sporadicheskiy rak yaichnikov: veroyatnaya model' patogeneza. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2012. T. LXI. № 4. S. 3-10.

16. Никогосян С.О., Кадагидзе З.Г., Шелепова В.М. и др. Современные методы иммунодиагностики злокачественных новообразований яичников. Онкогинекология. 2014. № 3. С. 49-54.

Nikogosyan S.O., Kadagidze Z.G., Shelepova V.M. i dr. Sovremennye metody immunodiagnostiki zlokachestvennykh novoobrazovaniy yaichnikov. Onkoginekologiya. 2014. № 3. С. 49-54.

17. Батурина И.Л., Орнер И.Ю., Зотова М.А. и др. Сопоставление уровня антигена плоскоклеточной карциномы в сыворотке крови и показателей местного иммунитета репродуктивного тракта у пациенток с местнораспространенными формами рака шейки матки. Инфекция и иммунитет. 2014. Т. 4. № 2. С. 143-147.

Baturina I.L., Orner I.Yu., Zotova M.A. i dr. Sopostavlenie urovnya antigena ploskokletochnoy karcinomy v syvorotke krovi i pokazateley mestnogo immuniteta reproduktivnogo trakta u pacientok s mestnorasprostranennymi formami raka sheyki matki. Infekciya i immunitet. 2014. T. 4. № 2. S. 143-147.

18. Denton K.J. et al. The sensitivity and specificity of p16INK4a cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASCUS and LSIL. Pap cytology results. American Journal Clinical Pathology. 2010. Vol. 134 (1). P. 12-21.

19. Gu M. et al. The predictive value of p16INK4a and hybrid capture 2 HPV testing for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. American Journal Clinical Pathology. 2004. Vol. 122. P. 894-901.

20. Ягудина Л.А. Применение лабораторных маркеров в прогнозировании рака шейки матки. Практическая медицина. 2014. № 3 (79). С. 46-49.

Yagudina L.A. Primenenie laboratornykh markerov v prognozirovanii raka sheyki matki. Prakticheskaya medicina. 2014. № 3 (79). S. 46-49.

21. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D. et al. Screening for cervical cancer. Hamilton, ON: McMaster Evidence Review and Synthesis Centre. 2012.

22. Sasieni P., Castanon A. et al. Screening and adenocarcinoma of the cervix. International Journal Cancer. 2009. № 2. P. 525-529.

23. Zaenker P., Ziman M.R. Serologic Autoantibodies as Diagnostic Cancer Biomarkers - A Review. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2013. № 22 (12). P. 1-21.

24. Nilsson J., Skog J., Nordstrand A. et al. Prostate cancer-derived urine exosomes: a novel approach to biomarkers for prostate cancer. British Journal of Cancer. 2009. № 100. P. 1603-1607.



УДК: 616.33/34-002.4-074

ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРКЕРОВ *HELICOBACTER PYLORI*

К.М. Перфилова, Н.В. Неумоина, Т.Ю. Бутина, И.В. Кузнецова, И.В. Шутова, Т.В. Ларионова, Е.И. Ефимова,

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. акад. И. Н. Блохиной»

Перфилова Ксения Михайловна – e-mail: tak1510@yandex.ru

Совершенствование методов диагностики хеликобактериоза, поиск наименее инвазивных, быстрых и точных способов, пригодных для использования в практической медицине, а также для изучения свойств *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), обуславливающих развитие тех или иных клинических проявлений инфекции, остаются актуальными. Цель работы: оценить возможности метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления *H. pylori* в различных биологических материалах: биоптатах слизистой оболочки желудка, желудочном соке, копрофильтатах. В результате обследования 130 больных с обострением заболеваний желудочно-кишечного тракта доказана возможность использования метода ПЦР как для первичной диагностики хеликобактериоза, так и для контроля эрадикации. Показана целесообразность исследования методом ПЦР проб желудочного сока как информативного субстрата, не требующего инвазивной процедуры забора по сравнению с образцами биоптатов слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: диагностика, *Helicobacter pylori*, полимеразная цепная реакция.

Improving methods for diagnostics *Helicobacter pylori* infection, the least invasive, fast and accurate methods suitable for use in the practice of medicine, as well as to study the properties of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), causing the development of those or other clinical manifestations of infection remain relevant. Objective: to assess the possibility of a polymerase chain reaction method to detect *H. pylori* in various biological materials: biopsy specimens of gastric mucosa, gastric juice, coprofiltrates. In a survey of 130 patients with exacerbation of gastrointestinal tract proved the possibility of using PCR method for primary diagnostics of *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication. The expediency of PCR studies of samples of gastric juice as informative of the substrate that do not require invasive treatment intake compared with the samples of biopsy specimens of the gastric mucosa.

Key words: diagnostics, *Helicobacter pylori*, polymerase chain reaction.

Введение

Совершенствование методов диагностики хеликобактериоза, поиск наименее инвазивных, быстрых и точных способов, пригодных для использования в практической медицине, а также для изучения свойств *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), обуславливающих развитие тех или иных клинических проявлений инфекции, остаются актуальными, несмотря на существенный прогресс в этой области в последние годы [1, 2, 3]. Пилорический хеликобактер, попадая в слизистую оболочку желудка, вызывает повышение активности факторов агрессии (пепсин, соляная кислота) и снижение факторов защиты (бикарбонаты, простагландины, желудочная слизь). Эти процессы в слизистой оболочке вызываются цитотоксинами, адгезинами и другими факторами патогенности микроорганизма, синтез которых кодируется определенными генами. [2, 4, 5, 6, 7, 8]. В связи с признанием роли *H. pylori* в этиологии гастродуоденальных заболеваний появились многочисленные работы по изучению *H. pylori*, разработке методов его идентификации. В настоящее время диагностика хеликобактериоза в большинстве отечественных лечебных учреждений базируется на выявлении уреазной активности *H. pylori* в биопсийном материале слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, морфологических и гистологических методах, основанных на микроскопии. Эти методы просты, малозатратны, но недостаточно объективны, чувствительны и специфичны, дают значительное количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Классическое бактериологическое исследование недоступно большинству клиник из-за сложности, высокой стоимости необходимого оборудования и реактивов [3, 6, 9].

Из современных технологий наиболее перспективны для диагностики и изучения хеликобактериоза методы, основанные на выявлении уникальных фрагментов генома возбудителя. Наиболее доступны и приемлемы для практики среди комплекса молекулярно-биологических методов различные модификации полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод достаточно прост и универсален – по единой схеме исследуется любой клинический материал; высокочувствителен – выявляется 10–100 микробных клеток в образце; специфичен – узнавание патогена осуществляется в реакции гибридизации гомологичных ДНК; экспрессен – исследование проводится в течение одного рабочего дня. Использование метода ПЦР для выявления *H. pylori* позволит усовершенствовать и значительно повысить эффективность диагностики хеликобактерной инфекции, своевременно проводить адекватную терапию.

К настоящему времени появились молекулярно-биологические методы, позволяющие наряду с детекцией возбудителя изучать его свойства и проводить дифференцировку его клинических изолятов. Разработаны тесты для выявления генов факторов патогенности. Апробируются дифференцировочные тесты, основанные на сравнении фрагментов генов изолятов *H. pylori* с высокой гетерогенностью [2, 4, 9]. Существуют большие возможности использования молекулярно-биологических методов для решения диагностических задач, связанных с эпидемиологией хеликобактериоза.

Цель работы: оценить возможности метода полимеразной цепной реакции для выявления *H. pylori* в различных биологических материалах: биоптатах слизистой оболочки желудка, желудочном соке, фекалиях.

Материал и методы

Объект исследования. Были обследованы 130 пациентов с обострением хронических болезней органов пищеварения: язвенной болезнью желудка или 12-перстной кишки, обострением хронического холецистита, панкреатита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В их числе 75 (57,7%) женщин и 55 (42,3%) мужчин. В целях придания максимальной клинической однородности в состав выборки были включены больные, не имеющие клинически значимой сопутствующей общесоматической патологии. Базовое обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартами диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения, утвержденными Приказами Минздрава России. У всех пациентов, включенных в исследование с основным диагнозом обострения хронического холецистита, панкреатита, язвенной болезни желудка и/или 12-перстной кишки, при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) были выявлены визуальные признаки эритематозной гастропатии.

Материалом для ПЦР-исследования служили биоптаты слизистой оболочки желудка антрального отдела желудка, желудочный сок, копроматериал от больных. Биопсийный материал помещается в пробирку типа эппендорф с транспортной средой, а содержимое желудка или фекалии – в стерильную сухую пробирку.

В основе метода ПЦР лежит выявление специфического фрагмента ДНК *H. pylori* путем амплификации данного фрагмента ДНК-мишени. Метод ПЦР включает три этапа: пробоподготовку (очистка ДНК исследуемого материала от примесей), амплификацию определенного фрагмента ДНК и регистрацию результатов с помощью детектирующего амплификатора.

Выделение тотальной ДНК из клинических проб проводили методом кипячения (набор реагентов ПРОБА РАПИД ООО «ДНК-Технология»), методом преципитации, который основан на лизисе клеток и денатурации клеточных белков раствором для лизиса с последующим осаждением нуклеиновых кислот спиртами и дальнейшей экстракцией их в раствор (набор реагентов ПРОБА НК ООО «ДНК-Технология»).

Выявление ДНК *H. pylori* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью комплекта реагентов для ПЦР-амплификации производства ООО «ДНК-Технология». Метод Real Time PCR позволяет регистрировать результат ПЦР на протяжении всей реакции. Для этого в реакционную смесь для амплификации введены ДНК-зонды, каждый из которых содержит флуоресцентную метку и гаситель флуоресценции. При образовании специфичного продукта ДНК-зонд разрушается, действие гасителя на флуоресцентную метку прекращается, что ведет к возрастанию уровня флуоресценции. Количество разрушенных зондов и уровень флуоресценции увеличивается пропорционально количеству образовавшихся специфических ампликонов и измеряется на каждом цикле амплификации. Для повышения

чувствительности и специфичности реакции применялся «горячий старт», что исключает неспецифический отжиг праймеров на ДНК-мишени при начальном прогреве пробирки. В состав ДНК-зондов, используемых для детекции продукта амплификации искомой ДНК, включена флуоресцентная метка FAM, а для детекции продукта амплификации внутреннего контроля – флуоресцентная метка HEX. Для детекции результатов использовался амплификатор ДТ-прайм 5.

Обработка данных. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с применением программы Statistica, версия 6.0 и статистических функций программы Excel по стандартным формулам [10].

Результаты и их обсуждение

На первом этапе проведено выявление *H. pylori* в различных биологических субстратах: биоптатах слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочном соке, фекалиях. Традиционно для выявления *H. pylori* рекомендуется исследовать биоптаты слизистой антрального отдела желудка и участков желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки. Однако забор этого материала – инвазивная процедура, требующая дорогостоящего оборудования. Кроме того, при проведении ЭГДС с целью последующего исследования на присутствие *H. pylori* рекомендуется производить забор биоптатов не менее чем в пяти участках, что на практике зачастую не представляется возможным. На наш взгляд, весьма перспективным материалом для ПЦР-исследования на *H. pylori* является желудочный сок, получение которого возможно не только при ЭГДС, но и с помощью одноразового желудочного зонда, что облегчает переносимость процедуры пациентом и значительно ее удешевляет.

Проведена оценка возможности использования желудочного сока как возможного материала для ПЦР-детекции *H. pylori*. Для определения эффективности выявления микроорганизма в этом субстрате анализировались образцы биоптатов слизистой желудка и пробы желудочного сока, забранные одновременно при выполнении ЭГДС.

Были получены следующие результаты (таблица 1). *H. pylori* выявлялся в 95 пробах биоптатов ($73,1 \pm 3,9\%$) и в 94 пробах желудочного сока ($72,3 \pm 3,9\%$). В 125 случаях ($96,2 \pm 1,7\%$) наблюдалось совпадение результатов ПЦР по выявлению *H. pylori* в обоих субстратах. Варианты, когда в одном из субстратов *H. pylori* выявлялся, а в другом – нет ($3,8\% - 5$ случаев), можно объяснить неудачным забором материала при ЭГДС (биоптат взят из неcolonизированного возбудителем участка) и ингибированием Taq-полимеразы компонентами проб.

Из полученных результатов следует, что определение *H. pylori* в образцах желудочного сока по сравнению с исследованием биоптатов слизистой желудка имеет чувствительность $96,8\%$ и специфичность $94,3\%$.

Результаты выявления *H. pylori* в образцах биоптатов и желудочного сока, полученных от одного пациента, имеют высокую степень совпадения ($96,2\%$). Кроме того, следует отметить, что при работе с желудочным соком не наблюдается неспецифического синтеза ДНК, что объясняется незначительным количеством эукариотической ДНК в данном субстрате.

ТАБЛИЦА 1.

Результаты исследования разных субстратов на наличие ДНК H. pylori

Биоптат	ДНК <i>H. pylori</i> выявлена	ДНК <i>H. pylori</i> не выявлена	всего
Желудочный сок			
ДНК <i>H. pylori</i> выявлена	92	2	94
ДНК <i>H. pylori</i> не выявлена	3	33	36
Всего	95	35	130

ТАБЛИЦА 2.

Частота выявления H. pylori в биоптатах и образцах желудочного сока у больных

Основной диагноз	Обследовано больных	Частота выявления <i>H. pylori</i> в желудочном соке		Частота выявления <i>H. pylori</i> в биоптатах	
		абс. число	% ($M \pm m$)	абс. число	% ($M \pm m$)
Хронический холецистит	22	15	$68,2 \pm 9,9$	16	$72,7 \pm 9,5$
Хронический панкреатит	58	43	$74,1 \pm 5,7$	42	$72,4 \pm 5,8$
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	36	29	$80,6 \pm 6,6$	29	$80,6 \pm 6,6$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	14	8	$57,1 \pm 13,2$	7	$50,0 \pm 13,3$
Итого	130	95	$73,1 \pm 3,9$	94	$72,3 \pm 3,9$

ТАБЛИЦА 3.

Частота выявления H. pylori в фекалиях

Основной диагноз	Всего обследовано больных	Частота выявления <i>H. pylori</i> в фекалиях	
		абс.число	% ($M \pm m$)
Хронический холецистит	8	5	$62,5 \pm 17,1$
Хронический панкреатит	32	18	$56,3 \pm 8,8$
Язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки	27	19	$70,4 \pm 8,7$
Итого	67	42	$62,7 \pm 5,9$

Сравнительный анализ частоты выявления ДНК *H. pylori* в группах больных с разными основными диагнозами показал отсутствие значимых отличий при исследовании желудочного сока и биоптатов (таблица 2). Полученные результаты позволяют рекомендовать исследование желудочного сока как менее инвазивного и более интегративного материала при обследовании пациентов на наличие *H. pylori* во всех случаях, когда невозможно проведение ЭГДС, взятие биоптатов.

Наиболее доступным материалом для выявления *H. pylori* являются фекалии, их забор не требует дополнительного оборудования и инвазивной процедуры. С целью определения возможности использования неинвазивных методов диагностики *H. pylori*-инфекции проведено исследование частоты выявления *H. pylori* в фекалиях в период обострения хронических болезней органов пищеварения (таблица 3).

Как видно из представленных результатов, частота выявления *H. pylori* в копрофильтратах у больных с воспалительными заболеваниями панкреатобилиарной системы и гастродуоденальной патологией была ниже, чем в желудочном соке. Результаты выявления ДНК *H. pylori* в

биоптатах, образцах желудочного сока и фекалий, полученных от одного пациента, имели невысокую степень совпадения (64%), в связи с чем дальнейшее исследование копрофильтратов не проводилось.

Совпадение результатов выявления ДНК *H. pylori* в биоптатах, желудочном соке и копрофильтрате было типично при высокой концентрации ДНК в желудочном соке (при значениях Ct менее 30), при низкой концентрации ДНК в желудочном соке (при значениях Ct более 30) *H. pylori* в фекалиях обнаруживался реже. Таким образом, чувствительность метода определения ДНК *H. pylori* в копрофильтрате уступает чувствительности обнаружения этого маркера в биоптатах и желудочном соке. Низкая выявляемость возбудителя в копрофильтрате объясняется невысокой концентрацией возбудителя в данном материале и ингибированием ПЦР компонентами пробы. Отсутствие простых и доступных методов концентрации *H. pylori* в фекалиях и удаления ингибиторов не позволяют рекомендовать копрофильтрат как информативный субстрат для детекции.

Сходные результаты получены и другими исследователями. Так, в последние годы была разработана методика обнаружения антигена *H. pylori* в кале, в которой используются моноклональные антитела. Это стало возможным с получением реагентов стабильно высокого качества. Существует два варианта данного теста: лабораторное исследование (ИФА) и быстрое тестирование во время амбулаторного приема с использованием иммунохроматографического метода. Мета-анализ 22 исследований с участием 2499 пациентов показал, что ИФА с применением моноклональных антител является высокоточным методом как для первичной диагностики *H. pylori*, так и для контроля результатов лечения [11]. Напротив, быстрый «амбулаторный» тест имеет ограниченную точность [12]. Предлагавшийся альтернативный метод выявления антигена *H. pylori* в кале с помощью ПЦР, по данным Е.Н. Корниенко [13], Н.И. Пароловой [14], Л.В. Кудрявцевой с соавт. [15], также оказался недостаточно чувствительным, в отличие от ПЦР в биоптате слизистой оболочки желудка.

Больным с язвенной болезнью, ассоциированной с *H. pylori* (29 пациентов), был проведен курс эрадикационной терапии в соответствии с рекомендациями консенсуса Маастрихт-4 и Российской гастроэнтерологической ассоциации [16, 17, 18]. С целью контроля заживления язвенного дефекта этим больным выполнено эндоскопическое исследование перед выпиской из стационара (через 10–14 дней после окончания эрадикации), проведен повторный забор проб желудочного сока и биоптатов из антрального отдела желудка. Выявлено полное рубцевание язв и эпителизация эрозий во всех случаях. ДНК *H. pylori* выявлена в обоих субстратах у одного пациента.

Выводы

Высокая чувствительность, специфичность, относительная простота и относительно невысокая стоимость метода полимеразной цепной реакции позволяют широко использовать его как при первичной диагностике хеликобактерной инфекции, так и для оценки эффективности лечения.

Показана целесообразность исследования методом ПЦР проб желудочного сока как информативного субстрата, не

требующего инвазивной процедуры забора по сравнению с образцами биоптатов слизистой оболочки желудка.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков В.А., Домрадский И.В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика, 2003. 412 с.
- Isakov V.A., Domradskiy I.V. *Khelikobakterioz*. M.: Medpraktika, 2003. 412 s.
- Барышников Н.В., Успенский Ю.П., Балукова Е.В., Суворов А.Н. Оценка изменения уровня интерлейкинов при инфицировании CAGA (+) и CAGA (-) штаммами *Helicobacter pylori*. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Прил. № 46. Т. 25. № 5. С. 16.
- Baryshnikova N.V., Uspenskiy Yu.P., Balukova E.V., Suvorov A.N. *Ocenka izmeneniya urovnya interleykinov pri inficirovani CAGA (+) i CAGA (-) shtammami Helicobacter pylori*. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015. Pril. № 46. T. 25. № 5. S. 16.
- Исаева Г.Ш. Проблемы совершенствования диагностики *Helicobacter pylori* инфекции. Казанский медицинский журнал. 2011. Т. 92. № 2. С. 257–260.
- Isaeva G.Sh. *Problemy sovershenstvovaniya diagnostiki Helicobacter pylori infekcii*. Kazanskiy medicinskiy zhurnal. 2011. T. 92. № 2. S. 257–260.
- Wu C., Chou P., Le C. Clinical Relevance of the vacA, iceA, cagA, and flaA genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in Eastern Taiwan. J. Clin. Microbiol. 2005. Vol. 43. № 6. P. 2913–2915.
- Жебрун А.Б., Сварваль А.В., Балабаш О.А. Характеристика популяции *Helicobacter pylori* у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2013. № 2. С. 90–96.
- Zhebrun A.B., Svarval' A.V., Balabash O.A. *Kharakteristika populyatsii Nelicobacter pylori u pacientov s zabolevaniyami zheludочно-kishechnogo trakta*. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013. № 2. S. 90–96.
- Барышников Н.В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 50–58.
- Baryshnikova N.V. *Aktual'nye problemy diagnostiki helikobakterioza. EHksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2009. № 2. S. 50–58.
- Suzuki T., Matsuo K., Sawaki A. Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. V. 24. P. 273–280.
- Umit H., Tezel A., Bukavaz C. The relationship between virulence factors of *Helicobacter pylori* and severity of gastritis in infected patients. Dig. Dis. Sci. 2009. V. 54. P. 103–110.
- Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Инфекция *Helicobacter pylori*: [монография]. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 256 с.
- Maev I.V., Samsonov A.A., Andreev D.N. *Infekciya Helicobacter pylori: [monografiya]*. M.: GEOTAR-Media, 2016. 256 s.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М.: Практика, 1998. 459 с.
- Glanc S. *Mediko-biologicheskaya statistika / per. s angl. M.: Praktika*, 1998. 459 s.
- Gisbert J.P., de La M.F., Abaira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H.pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am. J. Gastroenterol. 2006. V. 101. P. 1921–1930.
- Calvet X., Lario S., Ramirez-Lazaro M.J. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. Helicobacter. 2010. V. 15. P. 201–205.
- Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт–IV. Вестник практического врача. 2012. Спецвып. № 1. С. 5–9.
- Kornienko E.A., Parolova N.I. *Problema diagnostiki i lecheniya infekcii Helicobacter pylori u detey v svete rekomendatsiy mezhdunarodnogo konsensusa Maastrikht–IV. Vestnik prakticheskogo vracha*. 2012. Specvyp. № 1. S. 5–9.
- Паролова Н.И. Сравнительная оценка эффективности эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* у детей: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2008. 22 с.

Parolova N.I. *Sravnitel'naya ocenka effektivnosti eradikacionnoy terapii infekcii Helicobacter pylori u detey: avtoref. diss. ...kand. med. nauk. Sankt-Peterburg, 2008. 22 s.*

15. Кудрявцева Л.В., Щербakov П.Л., Иваников И.О., Говорун В.М. Helicobacter pylori-инфекция: современные аспекты диагностики и терапии. Пособие для врачей. М. 2004. 43 с.

Kudryavceva L.V., Scherbakov P.L., Ivanikov I.O., Govorun V.M. *Helicobacter pylori-infekciya: sovremennye aspekty diagnostiki i terapii. Posobie dlya vrachev. M. 2004. 43 s.*

16. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012. V. 61. № 5. P. 646-664.

17. Исаков В.А. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции H. pylori – Мaaстрихт IV / под ред. В.А. Исакова. Best Clinical Practice (русское издание). 2012. Вып. 2. С. 4-23.

Isakov V.A. *Novye rekomendacii po diagnostike i lecheniyu infekcii H. pylori – Maastrikht IV / pod red. V.A. Isakova. Best Clinical Practice (russkoe izdanie). 2012. Vip. 2. S. 4-23.*

18. Ракитин Б.В. Helicobacter pylori – Мaaстрихт IV [Электронный ресурс] // Режим доступа: www.gastroscan.ru (добавлено 27.11.2013).

Rakitin B.V. *Helicobacter pylori – Maastrikht IV [Elektronnyy resurs] // Rezhim dostupa: www.gastroscan.ru (dobavleno 27.11.2013).*



УДК: 616.146-006-074:615.37

СОСТАВ МИКРОБИОЦЕНОЗА УРОГЕНИТАЛЬНОГО БИОТОПА И ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ВПЧ-АССОЦИИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ

Л.Д. Андосова, К.Н. Конторшикова, К.А. Шахова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Андосова Лариса Дмитриевна – e-mail: larisa-andosova@yandex.ru

Состояние «дисбиоз» на стадии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL) связано с локальными иммунными нарушениями. Дисбиоз, будучи сопутствующим фактором, не является непосредственной причиной развития и прогрессирования цервикальной неоплазии, но на фоне снижения локальной иммунной защиты создаются условия как для дисбаланса биоты, так и для прогрессирования неопластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

Ключевые слова: интраэпителиальные поражения шейки матки, папилломавирусная инфекция, микробиоценоз, локальный иммунитет.

The state of «dysbiosis» at the stage of squamous intraepithelial lesions of high degree (HSIL) are associated with local immune impairment. Dysbiosis, being a facilitating factor, is not a direct cause of development and progression of cervical neoplasia, but against decrease in local immune protection, both for a biota imbalance and for progression of the neoplastic processes of the cervix, associated with HPV infection, are created.

Key words: intraepithelial cervical lesions, HPV infection, microbiocenosis, local immunity.

В настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих причинную связь между папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и предраковыми заболеваниями шейки матки [1, 2, 3]. Считая вирус папилломы человека (ВПЧ) главным фактором риска предрака и рака шейки матки (РШМ), нельзя не учитывать другие возможные влияния. Развитие заболеваний на фоне вирусной инфекции во многом определяется состоянием иммунной реактивности организма, в первую очередь, локальной защиты репродуктивного тракта женщины [4, 5]. Одним из физиологических барьеров, обеспечивающих инфекционную резистентность, является микроэкология влагалища [6]. Микробиоценоз является весьма чувствительным индикатором, реагирующим количественными и качественными изменениями на любые сдвиги внешней и внутренней среды [7, 8].

Цель исследования: установить связь вагинального микробиоценоза с нарушениями в системе локального

иммунитета и со степенью выраженности деструктивных изменений в шейке матки.

Материал и методы

Для исследования в результате целенаправленного отбора под наблюдение были взяты женщины с патологическими, невоспалительными процессами шейки матки, обусловленными ПВИ, были обследованы 322 женщины, средний возраст которых составил 35,1±1,5 года. Клиническое обследование пациенток включало применение кольпоскопического, цитологического (традиционный метод) и гистологического исследований. Гистологическую верификацию проводили по материалам тканей шейки матки, полученным путем прицельной биопсии и (или) конизации, петлевой эксцизии, конизации. По результатам цитоморфологического исследования, в зависимости от наличия или отсутствия цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), степени тяжести эпителиального поражения шейки матки выборочная совокупность составила

290 человек, которые представили основную группу обследуемых: латентная форма ПВИ – 32 пациентки, группа 1; факультативные заболевания шейки матки – 64 женщины (эктопии), группа 2; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения низкой степени (LSIL) – 62 пациентки, группа 3; плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) – 94 женщины, группа 4; рак шейки матки – 38 пациенток, группа 5. Для выполнения цели данного исследования при сопоставлении клинико-морфологических данных с результатами лабораторных методов обследования были сформированы следующие исследовательские категории. Объединены группы латентная форма ПВИ и факультативные заболевания шейки матки (1-я группа, $n=96$) – категория «ВПЧ-инфицирование» с преобладанием продуктивной формы ПВИ. Продолжено изучение группы плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени – категория «LSIL» (2-я группа, $n=62$) и выделена объединенная группа, включающая плоскоклеточные интраэпителиальные поражения высокой степени (HSIL) и рак шейки матки (3-я группа, $n=132$) – категория «тяжелые интраэпителиальные поражения» с преобладанием интегративной формы ПВИ.

Материалом для исследования были соскобы эпителиальных клеток из влагалища (заднебоковые своды), цервикального канала шейки матки. Исследования были проведены с использованием современных лабораторных технологий. Изучение биоценоза влагалища проводили методом ПЦР-РВ с использованием реагентов «Фемофлор» («ДНК-Технология», Россия) в детектирующем амплификаторе ДТ-96 согласно инструкции производителя («ДНК-Технология», Россия). В работе была выполнена статистически значимая оценка состояния биоценоза урогенитального тракта, заключающаяся в формировании характеристик различных его вариантов: от состояния нормоценоза до состояния выраженного дисбиоза. Определение микробиоценоза было выполнено комплексно, с учетом биоты участка в целом. Количество эпителиальных клеток во взятом материале оценивали по результатам анализа геномной ДНК человека в каждом образце. При помощи специализированного программного обеспечения рассчитывали количество (в геном-эквивалентах/мл (гэ/мл)) общей бактериальной массы (ОБМ), лактобацилл и различных групп условно-патогенных микроорганизмов (факультативно- и облигатно-анаэробных, микоплазм и дрожжеподобных грибов). Оценивали долю нормофлоры, факультативно-анаэробных микроорганизмов и анаэробных микроорганизмов в процентах среди всех выявленных бактерий. В соответствии с данными клинической апробации теста «Фемофлор» была предложена следующая классификация видов биоценоза: 1) нормоценоз (абсолютный нормоценоз) – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 80% относительно общей бактериальной массы (ОБМ), количество *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* менее 104 гэ/мл; 2) относительный нормоценоз – вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 80% относительно ОБМ, количество *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Candida spp.* более

104 гэ/мл; 3) умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз – вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий определяется в пределах 20–80% относительно ОБМ и увеличена доля аэробов или анаэробов; 4) выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный) дисбиоз – вариант биоценоза, при котором доля аэробов или анаэробов достигает 80% относительно ОБМ, а доля лактобактерий снижается менее 20% относительно ОБМ. Количественное исследование цитокинов ИЛ-10 проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), трансформирующего фактора роста бета-1 (TGFβ1) с использованием набора компании DRG, DRGELISA-TGFβ1 (Германия). В наборах для измерения уровня цитокинов применялся твердофазный иммуноферментный метод с использованием прибора «Expert+» (Австрия).

Обработка данных. Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. Для оценки различий нормально распределенных количественных признаков использовался дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента, критическое значение уровня достоверности принималось $p<0,05$. Для оценки различий количественных признаков, распределение которых отличалось от нормального, использовали критерий Манна-Уитни для сравнения двух групп или непараметрический z-критерий с поправкой Бонферрони для учета эффекта множественных сравнений.

Результаты и их обсуждение

При анализе показателей установлено, что состояния «нормоценоз» и «дисбиоз» статистически значимо различаются по содержанию ИЛ-10 и ТФР-β, по ТФР-β различия более выражены (рис. 1, 2).

Изменение ИЛ-10 в объединенных группах при состоянии «нормоценоз» представлено ростом значений при развитии патологических клеточных изменений без статистически значимых различий группы плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) и групп сравнения (рис. 3). Для попарного сравнения между объединенными группами использовали непараметрический z-критерий с поправкой Бонферрони $p_{1-2}=0,059$, $p_{1-3}=0,024$, $p_{2-3}=0,63$.

Изменение ТФР-β в объединенных группах при состоянии «нормоценоз» отмечает высокую медиану в объединенной группе «4 + 5» (HSIL + РШМ), имеют место статистически значимые различия группы LSIL и объединенной группы «4 + 5» (HSIL + РШМ) ($p_{2-3}=0,0005$, $p_{1-2}=1,00$, $p_{1-3}=0,0005$) (рис. 4).

При состоянии «дисбиоз» группа плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) по экспрессии ИЛ-10 статистически значимо отличается от объединенных групп «1 + 2» (латентная форма ПВИ + факультативные заболевания шейки матки) ($p_{1-2}=0,034$) и «4 + 5» (HSIL + РШМ) ($p_{2-3}=0,0043$) с ростом значений в группе с тяжелой патологией шейки матки ($p_{1-3}<0,0001$) (рис. 5).

По экспрессии ТФР-β отмечено, что группа плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени

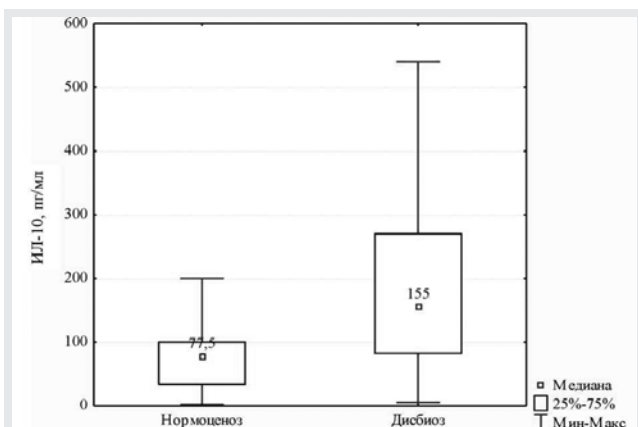


РИС. 1.

Связь между показателем ИЛ-10 и вагинальным микробиоценозом у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Медиана – показатель ИЛ-10 ($M_1=77,5$; $M_2=155$); сравнение средних по критерию Манна-Уитни ($U=1774,5$, $p<0,0001$).

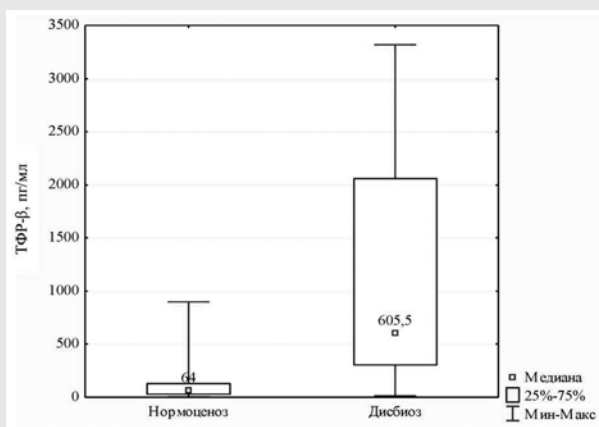


РИС. 2.

Связь между показателем ТФР-β и вагинальным микробиоценозом у женщин с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Медиана – показатель ТФР-β ($M_1=64,0$; $M_2=605,5$); сравнение средних по критерию Манна-Уитни ($U=588,5$, $p<0,0001$).

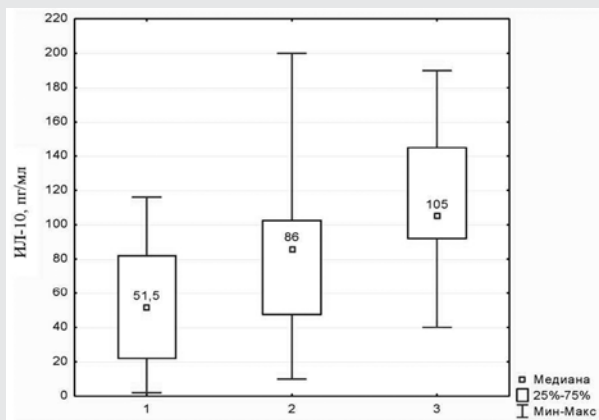


РИС. 3.

Содержание ИЛ-10 в объединенных группах при состоянии «нормоценоз» у ВПЧ-позитивных женщин. 1 – объединенная группа «1 + 2» (латентная форма ПВИ + факультативные заболевания шейки матки); 2 – LSIL; 3 – объединенная группа «4 + 5» (HSIL + РШМ).

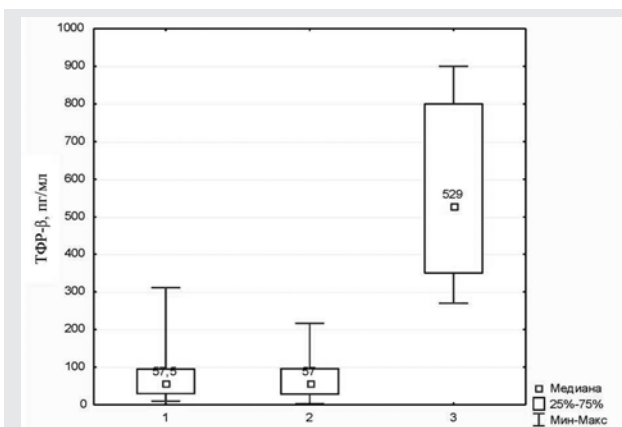


РИС. 4.

Содержание ТФР-β в объединенных группах при состоянии «нормоценоз» у ВПЧ-позитивных женщин. 1 – объединенная группа «1 + 2» (латентная форма ПВИ + факультативные заболевания шейки матки); 2 – LSIL; 3 – объединенная группа «4 + 5» (HSIL + РШМ).

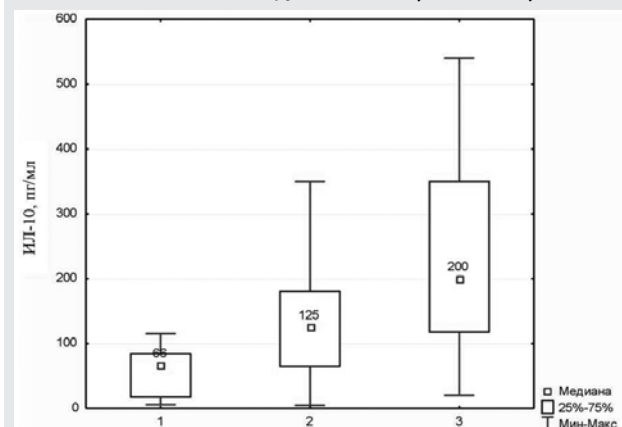


РИС. 5.

Содержание ИЛ-10 в объединенных группах при состоянии «дисбиоз» у ВПЧ-позитивных женщин. 1 – объединенная группа «1 + 2» (латентная форма ПВИ + факультативные заболевания шейки матки); 2 – LSIL; 3 – объединенная группа «4 + 5» (HSIL + РШМ).

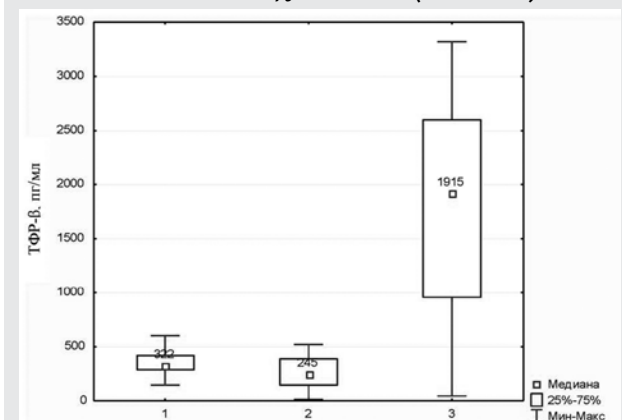


РИС. 6.

Содержание ТФР-β в объединенных группах при состоянии «дисбиоз» у ВПЧ-позитивных женщин. 1 – объединенная группа «1 + 2» (латентная форма ПВИ + факультативные заболевания шейки матки); 2 – LSIL; 3 – объединенная группа «4 + 5» (HSIL + РШМ).

(LSIL) имеет статистически значимые различия с объединенной группой «4 + 5» (HSIL + РШМ) ($p_{2-3} < 0,0001$), в последней концентрации фактора роста выше, чем в группах сравнения ($p_{1-2} = 1,00$, $p_{1-3} < 0,0001$) (рис. 6).

При оценке связи между ИЛ-10 и вагинальным микробиоценозом установлено, что при состоянии «нормоценоз» различия между плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени статистически не значимы ($U = 55,5$; $p = 0,206$), при состоянии «дисбиоз» различия между этими группами статистически значимы ($U = 515,0$; $p = 0,006$) (рис. 7).

Экспрессия ТФР- β подтверждает связь вагинального микробиоценоза с нарушениями в системе локального иммунитета и со степенью выраженности деструктивных изменений в шейке матки. При нормоценозе и дисбиозе различия между плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями низкой (LSIL) и высокой (HSIL) степени статистически значимы ($U = 102,5$; $p = 0,0002$ и $U = 169,0$; $p < 0,0001$, соответственно) (рис. 8).

Выводы

Полученные данные позволяют говорить о том, что состояние «дисбиоз» на стадии плоскоклеточных интра-

эпителиальных поражений высокой степени (HSIL) связано с локальными иммунными нарушениями. Вполне вероятно, что дисбиоз, будучи сопутствующим фактором, не является непосредственной причиной развития и прогрессирования цервикальной неоплазии, но на фоне снижения локальной иммунной защиты создаются условия как для дисбаланса биоты, так и для прогрессирования неопластических процессов шейки матки, ассоциированных с ВПЧ-инфекцией.

Обнаруженные связи между составом микробиоценоза урогенитального биотопа и иммунологическими факторами ВПЧ-ассоциированного заболевания позволяют судить о сложных, взаимообусловленных и изменяющихся взаимодействиях в системе «вирус – клетка – ткань» на различных этапах опухолевых изменений цервикального эпителия.



ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Новые технологии профилактики рака шейки матки. В кн.: Патология шейки матки и генитальной инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 8-14.
Prilepskaya V.N., Rogovskaya S.I. Novye tekhnologii profilaktiki raka sheyki matki. V kn.: Patologiya sheyki matki i genital'noy infekcii. M.: MEDpress-inform, 2008. S. 8-14.
2. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция. СПб.: Диалект, 2008. С. 11-35.
Semenov D.M., Zan'ko S.N., Dmitrachenko T.I. Papillomavirusnaya infekciya. SPb.: Dialekt, 2008. S. 11-35.
3. Клиническая онкогинекология: в 3 т. / под ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. Т. 1. С. 73-97.
Klinicheskaya onkoginekologiya: v 3 t. / pod red. F.Dzh. Disai, U.T. Krismana; per. s angl. pod red. Novikovoy. M.: OOO «Rid Elsiwer». 2011. T. 1. S. 73-97.
4. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей / под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала Status Praesens, 2014. С. 165-188.
Sheyka matki, vlagalische, vul'va. Fiziologiya, patologiya, kol'poskopiya, esteticheskaya korrekciya: rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachey / pod red. S.I. Rogovskoy, E.V. Lipovoy. M.: Izdatel'stvo zhurnala Status Praesens, 2014. S. 165-188.
5. Вакцины для профилактики рака шейки матки / под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера; пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 49-58.
Vakciny dlya profilaktiki raka sheyki matki / pod red. P.L. Sterna, G.S. Kitchenera; per. s angl. pod obsch. red. akad. RAMN G.T. Sukhikh, prof. V.N. Prilepskoy. M.: MEDpress-inform, 2009. S. 49-58.
6. Папилломавирусная инфекция / под ред. В.М. Говоруна. М.: НПФ Литех, 2009. С. 43-45.
Papillomavirusnaya infekciya / pod red. V.M. Govoruna. M.: NPF Litekh, 2009. S. 43-45.
7. Савичева А.М. Лабораторная диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций. Лечащий врач. 2008. № 3. С. 50-55.
Savicheva A.M. Laboratornaya diagnostika i terapiya reproduktivno znachimykh infekciy. Lechaschiy vrach. 2008. № 3. S. 50-55.
8. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Издательство «Димитрейд График Групп», 2008. С. 48-68.
Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Opukholi reproduktivnykh organov (etiologiya i patogenez). M.: Izdatel'stvo «Dimitreyd Grafik Grupp», 2008. S. 48-68.

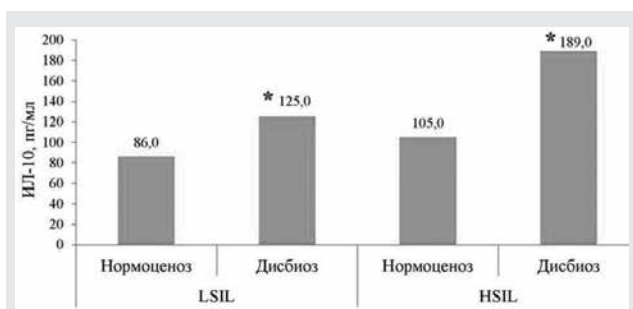


РИС. 7.

Связь между средними значениями показателя ИЛ-10 и вагинальным микробиоценозом в группах неоплазий. * – статистически значимое различие в группах LSIL и HSIL по показателю «дисбиоз»: $p = 0,006$.

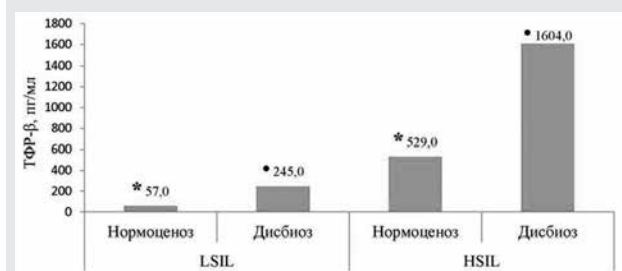


РИС. 8.

Связь между средними значениями показателя ТФР- β и вагинальным микробиоценозом в группах неоплазий. * – статистически значимые различия в группах LSIL и HSIL по показателю «нормоценоз»: $p = 0,0002$; * – по показателю «дисбиоз»: $p < 0,0001$.

УДК: 616-053.2/5.612.831.3

ЭНЕРГОДЕФИЦИТНОЕ СОСТОЯНИЕ – ОСНОВА ГИПОТРОФИИ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

Ф.Н. Гильмиярова, Д.В. Печкуров, М.А. Прилепина, О.А. Гусякова,
В.М. Радомская, Н.И. Гергель, И.В. Горбачева, С.И. Мурский,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Гильмиярова Фрида Насыровна – e-mail: bio-sam@yandex.ru

Цель исследования – у детей первого года жизни определить патогенетически значимые для развития гипотрофии звенья метаболизма с перспективой коррекции выявленных нарушений. Были обследованы 52 ребенка с дефицитом массы тела, 30 детей с нормальным физическим развитием. У 65,4% детей гипотрофия сочеталась с анемией (34,6%), рахитом (42,3%), вторичной иммунологической недостаточностью (11,5%). Энергетический дефицит связан со снижением содержания фосфора, глюкозы, ацилглицеринов, ЛОНП, ЛВП, активности КФК, уровня АТФ при высоких степенях гипотрофии. При I степени гипотрофии повышена активность ЛДГ в прямой и обратной реакциях, накапливается лактат.

Ключевые слова: дети, гипотрофия, коморбидность, АТФ, фосфор, глюкоза, лактат, ЛДГ, КФК, липидный спектр.

Research objective – at children of the first year of life to define pathogenetic metabolism links, significant for development of a hypotrophy, with prospect of correction of the revealed violations. 52 children with deficiency of body weight, 30 children with normal physical development are examined. At 65,4% of children the hypotrophy was combined with anemia (34,6%), rickets (42,3%), secondary immunological insufficiency (11,5%). Power deficiency is connected with decrease in the content of phosphorus, glucose, atsilglicerins, LONP, LVP, activity of KFK, the ATP level at high degrees of a hypotrophy. At the I degree of a hypotrophy hyperactivity of LDG in direct and return reactions, collects a lactate.

Key words: children, hypotrophy, komorbidnost, ATP, phosphorus, glucose, lactate, LDG, KFK, lipidic range.

Введение

В последние десятилетия увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса, что клинически проявляется гипотрофией. Смертность при тяжелой степени гипотрофии достигает 30% [1].

Белково-калорийная недостаточность у детей распространена и в экономически развитых странах. Во Франции недостаточное обеспечение питательными веществами (malnutrition) встречается у 26–40% детей, а в Нидерландах и Германии – у 31% [2]. Длительно текущей гипотрофии часто сопутствует отставание в психомоторном развитии, задержка речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета. Связь между размерами тела при рождении и последующим развитием патологии в зрелом возрасте в настоящее время общепризнана [3]. В последнее время все чаще причиной гипотрофии становится не алиментарное голодание, а тяжелые хронические заболевания, которые приводят к повышению потребности в пищевых веществах или нарушению их усвоения.

Актуально исследование энергетического обеспечения при гипотрофии, что позволит определить новые стратегические направления терапии.

Цель исследования: у детей первого года жизни определить патогенетически значимые для развития гипотрофии звенья метаболизма с перспективой коррекции выявленных нарушений.

Материал и методы

Были обследованы 82 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев, находившихся на госпитализации в Самарской областной клинической больнице им. В.Д. Середякина.

Независимо от диагноза с учетом массы тела и роста дети были разделены на две группы, которые были близки по возрасту и полу. В основную группу вошли 52 ребенка с дефицитом массы тела, в группу сравнения – 30 детей с нормальным физическим развитием. В обе группы не включали детей с острыми инфекционными воспалительными заболеваниями и обострением хронических болезней.

У детей определяли общий анализ крови, содержание глюкозы, лактата, пирувата, фосфора, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в реакции лактат-пируват и в реакции пируват-лактат, активность креатинфосфокиназы (КФК), содержание триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов низкой (ЛНП), очень низкой (ЛОНП) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛВП) на биохимическом анализаторе IntegraPlus. Содержание АТФ определяли на люминометре System SURE Plus.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена при помощи пакетов программ для статистического анализа: STATGRAPHICS plus, STATISTICA for Windows версии 5.

Результаты исследования

У 65,4% детей в основной группе гипотрофия сочеталась с анемией, рахитом, вторичной иммунологической недостаточностью (таблица 1). У 22 детей с гипотрофией (42,3%) диагностирован рахит, в группе сравнения рахит обнаружен у 40,0%, однако в основной группе признаки рахита были более выражены. Вторичная иммунологическая недостаточность была определена у 6 детей (11,5%) с гипотрофией и у 2 детей (6,7%) с нормальной массой тела.

У 18 детей (34,6%) с гипотрофией диагностирована анемия. В группе сравнения это заболевание встречалось достоверно реже (5 детей, 16,7%, $\chi^2=3,6$, $p=0,047$).

Особенности энергопластического обмена у детей с гипотрофией разной степени и у детей с нормальной массой тела отражают данные таблицы 2. У детей с гипотрофией достоверно на 14,8% ($p=0,041$) снижено содержание неорганического фосфора, используемого для многообразных процессов фосфорилирования, для образования аденозинтрифосфата (АТФ): при I степени гипотрофии – на 25% ($p=0,028$), при II – на 10%, при III – на 21% по сравнению с показателями в группе сравнения. Характерным признаком для гипотрофии у детей можно назвать уменьшение содержания глюкозы в крови: при I степени гипотрофии – на 17% ($p=0,04$), при III – на 21% по сравнению с показателями в группе сравнения, что свидетельствует об уменьшении роли глюкозы как источника энергии в организме.

У детей с гипотрофией выявлено напряжение в системе анаэробного метаболизма и формирования резервных макроэргических субстратов, о чем свидетельствует повышение активности ЛДГ в прямой и обратной реакциях, а также накопление лактата. При I степени гипотрофии активность ЛДГ в обеих реакциях была увеличена на 67%, при III – на 26%. Содержание лактата увеличилось при I степени гипотрофии на 47% ($p=0,028$), при III – на 23%. При низкой активности начального этапа гликолиза повышение активности его завершающего звена позволяет говорить о том, что источником пирувата, очевидно, служат аминокислоты. Усиление катаболизма белков можно считать одной из причин гипотрофии у детей раннего возраста.

Активность КФК, альтернативного пути обеспечения энергией при I степени гипотрофии снизилась на 17%, при II – увеличилась на 13%, при III – снизилась на 60% по сравнению с показателями в группе сравнения. Следовательно, гипотрофия высокой степени связана с недостаточным обеспечением мышц АТФ из-за низкой активности КФК.

Еще одним условием, на фоне которого развивается гипотрофия, является недостаток ТГ: при I степени ниже на 30%, при II – на 31%, при III степени – на 38% ($p=0,028$). Следовательно, при гипотрофии у детей отмечается недостаточное обеспечение организма такими энергоемкими субстратами, как нейтральные жиры. Как известно, основной транспортной формой ацилглицеринов являются ЛОНП, переносящие эндогенно синтезированные в печени нейтральные жиры. При гипотрофии насыщение холестерином ЛОНП падает: при I степени – на 29%, при II степени – на 31%, при III степени – на 38% ($p=0,022$). Возможно, недостаток ЛОНП компенсируется избытком поступления холестерина в составе ЛНП, поскольку аров₁₀₀ является общим для ЛОНП и для ЛНП, обеспечивает связывание этих частиц с тканевым рецептором ЛНП. Содержание в ЛНП, основной надмолекулярной форме доставки холестерина к тканям для осуществления пластической функции – построения мембран, их ригидификации и защиты от свободных радикалов, при I степени гипотрофии было на уровне показателя в группе сравнения, при II – увеличено на 34% ($p=0,044$), при III – увеличено на 11%, что отражает уменьшение пластического потенциала тканей и органов, способствующее снижению массы тела. Можно предположить, что при более низком уровне биосинтетических процессов нарушаются рецептор-опосредованный захват и последующее использование холестерина из ЛНП.

ТАБЛИЦА 1.

Частота хронической патологии у детей с гипотрофией и в группе сравнения

Хроническая патология	Основная группа (n=52)		Группа сравнения (n=30)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия	18	34,6	5	16,7	3,6	0,047
Рахит	22	42,3	12	40	0,41	0,81
Вторичная иммунологическая недостаточность	6	11,5	2	6,7	0,5	0,46
Всего детей	34	65,4	14	46,7	2,74	0,1

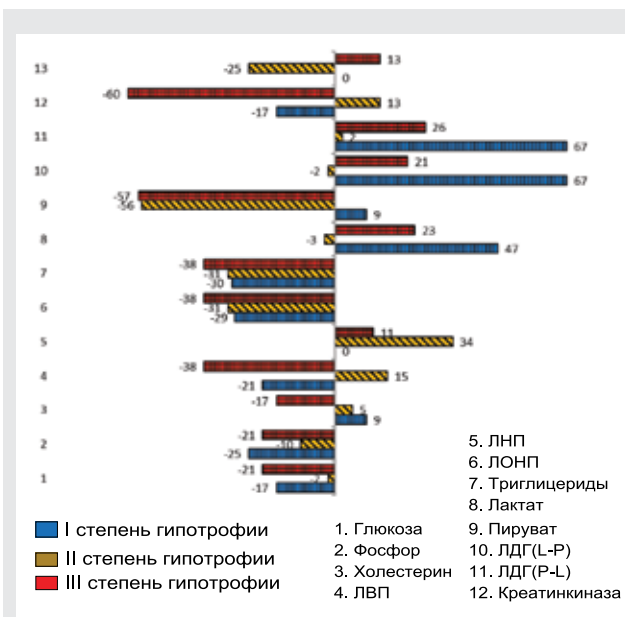


РИС.

Изменение показателей энергопластического обмена у детей с разной степенью гипотрофии (0% – медиана показателей детей с нормальной массой тела).

Уровень холестерина ЛВП у детей с гипотрофией при I степени был ниже на 21%, при III степени – на 38%, чем у детей группы сравнения. Обеднение ЛВП холестерином, поступающим из тканей, позволяет допустить, что интенсивность, ритмичность обновления тканевых структур и освобождение из постаревших клеток холестерина снижены. Формируется порочный круг: ткани недополучают холестерин, нарушаются пластические процессы, структурообразование, не происходит увеличения массы тканей и органов, при этом перегруженные ЛНП циркулируют в кровотоке, недостаточное обменивая свой фонд холестерина с ЛВП.

Обращает внимание, что уровень АТФ снижается по мере снижения массы тела детей. Перестройка энергетических путей при I степени гипотрофии достаточно адекватна, что обеспечивает стабильный уровень АТФ, универсального носителя химической энергии. Содержание АТФ при II–III степени уменьшилось на 25–37%, что свидетельствует о глубоких метаболических расстройствах в организме детей (рис.).

Заключение

Таким образом, при гипотрофии у детей аккумуляция энергии в АТФ, высокоэнергетическом соединении, которое обеспечивает структурообразующие, анаболические,

транспортные и катаболические процессы, нарушена. Метаболической основой гипотрофии является неполноценное субстратное обеспечение, при высоких степенях гипотрофии – низкая активность завершающего этапа гликолиза и неадекватная перестройка липидного обмена. Если потребность в АТФ не удовлетворяется, возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к закономерным метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток.

Как известно, при гипотрофии I и II степени ограниченное поступление белка приводит к усилению его распада и повышению реутилизации аминокислот, распад белка замедляется при гипотрофии III степени, значительно снижается синтетическая функция печени [4, 5].

Энергодефицитное состояние усугубляет недостаток железа в организме, что нарушает функционирование электронно-транспортной цепи митохондрий, а также нарушение кислородтранспортной функции крови при анемии, в результате развивается гипоксия в тканях, что замедляет линейный рост и прибавление массы тела.

Энергодефицитное состояние у детей в связи с высокими темпами роста в первые два года жизни приводит к нарушению метаболизма костной ткани, недостаточному накоплению минеральных веществ, нарушению обмена органического белкового матрикса, развитию рахита, который может в дальнейшем способствовать развитию остеопенического синдрома взрослых.

Анимию и рахит предлагается рассматривать как синдромы, коморбидные гипотрофии, патогенетически связанные, взаимоотягощающие.

Нарушения клеточной энергетики могут явиться основой большого круга патологических состояний. Очевидна необходимость своевременного выявления и коррекции энергодефицитных состояний у детей.

Выводы

1. Комплекс биохимических показателей при гипотрофии у детей первого года жизни отражает наличие энергетического дефицита, связанного с недостатком субстратов: снижено содержание глюкозы, фосфора, триглицеридов. Снижение выработки АТФ приводит к высоким степеням гипотрофии.

2. При гипотрофии отмечена анаэробилизация окислительных процессов за счет активации ЛДГ, что приводит к накоплению лактата. Формируется порочный круг патохимических изменений, препятствующий обеспечению восстановленными эквивалентами митохондриальных систем энергопродукции.

3. Изменение соотношения липопротеинов ведет к нарушению обеспечения тканей холестерином, пластическим материалом и элиминации его ЛВП.

МА

ЛИТЕРАТУРА

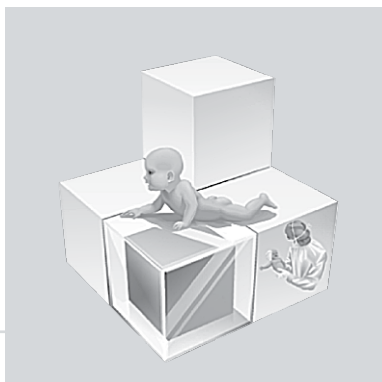
1. Joosten K.F., Hulst J.M. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients. Curr. Opin. Pediatr. 2008. Vol. 20 (5). P. 590-596.
2. Barker D.J. In utero programming of chronic disease. ClinSci (Lond). 1998. Vol. 95. № 2. P. 115-128.
3. Godfrey K., Barker D. Fetal nutrition and adult disease. Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. № 5. P. 1344-1352.
4. Ndekha M.J. Kwashiorkor and severe acute malnutrition in childhood. Pediatric Nutrition. 2008. № 2. P. 417-430.
5. Jahoor F., Badaloo A., Reid M. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. Ann. Trop. Paediatr. 2008. Vol. 28 (2). P. 87-101.

ТАБЛИЦА 2.

Показатели энергопластического обмена у детей с гипотрофией и нормальной массой тела

Показатель	Дети с нормальной массой тела			Все дети с гипотрофией			Степени гипотрофии								
	М±m	Me	СКО	М±m	Me	СКО	I			II			III		
АТФ, *10 ⁻¹⁵ /л	3800±374	4000	836	4285±596	4000	2233	4000±422	4000	1195,2	4750±2096	3000	4193	4500±500	2500	707
Лактат, ммоль/л	3,21±0,37	2,88	0,83	5,23±0,88	3,74	3,31	6,3±1,35 p=0,028	4,22	3,82	3,91±1,24 PI=0,039	2,78	2,49	3,55±0,12	3,55	0,17
Пируват, мкмоль/л	204,16±56,3	179,2	125,9	205,9±59,4	110,4	222,6	301,5±91,7	195,8	259,51	79,15±12,0 PI=0,003	79,1	24,04	77,1±14,6 pi=0,003	77,1	20,64
ЛДГ (Л-П), Е/л	308,5±30,8	294,2	68,8	524,7±135,7	364,4	508	687±224,6	490,05	635,39	284,4±32,3 PI=0,039	287	64,67	355,9±95,3	355,9	134,7
ЛДГ (П-Л), Е/л	560,1±59,3	525,2	132,7	976,4±259,3	645,9	970,2	1285,6±429,5	875,95	1214,9	516,3±57,1	534	114,2	659,8±161	659,8	228,8
Креатинкиназа, Е/л	131,3±22,1	143,5	49,3	147±23,1	128,4	86,5	146,7±28,8	119	81,62	192,6±46,6	161	93,2	57,15±8,25	57,15	11,66
Фосфор, ммоль/л	2,23±0,07	2,32	0,15	1,9±0,09 p=0,041	2,04	0,34	1,8±0,14 p=0,028	1,86	0,4	2,15±0,06	2,09	0,13	1,84±0,18	1,84	0,25
Глюкоза, ммоль/л	4,67±0,12	4,65	0,28	3,9±0,26 p=0,052	4,1	0,96	3,58±0,38 p=0,04	3,84	1,08	4,64±0,257	4,57	0,515	3,68±0,07	3,68	0,09
Триглицериды, ммоль/л	2,06±0,73	1,42	1,64	1,5±0,43	1	1,56	1,99±0,78	1	2,06	0,96±0,05	0,98	0,1	0,88±0,22 p=0,028	0,88	0,31
Холестерин общий, ммоль/л	3,58±0,11	3,5	0,26	3,6±0,23	3,5	0,87	3,74±0,37	3,81	1,05	3,75±0,25	3,69	0,5	2,89±0,24	2,89	0,34
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,14±0,15	1,12	0,33	0,9±0,09	0,89	0,33	0,84±0,11	0,89	0,31	1,24±0,12	1,29	0,25	0,7±0,04	0,7	0,05
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,49±0,12	1,61	0,28	1,86±0,14	1,7	0,52	1,76±0,24	1,61	0,64	2,07±0,2 p=0,044	2,15	0,4	1,79±0,01	1,79	0,14
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,95±0,33	0,65	0,75	0,69±0,19 p=0,054	0,46	0,72	0,91±0,35	0,46	0,95	0,44±0,022 p=0,022	0,45	0,043	0,4±0,10	0,4	0,14
Коэффициент атерогенности	2,42±0,59	2	1,32	3,25±0,64	2,8	2,3	3,97±1,13	3,9	2,99	2,07±0,27	2	0,54	3,1±0,10	3,1	0,14

Примечания: Me – медиана; СКО – среднееквадратичное отклонение; p – достоверность разницы показателей сравнения с показателями детей с нормальной массой тела; PI – достоверность разницы показателей по сравнению с показателями детей с гипотрофией I степени.



ПЕДИАТРИЯ

Код специальности ВАК: 14.01.08

УДК: 612-053.4/5-097-07

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИКОВ ПО ДАННЫМ УГЛУБЛЕННЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОСМОТРОВ (1980–2015 года)

Е.С. Богомолова, Ю.Г. Кузмичев, Т.В. Бадеева,
А.Н. Писарева, М.В. Ашина, С.Н. Ковальчук,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Богомолова Елена Сергеевна – e-mail: olenabgm@rambler.ru

Проведена комплексная оценка состояния здоровья школьников Нижнего Новгорода с 1980 по 2015 год по результатам углубленных медицинских осмотров. Использовались архивные данные медицинских осмотров школьников г. Горького в 1950 г. Выявили уменьшение количества школьников I и II групп здоровья, увеличение количества детей III и IV групп здоровья. За 30 летний период увеличилось среднее количество морфофункциональных отклонений у одного школьника и индекс полиморбидности хронических заболеваний. Установлены выраженные возрастно-половые различия комплексной оценки состояния здоровья детей и подростков.

Ключевые слова: школьники, группы здоровья.

Schoolchildren health in Nizhny Novgorod have been studied from 1980 to 2015 yes. Used archival data of medical examinations of schoolchildren of the city of Gorky in 1950 year. The amount of schoolchildren of I and II health groups decreased, the quantity of schoolchildren of III and IV health groups increased. For 30 year period has increased the average number of morphological and functional abnormalities of one student and the index of multimorbidity chronic diseases. Installed expressed age and sex differences a comprehensive assessment of the health status of children and adolescents.

Key words: schoolchildren, health groups.

Введение

Развитие современного общества, его темпы во многом обусловлены развитием одной из наиболее многочисленных его групп – детского населения. И в первую очередь такой ее важной характеристикой, как здоровье [1, 2]. В детском возрасте формируются физическое и психическое здоровье, культурный, нравственный и интеллектуальный потенциалы. Вместе с тем тревогу вызывает рост детской и подростковой патологии, так как перспективы социального и экономического развития страны, достижение высокого уровня жизни, науки и культуры зависят от уровня здоровья детей сегодня [3, 4].

Согласно данным официальной статистики, лишь 10–14% детей школьного возраста практически здоровы, более 50% имеют различные функциональные отклонения, а 35–40% – хронические заболевания [4, 5].

Интенсификация учебного процесса усугубляет негативные тенденции дисгармоничного физического развития (дефицит массы тела, снижение функциональных показателей сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем), способствует их прогрессированию и хронизации функциональных нарушений и заболеваний [6, 7]. По официальным данным 70% функциональных расстройств, сформировавшихся в период обучения в начальных классах, к моменту окончания школы перерастают в хронические заболевания [8].

В сложившихся условиях динамическое слежение за показателями здоровья в регионах РФ является особенно актуальным с точки зрения своевременного обнаружения неблагоприятных тенденций в здоровье детского населения и реагирования на них путем разработки и проведения мероприятий регионального и федерального уровня.

Для выявления причинно-следственных связей между состоянием здоровья и средой обитания в рамках проводимого социально-гигиенического мониторинга важно определить региональные особенности показателей здоровья детей и подростков [5, 9]. Наиболее информативным и убедительным методом изучения состояния здоровья детского населения является комплексная оценка состояния здоровья.

Цель исследования: изучить результаты комплексной оценки состояния здоровья городских школьников Нижнего Новгорода по данным углубленных медицинских осмотров.

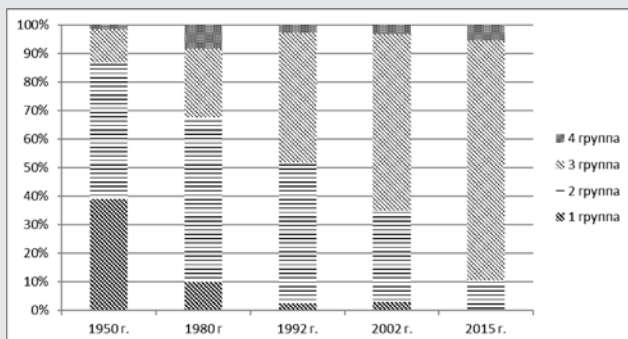
Материал и методы

В Нижнем Новгороде динамические наблюдения за здоровьем детского населения проводятся на протяжении более чем 30 лет. С 1980 по 2015 год бригадой квалифицированных специалистов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ проводились углубленные медицинские осмотры школьников 7–17 лет Нижнего Новгорода. В 1980 г. обследовано 3042 чел., в 1992 г. – 4041 чел., в 2002 г. – 5978 чел. и в 2015 г. – 2034 чел. Использовались архивные материалы Горьковского педиатрического института «Санитарное состояние школ г. Горького в 1950 г.» и данные медицинских осмотров 1950 г. – 22 931 чел. [10]. Комплексная оценка состояния здоровья школьников проводилась в соответствии с Приказом МЗ РФ № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей» от 30.12.2003 г. Полученные материалы позволили определить основные тенденции состояния здоровья городских школьников.

Обработка данных: формирование базы данных осуществлялось в СУБД FoxPro v.6.0. Статистическая обработка и анализ данных были проведены с использованием пакета прикладных программ: Statgraphics 5.1, Statistica v.6.0.

Результаты и их обсуждение

За период наблюдения произошли существенные изменения в распределении школьников по группам здоровья. Практически исчезло представительство группы здоровых детей (I группа здоровья), снизившись с 39,0% в 1950 г. до 0,03% в 2015 г. Значительно уменьшилась доля школьников со II группой здоровья (1980 г. – 57,5%, 2015 г. – 10,5%). Доля детей с III группой здоровья увеличилась с 11,8% в 1950 г. до 84,1% в 2015 г. (рис. 1).



$$\chi^2=14099,34, \text{CC}=12, p=0,000$$

РИС. 1.

Динамика распределения школьников по группам здоровья (1950–2015 гг.), %.

На уровне статистической значимости выявлены различия в распределении мальчиков и девочек по группам здоровья. Представительство мальчиков с I группой здоровья существенно больше, чем у девочек: в 1980 г. – в 1,4 раза, в 1992 г. – в 2,1 раза, в 2002 г. – в 1,6 раза. В 2015 г. не выявлено девочек с I группой здоровья. Девочек с IV группой здоровья значительно больше, чем мальчиков. В 1950 г. доля девочек IV группы здоровья в 1,4 раза больше, чем доля мальчиков IV группы здоровья, в 1980 г. – в 1,03 раза, в 1992 г. – в 2,4 раза, в 2002 г. – в 2 раза, в 2015 г. – в 1,4 раза. Представительство мальчиков II группы здоровья снизилось с 61,3% в 1950 г. до 10,0% в 2015 г., а с III группой здоровья увеличилось с 12,4% в 1980 г. до 85,5% в 2015 г. В 1950 г. было выявлено наибольшее количество девочек (43,68%) с I группой здоровья, в 1980 г. – со II группой здоровья (58,75%). У большей части девочек в 1992 г. (49,98%), в 2002 г. (63,96%) и в 2015 г. (82,87%) была установлена III группа здоровья.

Обследование детей на момент поступления в образовательное учреждение является важным информативным критерием в разработке мероприятий по улучшению здоровья детского населения в условиях образовательной среды. На уровне статистической значимости доля детей семи лет, имеющих I группу здоровья, за изучаемый период уменьшилась в 16,5 раза (с 12,9% – в 1980 г., до 0,8% – 2015 г.). Представительство школьников семилетнего возраста со II группой здоровья снизилось в 19 раз (с 56,1% – в 1980 г., до 14,8% – в 2015 г.). Количество детей, имеющих III группу здоровья, при поступлении в школу увеличилось. В 1980 г. III группу здоровья имели 22,7% детей, в 2015 г. – 78,9% детей. IV группа здоровья в 1980 г. была выявлена у 8,3% семилетних школьников, в 2015 г. – у 5,45%, в 1992 г. и 2002 г. доля таких детей была незначительна (1,59% и 0,56% соответственно).

Доля подростков (учащиеся 15–17 лет) с I группой здоровья уменьшилась в 5,9 раза (с 10,8% – в 1980 г. до 1,8% – 2002 г.). В 2015 г. подростков с I группой здоровья не выявлено. II группа здоровья в 1980 г. была установлена у 53,4% подростков, в 2015 г. – у 5,5% подростков. Школьники III группы здоровья в 1980 г. составляли 21,7%, в 2015 г. их доля увеличилась до 89,0%. Представительство подростков с IV группой здоровья снизилось с 11,2% в 1980 г. до 5,5% в 2015 г.

Одним из критериев комплексной оценки состояния здоровья является наличие или отсутствие морфофункциональных отклонений (МФО) и/или хронических заболеваний (ХЗ). За весь период наблюдения количество детей, имеющих функциональные отклонения и хронические заболевания, увеличилось.

В 1980 г. на одного школьника приходилось $1,7 \pm 0,04$ МФО, в 1992 г. – $2,6 \pm 0,03$ МФО, в 2002 г. – $2,6 \pm 0,03$ МФО и в 2015 г. – $4,8 \pm 0,03$ МФО. Нагруженность МФО (среднее число зарегистрированных МФО на одного школьника) у девочек ($3,0 \pm 0,03$ МФО) достоверно больше, чем у мальчиков ($2,8 \pm 0,04$ МФО) ($p=0,000$). Среднее количество ХЗ в стадии клинической ремиссии на одного школьника достоверно увеличивается, так, в 1980 г. на одного школьника приходилось $0,32 \pm 0,03$ ХЗ, в 1992 г. – $0,8 \pm 0,02$ ХЗ, в 2002 г. – $1,2 \pm 0,02$ ХЗ и в 2015 г. – $2,3 \pm 0,02$ ХЗ ($p=0,000$). Количество ХЗ с редкими клиническими ремиссиями и с

частыми обострениями на одного школьника достоверно снижается с $0,13 \pm 0,005$ ХЗ на одного школьника в 1980 г. до $0,05 \pm 0,005$ ХЗ в 2015 г. ($p=0,000$). У школьниц достоверно выше индекс полиморбидности ХЗ: $1,3 \pm 0,005$ ХЗ против $1,1 \pm 0,004$ ХЗ у школьников ($p=0,0010$).

Количество МФО у первоклассников увеличивается в течение всего периода наблюдений. В 1980 г. на одного семилетнего школьника приходилось $1,7 \pm 0,16$ МФО, в 1992 г. – $3,0 \pm 0,14$ МФО, в 2002 г. – $2,8 \pm 0,11$ МФО, в 2015 г. – $4,57 \pm 0,16$ МФО ($p=0,000$). У девочек нагруженность МФО больше, чем у мальчиков (рис. 2).

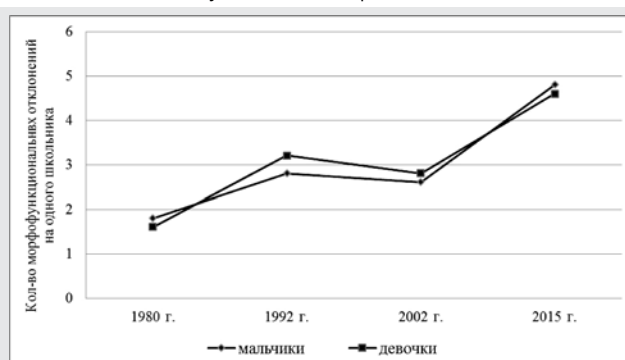


РИС. 2.
Динамика числа МФО у мальчиков и девочек 7 лет
1980–2015 гг., $p=0,000$.

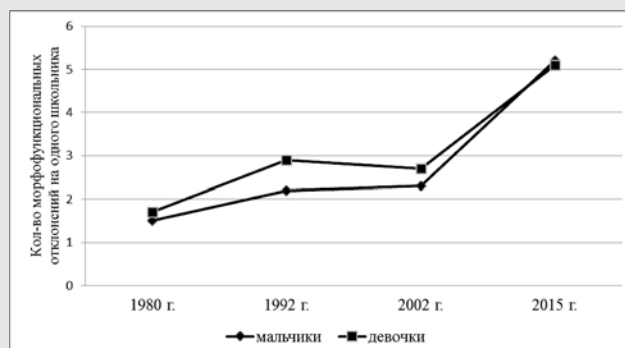


РИС. 3.
Динамика числа МФО у мальчиков и девочек 14 лет,
1980–2015 гг., $p=0,000$.

Количество ХЗ в стадии клинической ремиссии, рассчитанное на одного школьника 7 лет, с 1980 по 2015 г. достоверно увеличивается (1980 г. – $0,32 \pm 0,03$ ХЗ, 1992 г. – $0,85 \pm 0,02$ ХЗ, 2002 г. – $1,2 \pm 0,02$ ХЗ, 2015 г. – $2,3 \pm 0,02$ ХЗ) ($p=0,000$). Среднее количество ХЗ с редкими клиническими ремиссиями, с частыми обострениями, на одного семилетнего школьника достоверно уменьшается с 1980 г. ($0,13 \pm 0,005$ ХЗ) к 1992 г. ($0,03 \pm 0,004$ ХЗ), а в 2015 г. незначительно увеличивается до $0,05 \pm 0,005$ ХЗ на одного школьника ($p=0,000$). Индекс полиморбидности ХЗ у семилетних девочек ($1,37 \pm 0,004$ ХЗ) достоверно выше, чем у мальчиков этой же возрастной группы ($1,15 \pm 0,003$ ХЗ) ($p=0,000$).

Значительно увеличивается за весь период наблюдения нагруженность МФО у подростков. В 1980 г. на одного подростка приходилось $1,5 \pm 0,13$ МФО, в 1992 г. – $2,59 \pm 0,05$ МФО, в 2002 г. – $2,5 \pm 0,1$ МФО, в 2015 г. – $5,0 \pm 0,06$ МФО ($p=0,000$). У девочек число выявленных МФО достоверно больше, чем у мальчиков ($p=0,0450$) (рис. 3).

Количество ХЗ в стадии клинической ремиссии на одного подростка достоверно растет, так, в 1980 г. на одного подростка приходилось $0,37 \pm 0,09$ ХЗ в стадии клинической ремиссии, в 1992 г. – $0,9 \pm 0,07$ ХЗ, в 2002 г. – $1,5 \pm 0,04$ ХЗ и в 2015 г. – $2,8 \pm 0,05$ ХЗ ($p=0,000$). Количество ХЗ с редкими клиническими ремиссиями, с частыми обострениями достоверно снижается с $0,14 \pm 0,02$ ХЗ на одного подростка в 1980 г. до $0,04 \pm 0,008$ ХЗ в 2015 г. ($p=0,000$). У девочек-подростков достоверно выше индекс полиморбидности ХЗ: $1,6 \pm 0,005$ ХЗ против $1,3 \pm 0,004$ ХЗ у мальчиков этой же возрастной группы ($p=0,0010$).

Заключение

Мониторинг состояния здоровья школьников Нижнего Новгорода, проводимый с 1980 по 2015 г., и используемые архивные данные медицинских осмотров школьников в 1950 г. подтверждают общую тенденцию снижения потенциала здоровья подрастающего поколения. За весь период наблюдения практически исчезло представительство группы здоровых детей, значительно уменьшилась доля школьников со II группой здоровья и увеличилась доля детей с III группой здоровья. Среднее количество МФО и ХЗ в стадии клинической ремиссии на всех школьников увеличивается за весь период наблюдения. Диспансеризация детей школьного возраста приводит к положительному результату – уменьшению у школьников количества ХЗ с редкими клиническими ремиссиями, с частыми обострениями. Полученные данные служат основанием для создания профилактической образовательной среды, разработки и внедрения здоровьесберегающих технологий обучения и оздоровительно-реабилитационных мероприятий для учащихся.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Состояние проблемы здоровья подростков в России. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. № 6. С. 10–14.
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. *Sostoyaniye problemy zdorov'ya podrostkov v Rossii. Problemy social'noy gigieny, zdravookhraneniya i istorii mediciny*. 2014. № 6. С. 10–14.
3. Баранов А.А., Степанова М.И. Новый методический подход к гигиенической оценке условий обучения и воспитания детей в образовательных организациях. Гигиена и санитария. 2014. № 93 (4). С. 110–115.
4. Baranov A.A., Stepanova M.I. *Noviy metodicheskiy podkhod k gigienicheskoj oценке usloviy obycheniya i vospitaniya detey v obrazovatel'nykh organizatsiyakh*. *Gigiena i sanitariya*. 2014. № 93 (4). С. 110–115.
5. Зайцева Н.П., Устинова О.Ю. Риск ассоциированные нарушения здоровья детей и подростков: оценка, профилактика, коррекция. Вопросы школьной и университетской медицины. 2016. № 1. С. 20–25.
6. Zayceva N.P., Ustinova O.Yu. *Risk associirovannye narusheniya zdorov'ya detey i podrostkov: oценка, profilaktika, korrekciya. Voprosy shkol'noy i universitetskoy mediciny i zdorov'ya*. 2016. № 1. С. 20–25.
7. Ищенко А.И., Козырева Ф.У. Основы мониторинга здоровья школьников в современных условиях. Наука о человеке: гуманитарные исследования. 2013. № 4 (4). С. 72–78.
8. Ischenko A.I., Kozyreva F.U. *Osnovy monitoringa zdorov'ya shkol'nikov v sovremennykh usloviyakh. Nauka o cheloveke: gumanitarnye issledovaniya*. 2013. № 4 (4). С. 72–78.
9. Ануфриева Е.В., Ножкина Н.В. Состояние здоровья школьников и современные программы развития системы школьного здравоохранения в регионе. Руководителю ЛПУ. Здравоохранение сегодня. Росмедпортал. ком. 2012. № 3. С. 16–21.

Anufrieva E.V., Nozhkina N.V. *Sostoyanie zdorov'ya shkol'nikov i sovremennye programmy razvitiya sistemy shkol'nogo zdravookhraneniya v regione. Rosmedportal.kom.* 2012. № 3. S. 16-21.

6. Сухарева Л.М., Намазова-Баранова Л.С. Динамика заболеваемости московских школьников в процессе получения основного общего образования. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. № 3. С. 18-26.

Sukhareva L.M., Namazova-Baranova L.S. *Dinamika zaboлеваemosti moskovskikh shkol'nikov v processe polucheniya osnovnogo obshchego obrazovaniya. Voprosy shkol'noy i universitetskoy mediciny i zdorov'ya.* 2013. № 3. S. 18-26.

7. Теппер Е.А., Таранушенко Т.Е. Динамическая оценка состояния здоровья детей, начавших обучение в школе в разном возрасте. Педиатрия. 2013. № 1. С. 149-157.

Tepper E.A., Taranushenko T.E., *Dinamicheskaya ocenka sostoayniya zdorov'ya detey nachavshikh obuchenie v shkole v raznom vozraste. Peditriya.* 2013. № 1. S. 149-157.

8. Ганузин В.М. Динамика показателя патологии опорно-двигательного аппарата у детей за период с 1998 по 2013 г. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2014. № 3. С. 35.

Ganuzin V.M. *Dinamika pokazatelya patologii oporno-dvigatel'nogo apparata y detey za period s 1998 po 2013 g. Voprosy shkol'noy i universitetskoy mediciny i zdorov'ya.* 2014. № 3. S. 35.

9. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия. 2012. № 91 (3). С. 9-14.

Baranov A.A. *Sostoyanie zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federacii. Peditriya.* 2012. № 91 (3). S. 9-14.

10. Санитарное состояние школ г. Горького в 1950 г.: отчет о НИР; Горьковский педиатрический институт. / исполн. Спитковская З.А. Горький. 1952. 23 с.

Sanitarnoe sostoyanie shkol g. Gor'kogo v 1950 g.: otchet o NIR; Gor'kovskiy peditricheskii institut / ispoln. Spitkovskaya Z.A. Gor'kiy. 1952. 23 s.



УДК: 613.955:572.51

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ДЕВОЧЕК 11-17 ЛЕТ ГОРОДА МАГАДАНА

А.И. Гречкина, В.О. Карандашева,

Научно-исследовательский центр «Арктика» ДВО РАН, г. Магадан

Гречкина Людмила Ивановна – e-mail: ludmila-50@mail.ru

Исследовали онтогенетические закономерности изменения функциональных показателей гемодинамики у девочек 11-17 лет г. Магадана (n=520). В результате исследования установлено, что максимальные синхронные изменения таких гемодинамических параметров, как САД, СВ, УО, МСЛЖ и ОПСС, происходят в период наиболее интенсивного увеличения длины и массы тела («пубертатный скачок») – 11-13 лет, и совпадают со средним возрастом наступления менархе у девочек (12,24±0,06 года). Выявлены изменения характера внутрисистемных корреляционных взаимосвязей между гемодинамическими показателями и их связи с основными антропометрическими параметрами.

Ключевые слова: онтогенез, девочки-подростки, показатели гемодинамики, Северо-Восток России.

The examinees were 11-17-year-old female residents of Magadan city (n=520). The examination was carried out to study common ontogenetic factors of changes in hemodynamic functionality. We observed the following parameters: systolic arterial pressure, cardiac output, peak circulation volume, left ventricle contractility and total peripheral vascular resistance. The findings of the study testified that maximal synchronous changes in above hemodynamic parameters fell on the age of maximal growth in the body height and mass («adolescent discontinuity») that is 11-13 years old, and covered the middle age of the coming of menarche in girls at 12,24±0,06. Besides, alterations in intrasystem correlations between hemodynamic indices and their relation to basic anthropometric parameters were revealed.

Key words: ontogenesis, adolescent girls, cardiovascular system, Russia's northeast.

Введение

Одним из важнейших разделов возрастной физиологии является изучение морфофункционального развития детей и подростков. В настоящее время на Северо-Востоке России наметилась отчетливая тенденция к формированию устойчивой популяции уроженцев из числа пришлых восточных славян. Детский контингент Магаданской области представлен в основном их потомками в первом-третьем поколении. Известно, что на физическое развитие и формирование функциональных систем организма в процессе онтогенеза оказывает большое влияние комплекс природно-климатических, экологических и социально-гигиенических факторов внешней среды. [1]. Функциональное состояние

сердечно-сосудистой системы является одним из важнейших показателей, характеризующих адаптационно-приспособительные механизмы развития, особенно в чувствительные периоды [2, 3]. Все более широкое распространение в возрастной физиологии получают методы комплексной оценки состояния сердечно-сосудистой системы и физического развития подростков [4, 5].

Природно-климатические и экологические условия Северо-Востока России, признанные как экстремальные для проживания человека, оказывают выраженное влияние на физическое развитие детей, состояние и развитие его физиологических систем в процессе онтогенеза. Поэтому актуальным является изучение функционального

состояния системы кровообращения у детей – уроженцев Северо-Востока России – в разные периоды онтогенеза.

Задача настоящих исследований заключалась в изучении возрастной динамики функциональных показателей сердечно-сосудистой системы у девочек-подростков 11–17 лет – уроженок г. Магадана в 1–3-м поколении, предков которых являлись мигрантами.

Материал и методы

Исследования были проведены в медицинских кабинетах школ г. Магадана в первой половине дня. Всего было обследовано 520 девочек. В процессе исследования у каждой школьницы регистрировали длину (ДТ, см) и массу тела (МТ, кг) общепринятыми методами. Показатели кардиогемодинамики определяли в состоянии покоя (сидя) методом объемной компрессионной осциллометрии с использованием комплекса аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГосм «Глобус», Белгород). Программа комплекса предусматривает применение методики перцентильной диагностической оценки уровней артериального давления у детей и подростков с учетом их пола, возрастной группы и 7 ростовых перцентильных категорий в соответствии с рекомендациями экспертов ВНОК и Ассоциации детских кардиологов РФ (второй пересмотр, 2003 г.) [6]. Регистрировались прямые и расчетные параметры центральной и периферической гемодинамики: систолическое (САД), диастолическое (ДАД) артериальное давление (мм рт. ст.), частота сердечных сокращений (ЧСС, уд./мин), сердечный выброс (СВ, л/мин), ударный объем (УО, мл), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ, Вт), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС, $\text{дин.см}^{-5}/\text{сек}$). На основании полученных данных рассчитывался вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формуле: $\text{ВИК} = (1 - \text{ДАД}/\text{ЧСС}) \cdot 100$. Возраст начала менархе у девочек определяли методом опроса. Статистическая обработка материала была проведена при помощи прикладных программ Microsoft Excel 2000. Вычислялись средние значения показателей и их стандартные ошибки при нормальном распределении ($M \pm m$). Для выявления степени сопряженности между изучаемыми параметрами проведена обработка результатов исследований с помощью

корреляционного анализа по Спирмену. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Статистически достоверным принимали уровень различий при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В результате исследований было установлено (таблица 1), что у девочек в период онтогенеза (11–17 лет) изменения как антропометрических, так и гемодинамических параметров происходят в соответствии с биологическими закономерностями развития. Однако темпы этих изменений в возрастном аспекте носят неравномерный характер. Так, наиболее значимое увеличение средневозрастных показателей длины тела по сравнению с предыдущим возрастом выявлено в группе 12 и 13 лет (на 6,5 см и 5 см, соответственно), затем темпы прироста снижаются, а массы тела – в 12, 13 и 16 лет (на 4,7; 5,8 и 3,1 кг).

Изменения функциональных показателей сердечно-сосудистой системы в данном периоде онтогенеза отражают возрастные закономерности развития и имеют разнонаправленный вектор. Такие показатели, как САД, ДАД, СВ, УО и МСЛЖ, с возрастом закономерно возрастали, а ЧСС, ОПСС и ВИК – понижались.

Наиболее значимые различия исследуемых гемодинамических показателей выявлены между возрастными группами в период 11–13 лет. В этот период происходят максимальные синхронные изменения («пубертатный скачок») практически всех гемодинамических параметров: увеличение значений САД, СВ, УО, МСЛЖ и снижение показателей ОПСС и ВИК. Показатели ДАД и ЧСС в динамике этого периода изменились незначительно. С 14 по 17 лет изменения исследуемых гемодинамических показателей при сохранении вектора приобрели гетерохронный и более равномерный характер. Так, в группе 14-летних девочек отмечено статистически значимое снижение показателя ОПСС, а у 15-летних – ЧСС и ВИК и увеличение УО по сравнению с предыдущим возрастом. У 16-летних школьниц статистически значимых изменений показателей гемодинамики не выявлено, а у 17-летних происходит значительное снижение показателей ЧСС и ВИК и увеличение МСЛЖ по сравнению с предыдущим возрастом. Значения ВИК во всех группах в период 11–16 лет были высокие, положительные, что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на сердечную деятельность

ТАБЛИЦА 1.

Антропометрические и гемодинамические показатели у девочек города Магадана ($M \pm m$)

Параметры	Возраст, лет (n – количество обследованных)						
	11 (n=79)	12 (n=105)	13 (n=76)	14 (n=89)	15 (n=64)	16 (n=63)	17 (n=44)
Длина тела, см	149,9±0,9	156,4±0,8***	161,4±0,7***	162,7±0,6	163,9±0,6	165,1±0,8	167,0±1,0
Масса тела, кг	41,1±1,1	45,8±1,0*	51,6±1,0***	53,3±0,9	54,2±1,0	57,3±1,2*	56,1±1,3
САД, мм рт. ст.	105,8±1,2	106,6±1,0	110,6±1,3*	111,0±1,1	112,3±1,2	113,0±1,5	113,1±1,6
ДАД, мм рт. ст.	65,5±0,8	66,9±0,7	68,9±0,8	68,7±0,9	68,0±0,9	69,2±0,9	70,3±1,1
ЧСС, уд./мин.	84,3±1,3	81,7±1,1	79,9±1,1	80,3±1,2	75,5±1,5*	78,1±1,5	71,3±1,3***
СВ, л/мин.	3,34±0,08	3,60±0,08*	4,40±0,09***	4,57±0,07	4,54±0,09	4,69±0,10	4,61±0,10
УО, мл	40,2±1,0	44,6±1,0**	55,9±1,3***	57,9±1,1	61,4±1,6*	61,4±1,8	65,6±1,8
МСЛЖ, Вт	1,52±0,05	1,72±0,05**	2,22±0,06***	2,28±0,05	2,30±0,07	2,30±0,07	2,55±0,08*
ОПСС, $\text{дин} \cdot \text{см}^{-5} \cdot \text{с}$	1853±35	1740±29*	1441±25***	1395±18*	1367±20	1349±22	1366±23
ВИК, усл.ед.	21,4±1,2	16,9±1,3**	12,4±1,7*	13,1±1,4	8,2±1,9*	9,9±1,7	0,5±1,7***

Примечание: достоверность различий между возрастными группами: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

и напряженности функционирования сердечно-сосудистой системы у девочек в данном периоде онтогенеза. Снижение показателей ВИК с возрастом отражает процессы возрастания парасимпатического тонуса и формирования сбалансированной вегетативной регуляции сердечной деятельности, которое завершается к более старшему возрасту – 17–18 лет.

Нестабильность и неравномерность изменений гемодинамических показателей в пубертатный период хорошо согласуется с возрастом наступления менархе у магаданских девочек. Распределение девочек по возрасту наступления менархе показало, что у большинства начало менархе приходится на период 12–13 лет (61,5%). У 27,2% девочек менархе наступает в более раннем возрасте (10–11 лет), а у 11,3% – в более позднем (в 14–15 лет). Таким образом, средний возраст наступления менархе у магаданских школьниц составляет $12,24 \pm 0,06$ года, что свидетельствует о более раннем половом развитии по сравнению с девочками Нижнего Новгорода – $12,66 \pm 1,24$ года [7].

Для установления характера зависимости исследуемых показателей гемодинамики от длины и массы тела в различных возрастных группах был проведен корреляционный анализ. В результате проведенного анализа (табл. 2) было установлено, что наибольшее количество средней и высокой степени связей между гемодинамическими и антропометрическими параметрами характерно для 11–12-летнего возраста.

С 13 лет происходит снижение количества и степени связей функциональных показателей гемодинамики с ДТ, а с МТ сохраняется средняя степень связи. Неравнозначную связь с ДТ и МТ обнаружили показатели, характеризующие артериальное давление. Так, если для показателей САД средняя степень связи с ДТ и МТ выявлена в группе 12- и 17-летних школьниц, а в остальных возрастных группах сохраняется только с МТ, то для ДАД значимых связей с антропометрическими параметрами в периоде онтогенеза 11–16 лет не установлено. Отмечен высокий (11–14 и 17 лет) и средний (15–16 лет) уровень положительной связи интегрального показателя системы кровообращения сердечного выброса (СВ) с массой тела во всех возрастных группах и средний – с длиной тела. В то же время зависимость от длины и массы тела такого показателя сердечной деятельности, как УО, носит колебательный характер и с возрастом несколько снижается. Средняя степень связи с антропометрическими параметрами установлена и для такого показателя, характеризующего работу сердца, как МСЛЖ. При этом связь МСЛЖ с МТ носит более тесный характер, чем с ДТ во всех возрастных группах. Выявлена достаточно большая степень отрицательной связи ОПСС с МТ во всех возрастных группах и менее значительная, носящая колебательный характер, – с ДТ. Значимая связь ЧСС с антропометрическими параметрами не выявлена ни в одной возрастной группе, кроме 11 лет – с МТ.

С целью выявления закономерностей возрастных изменений показателей гемодинамики у девочек в данном периоде онтогенеза был проведен корреляционный анализ. На рисунке показаны статистически значимые корреляционные взаимосвязи между исследуемыми параметрами гемодинамики, выявленные во всех возрастных группах ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2.

Коэффициенты корреляции показателей гемодинамики с длиной (ДТ, см) и массой тела (МТ, кг)

Возраст, лет	Показатели	САД	ДАД	ЧСС	СВ	УО	МСЛЖ	ОПСС
11	ДТ	0,29	0,18	0,14	0,62	0,53	0,45	-0,67
	МТ	0,55	0,29	0,31	0,84	0,61	0,58	-0,77
12	ДТ	0,33	0,1	0,02	0,6	0,55	0,53	-0,67
	МТ	0,56	0,18	0,11	0,84	0,69	0,62	-0,83
13	ДТ	-0,1	-0,04	0,08	0,3	0,21	0,16	-0,34
	МТ	0,34	0,04	-0,05	0,71	0,62	0,47	-0,76
14	ДТ	-0,03	0,09	-0,03	0,36	0,31	0,32	-0,41
	МТ	0,35	0,07	-0,02	0,71	0,54	0,4	-0,71
15	ДТ	-0,05	-0,06	-0,16	0,47	0,46	0,37	-0,48
	МТ	0,43	0,13	-0,06	0,63	0,49	0,44	-0,66
16	ДТ	0,01	0,26	0,17	0,31	0,12	0,14	-0,25
	МТ	0,44	0,29	0,06	0,69	0,46	0,39	-0,64
17	ДТ	0,33	0,31	0,13	0,44	0,25	0,4	-0,35
	МТ	0,5	0,22	0,02	0,71	0,52	0,58	-0,6

Примечание: жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции ($p < 0,05$) со средней и сильной степенью связи.

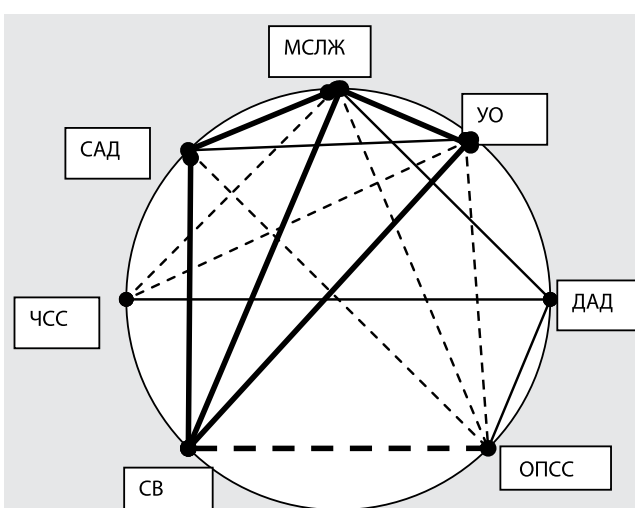


РИС.

Диаграмма корреляционных связей гемодинамических показателей у девочек-подростков г. Магадана.

Примечание: сплошная линия – положительная связь; пунктирная – отрицательная связь; тонкие линии – средняя степень связи, жирные линии – сильная степень связи.

Установлено, что характер выявленных корреляционных зависимостей положительной или отрицательной направленности в возрастной динамике не менялся, а изменялась лишь степень взаимосвязи между отдельными гемодинамическими параметрами. Одним из основных показателей, характеризующих функциональную эффективность и адаптивно-приспособительные возможности системы кровообращения, является сердечный выброс. Известно, что его величина зависит от УО, ЧСС и ОПСС. В наших исследованиях во всех возрастных группах выявлена положительная корреляционная связь СВ с такими гемодинамическими параметрами, как САД, УО и МСЛЖ, и отрицательная – с ОПСС, при этом с ЧСС значимая связь СВ не установлена ни в одной возрастной группе. Однако с возрастом изменения степени связи происходили

волнообразно и разнонаправленно. Так, связь СВ была стабильно высокой с МСЛЖ ($r=0,84-0,73$), с УО ($r=0,81-0,72$) и ОПСС ($r=-0,87...-0,74$). Отсюда можно сделать вывод, что в пубертатном периоде онтогенеза величина сердечного выброса больше зависит от соотношения величин показателей УО, МСЛЖ и ОПСС, чем от ЧСС. В то же время высокая степень связи СВ с САД отмечена в 11–12 и 16 лет ($r=0,80$), а в 13–15 и 17 лет – средняя ($r=0,66$). Возрастная динамика изменения степени взаимосвязи между другими гемодинамическими показателями носила такой же неравномерный характер. Так, высокая степень положительной связи САД с МСЛЖ отмечена только в 11–12 и 16 лет ($r=0,75-0,78$), а с ОПСС – отрицательная связь средней степени. Отрицательная связь ЧСС с УО с возрастом усиливается от $r=-0,37$ (в 11 лет) до $r=-0,72$ (в 17 лет), а с МСЛЖ средняя степень связи обнаруживается только в 15–16 лет ($r=-0,39$). Высокая степень положительной связи УО с МСЛЖ ($r=0,90-0,84$) и отрицательной – с ОПСС ($r=-0,78...-0,71$) отмечена в группах 12 и 16 лет, а в 14–15 лет происходит ее ослабление (с МСЛЖ – $r=0,70$ и с ОПСС – $r=-0,62$).

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показали, что максимальные синхронные изменения таких гемодинамических параметров, как САД, СВ, УО, МСЛЖ и ОПСС, происходят в период наиболее интенсивного увеличения длины и массы тела («пубертатный скачок»), в 11–13 лет, и совпадают со средним возрастом наступления менархе у девочек в $12,24 \pm 0,06$ года, что свидетельствует о тесной связи механизмов формирования системы кровообращения и процессов физического и полового развития в данном периоде онтогенеза. Установленный характер корреляционных взаимосвязей между гемодинамическими показателями с возрастом не изменялся. Выявленная в возрастной динамике высокая лабильность степени корреляционных зависимостей между исследуемыми показателями гемодинамики и характер их связи с антропометрическими параметрами отражает неравномерность и гетерохронность морфофункционального развития орга-

низма девочек и свидетельствует о напряженности функционирования сердечно-сосудистой системы в пубертатный период онтогенеза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А. Эколого-физиологический и социальные подходы к оценке здоровья. Экспериментальная и прикладная физиология. Социальная физиология: оценка состояния человека / под. Ред. К.В. Судакова. М. 1994. Т. 4. С. 6–20.
Agadzhanian N.A. Ekologo-fiziologicheskii i social'nye podkhody k ocenke zdorov'ya. Eksperimental'naya i prikladnaya fiziologiya. Social'naya fiziologiya: oценка sostoyaniya cheloveka / pod. Red. K.V. Sudakova. M., 1994. T. 4. S. 6–20.
2. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г., Логинова Т.П., Потолицына Н.Н., Есева Т.В. и др. Влияние экологического фактора на функциональное состояние подростков. Физиология человека. 2008. Т. 34. № 3. С. 98–105.
Solonin Yu.G., Boyko E.R., Varlamova N.G., Loginova T.P., Potolicina N.N., Eseva T.V. i dr. Vliyaniye ekologicheskogo faktora na funktsional'noe sostoyaniye podrostkov. Fiziologiya cheloveka. 2008. T. 34. № 3. S. 98–105.
3. Рапопорт Ж.Ж. Адаптация ребенка на Севере. Л.: Медицина. 1979. 192 с.
Rapoport Zh.Zh. Adaptatsiya rebenka na Severe. L.: Medicina, 1979. 192 s.
4. Аршавский И.А. Физиологические механизмы и закономерности индивидуального развития. М.: Наука, 1982. С. 15–45.
Arshavskiy I.A. Fiziologicheskie mekhanizmy i zakonomernosti individual'nogo razvitiya. M.: Nauka, 1982. S. 15–45.
5. Кривошеков С.Г., Гребнева Н.Н. Характеристика морфологических особенностей и функционального состояния организма подростков в условиях адаптации к Северу. Физиология человека. 2000. Т. 26. № 2. С. 93–98.
Krivoshekov S.G., Grebneva N.N. Kharakteristika morfologicheskikh osobennostey i funktsional'nogo sostoyaniya organizma podrostkov v usloviyakh adaptatsii k Severu. Fiziologiya cheloveka. 2000. T. 26. № 2. S. 93–98.
6. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей подростков. Рекомендации Ассоциации детских кардиологов России. Педиатрия. 2003. № 2. Прил. № 1. С. 1–31.
Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noy gipertenzii u detey podrostkov. Rekomendatsii Assotsiatsii detskikh kardiologov Rossii. Peditriya. 2003. № 2. Pril. № 1. S. 1–31.
7. Богомолова Е.С., Кузьмичев Ю.Г., Бадеева Т.В., Ашина М.В., Косюга С.Ю., Киселева А.С. Физическое развитие современных школьников Нижнего Новгорода. Медицинский альманах. 2012. № 3. С. 193–198.
Bogomolova E.S., Kuz'michev Yu.G., Badeeva T.V., Ashina M.V., Kosyuga S.Yu., Kiseleva A.S. Fizicheskoe razvitiye sovremennykh shkol'nikov Nizhnego Novgoroda. Medicinskiy al'manakh. 2012. № 3. S. 193–198.

УДК: 616.9-053.2/.5(470.342)

СИТУАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ HBV- И HCV-ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ В КИРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

С.В. Барамзина,

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

Барамзина Светлана Викторовна – e-mail: sw3837@mail.ru

В представленной статье обсуждаются вопросы динамических изменений эпидемической ситуации в отношении различных форм HCV- и HBV-инфекции у детей с начала их регистрации на примере Кировской области. Также был разобран клинический случай неблагоприятного течения хронического гепатита С с исходом в цирроз печени у юноши 22 лет в результате инфицирования в раннем детстве. Цель исследования: провести анализ эпидемической ситуации в отношении различных форм HBV- и HCV-инфекции у детей, проживающих в северной части ПФО (на примере Кировской области), за период с 1994 по 2013 г.; оценить на примере клинической ситуации вариант неблагоприятного исхода хронического гепатита С у 22-летнего юноши. Для оценки характера эпидемического процесса при хронической HCV- и HBV-инфекции у детей использованы официальные данные учётно-отчётной документации Центра гигиены и эпидемиологии в Кировской области за период 1994 по 2013 г. (статистические отчётные формы № 2). Диагностика ХГС и В основывалась на клинико-анамнестических данных, повышении активности АЛТ > 5 мес., результатах УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрии печени, обнаружении сумм. анти-HCV, анти-HCV IgM, NS_{3,4,5}; HBsAg, HBeAg, анти-HBcor IgM/G; анти-Hbe IgM/G, методом ИФА и RNA HCV, DNA HBV в ПЦР. Для исключения других вирусных гепатитов определяли следующие маркеры методом ИФА: анти-HAV IgM/G, анти-HDV IgM/G. У детей в КО выявлено абсолютное преобладание хронических форм над острыми. С 1996 года наблюдается значительное снижение заболеваемости всеми формами HBV-инфекции у детей в результате всеобщей вакцинации новорожденных против гепатита В. Однако инцидентность по ХГС у детей имеет тенденцию к росту и в последние два года заболеваемость ХГС превышает таковую при ХГВ. При инфицировании в раннем детстве и дальнейшей длительной персистенции HCV (15–20 лет) повышается риск развития неблагоприятных исходов ХГС (цирроза и гепатокарциномы).

Ключевые слова: хронический гепатит С и В у детей, заболеваемость, неблагоприятные исходы HCV-инфекции, цирроз печени, внепечёночные проявления.

In the present article discusses the dynamic changes in the epidemiological situation with regard to the various forms of HCV- and HBV-infection in children, from the beginning of their registration on the example of the Kirov region. Also analyzed clinical case of an unfavorable course of chronic hepatitis C with the outcome in the development of liver cirrhosis in boys 22 years as a result of infection in early childhood. Objective: To analyze the epidemiological situation with regard to the various forms of HBV- and HCV-infection in children living in the northern part of the Volga Federal District (on the example of the Kirov region) for the period 1994–2013 гг.; evaluate the clinical situation as an example one adverse outcome of chronic hepatitis C in 22-year-old boys. To assess the nature of the epidemic process in patients with chronic HCV- and HBV-infection children used official data recording and reporting of Hygiene and Epidemiology in the Kirov region for the period 1994–2013 гг (statistical reporting forms № 2). Diagnosis of chronic hepatitis C and B based on the clinical and anamnestic data, increased ALT > 5 mo., the results of the ultrasound of the abdomen, liver fibroelastometrii, detected amounts. anti-HCV, anti-HCV IgM, NS_{3,4,5}; HBsAg, HBeAg, anti-HBcor IgM/G; anti-Hbe IgM/G, ELISA and RNA HCV, DNA HBV PCR. To the exclusion of other viral hepatitis markers were determined by ELISA as follows: anti-HAV IgM/G, anti-HDV IgM/G. The children in the Kirov region revealed the absolute predominance of chronic over acute. Since 1996, there has been a significant reduction in the incidence of all forms of HBV- infection in children by universal vaccination of infants against hepatitis B. However, the incidence of chronic hepatitis C in children is on the rise and in the last 2 years the incidence of chronic hepatitis C higher than that at chronic hepatitis B. When infected in early childhood and subsequent long-term persistence HCV (15–20 years) increases the risk of adverse outcomes of chronic hepatitis C.

Key words: chronic hepatitis C and B in children, the incidence of adverse outcomes HCV-infection, cirrhosis, extrahepatic manifestations.

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) в России и мире в последнее время всё чаще приравниваются к социально обусловленным заболеваниям. Значимость проблемы хронических вирусных гепатитов сложно переоценить. По данным ВОЗ, около 150 млн и 400 млн человек имеют хроническое поражение печени, вызванное вирусами гепатита С и В [1]. Согласно исследованиям Роспотребнадзора, число инфицированных HCV- и HBV-вирусами в России достигает 1,1–2 и 3–5 млн человек [2–4]. Хронические вирусные гепатиты В и С являются причиной таких неблагоприятных исходов, как цирроз печени и гепатокарцинома (ГКЦ) (в 25–35% и 15–68% случаев). Ежегодно более 1 млн человек в мире умирают от связанных с вирусами гепатитов В и С болезней [1, 2]. ХВГ является серьёзной проблемой в любом возрасте [3].

В связи с этим актуальными становятся вопросы изучения динамики показателей заболеваемости различными формами HCV- и HBV-инфекции среди детей, поскольку численность больных ХГС и В среди взрослых ежегодно увеличивается [2, 4].

Цель исследования: провести анализ эпидемической ситуации в отношении различных форм HBV- и HCV-инфекции у детей, проживающих в северной части ПФО (на примере Кировской области (КО)) за период с 1994 по 2013 г.; оценить на примере клинического случая вариант неблагоприятного исхода хронического гепатита С (ХГС) у молодого человека 22 лет, инфицированного в раннем детстве.

Материал и методы

Для оценки характера эпидемического процесса различных форм HCV- и HBV-инфекции у детей использованы данные учётно-отчётной документации Центра гигиены и эпидемиологии в Кировской области за период с 1994 по 2013 г. (статистические отчётные формы № 2) [4]. Диагностика ХГС и В основывалась на клинико-анамнестических данных, повышении активности АлАТ > 6 мес., результатах УЗИ органов брюшной полости, фиброэластометрии печени, обнаружении сумм. а/HCV, а/HCV-core, а/HCV IgM/G, NS_{3,4,5}, HBsAg, HBeAg, а/HBcore IgM/G; а/Hbe IgM/G методом ИФА и RNA HCV, DNA HBV в ПЦР. Для исключения других вирусных гепатитов определяли методом ИФА следующие маркеры: а/HAV IgM/G, а/HDV IgM/G. Статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПК с использованием лицензионных программных средств Microsoft Excel, рассчитывали показатели Тприроста/снижения (Тпр./сн) и Тпр./сн.среднегодового [5].

Результаты и их обсуждение

В РФ и северной части ПФО эпидемическая ситуация по ХГВ и С среди взрослых остается напряжённой и неблагоприятной [2, 4, 6, 7]. В отличие от взрослых в КО среднелетняя регистрируемая заболеваемость по ХВГ и С у детей значительно ниже. Так, в 2008 году ХГС среди детей выявлялся в 11,6 раза реже, чем у взрослых, а в 2010 – в 42,2 раза. Темпы роста заболеваемости ХГС в регионе у взрослых за период с 1999 по 2010 г. были в 3 раза выше, чем у детей (4,9–43,5⁰/00000 и 1,1–3,1⁰/00000 соответственно) [4]. В последние годы отмечается повышение рождаемости в РФ [4, 8]. С 2006 по 2013 г. количество новорож-

денных в КО возросло с 9,7 до 12,8 на 1000 населения и составило 200 188 человек [8]. Несмотря на вышесказанное, с увеличением рождаемости и сохраняющимся большим резервуаром инфекции среди взрослых, потенциальный риск инфицирования HBV- и HCV-вирусами также растёт (в первую очередь за счёт HCV-инфекции).

Особенностью современной эпидемической ситуации по HBV- и HCV-инфекции у детей в КО является значительное преобладание хронических форм над острыми (рис. 1, 3). Всеобщая вакцинация новорожденных от гепатита В с 1997 г. позволила достичь больших успехов в снижении регистрируемой заболеваемости всеми формами HBV-инфекции среди детей в Кировской области и стране [4, 7, 9] (рис. 1, 2). Установлено, что с 1994 по 2013 г. регресс заболеваемости по острому гепатиту В (ОГВ) у детей составил 11,9 раза с 1994 г. и новые случаи заболевания не регистрируются три последних года (11,93–00/00000 детс. нас.), Тсн. > -120% (тенденция выраженная). Число хронических форм инфекции (носительство HBsAg и ХГВ) также значительно уменьшилось. Так, с 1994 г. уровень носительства HBsAg составил 40,19/00000 дет. нас. и снизился до 00/00000 в 2007 году. В 2010–2013 гг. отмечены лишь единичные случаи носительства (0,52/00000 дет.нас.). Заболеваемость ХГВ у детей также уменьшилась в динамике с 3,3 до 0,52/00000 детс. нас. (в 6,3 раза), и в 2012–2013 гг. случаи заболевания не отмечались (таблица, рис. 1). Похожие тенденции наблюдаются и в целом в стране [4]. Эти успехи позволяют говорить о перспективах полной ликвидации HBV-инфекции в КО и РФ.

С момента регистрации ХВГ в РФ (1998 г.) и в КО (1999 г.) выявлена положительная тенденция к снижению заболеваемости ХВГ у детей (только за счёт ХГВ) (таблица, рис. 2). Нами отмечено, что на фоне снижения заболеваемости ХВГ и отсутствия случаев ОГС с 2007 г. у детей наблюдается устойчивый рост регистрируемой инцидентности ХГС. ХГС является преобладающей формой заболевания в последние два года наблюдения как в группе всех ХВГ, так и по сравнению с ОГС (рис. 3). Рассчитанный среднегодовой темп прироста заболеваемости ХГС у детей до 14 лет в регионе (Тпр./среднегодовое) составил +2,7%; а за весь период наблюдения +47,7% (тенденция умеренная). Соответственно можно ожидать увеличения числа неблагоприятных исходов ХГС (цирроза, ГКЦ) у детей из-за неуклонного прогрессирования фиброза в печени на фоне длительной персистенции HCV.

Согласно результатам исследования проф. В.Ф. Учайкина, длительное течение HCV-инфекции у детей имеет неблагоприятный прогноз. Так, при наблюдении 204 детей с ХГС через 10–13 лет у 97% был обнаружен фиброз ткани печени, а в 10% случаев уже в первые 5–8 лет сформировался цирроз. Стойкая спонтанная ремиссия наблюдалась лишь в 8% случаев. Ведущим фактором, определяющим скорость образования фиброза при ХГС у детей (при отсутствии кофакторов гепатотоксичности, таких как болезни обмена, алкоголь, наркотики), является длительность инфицирования на фоне продолжающейся репликации HCV [10, 11]. Инфицирование детей возможно как перинатально, так и парентерально. По мнению ряда авторов, к факторам риска вертикальной передачи HCV-вируса можно отнести высокую вирусную нагрузку у матери (>10⁵ копий/мл),

длительный безводный период в родах, коинфекцию с ВИЧ. Передача HCV может происходить трансплацентарно в результате разрыва мелких сосудов плаценты, при контаминации ребенка кровью матери, мацерации его кожи околоплодными водами, попадания их на конъюнктиву и заглатывания во время прохождения по родовым путям, и в целом не превышает 3,5–5% [2, 3, 12]. Опасность HCV при инфицировании им в период новорожденности или раннем детстве состоит в том, что к пубертатному периоду у ребёнка уже может сформироваться цирроз печени или гепатоцеллюлярную карциному (ГКЦ), что значительно сокращает продолжительность и качество жизни [3, 12–14]. Поэтому крайне важно своевременно диагностировать ХГС у детей и определить показания к проведению противовирусной терапии.

Клиническим примером неблагоприятного исхода ХГС может служить следующий случай. Больной 22 года (2014 г.), электромонтёр. Жалобы на общее недомогание, тяжесть в области печени, тошноту, плохой аппетит.

Из анамнеза заболевания известно, что ХГС впервые выявлен в 2012 году, обследовался самостоятельно, взят на диспансерный учёт, АлАТ в пределах 2-N, принимал курсами карсил (препарат расторопши). В 2013 г. при углублённом обследовании выявлена RNA_{HCV+} , генотип 1b, по данным эластометрии – стадия F4. Внесён в реестр нуждающихся в противовирусной терапии.

Эпидемиологический анамнез: ХГС выявлен два года назад при обследовании по контакту с братом. Проживает с мамой и братом в благоустроенной квартире, у брата ХГС, мама на вирусные гепатиты не обследована. Получал гемотрансфузии в 1992 г. в роддоме. Травм, операций не было; тату, пирсинг не делал, употребление в/в наркотиков отрицает, от гепатита В привит. Другие хронические заболевания отрицает, аллергологический анамнез не отягощён.

При осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет, повышенного питания. ИМТ=29,35 (рост 178, вес 93 кг) – ожирение 1-й ст. (учитывая возрастную норму ИМТ – 20–25). Язык обложен белым налетом у корня. Периферические лимфоузлы не увеличены. Дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 74 уд/мин, АД – 125/85 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий безболезненный, размеры печени по Курлову 11-10-9, край печени ровный, чувствительный, эластичный; селезенка не определяется. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Менингеальных знаков нет. Диурез в пределах нормы.

Проведено обследование:

ОАК от 07.11.2014. Нб – 169 г/л, Эр – $5,6 \times 10^{12}$ /л, ЦП – 0,91, Тр – 201×10^9 /л, Лейк – $4,5 \times 10^9$ /л, пал – 1%, сегм – 40%, эоз – 3%, лимф – 50%, мон – 6%, СОЭ – 2 мм/ч.

В ОАМ от 07.11.2014 уд. вес – 1007, белок – 0,01 г/л, Лейк – 0–1 п/зр, Эр – 0–1 п/зр., уробилин -, билирубин -, сахара нет, эпителий плоский 1–2 в п/з.

Биохимический анализ крови: билирубин общий – 17,9 мкмоль/л, прямой – 2,8 мкмоль/л, АлАТ – 67,8 Ед (N-0-40 Ед), АСТ – 34,9 Ед (N-0-40 Ед), тимоловая проба – 2,63 Ед, общий белок – 65,3 г/л, альбумины – 61,3%; индекс А/Г = 1,59; протромбин – 89,4%, МНО – 1,12; ЩФ – 123,1 U/L (3-258), ГГТП – 45,9 U/L (до 49), креатинин, мочевины, холестерин и амилаза крови в пределах нормы. Кровь на RW и ВИЧ отр.

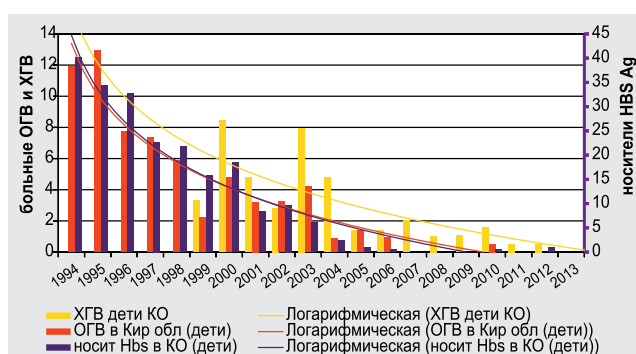


РИС. 1.
Заболеваемость ОГВ, ХГВ и носительство HBsAg у детей в Кировской области.

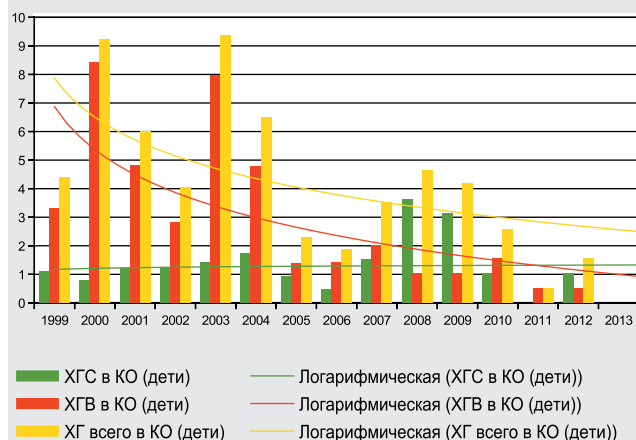


РИС. 2.
Заболеваемость ХГ, ХГС и ХГВ у детей в Кировской области.

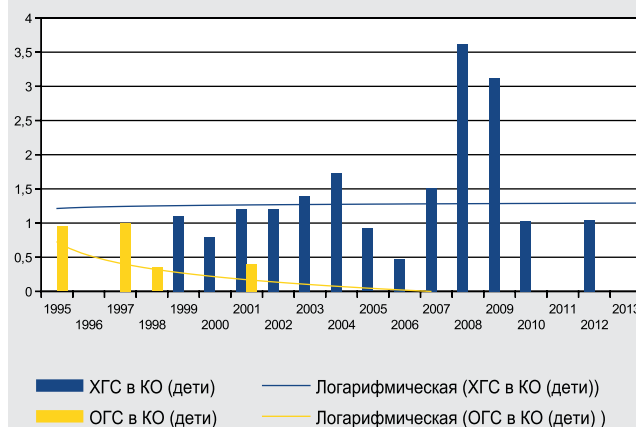


РИС. 3.
Заболеваемость ОГВ и ХГС у детей в Кировской области.

Маркёры вирусных гепатитов: а/HCV сумм+, а/HCV IgM+, индекс avidности 98,8%. $RNA_{HCV} - 3 \times 10^5$ ME/мл, генотип 1b.

Данные фиброэластометрии печени (2014 г.):

Показатель эластичности – 53,3 kPa; IQR – 8,3 kPa; CS – 57,1.

После проведенного обследования был выставлен диагноз: Хронический гепатит С на стадии цирроза печени класс «А» по Child-Pugh (5 баллов), фаза высокой репликации, активность минимальная. ХПН-0. Сопутствующий: Метаболический синдром, морбидное ожирение I ст.

ТАБЛИЦА.
Динамика заболеваемости ХГВ у детей

Нозологии	Период наблюдения	Тприроста/снижения	Тпр./сн.средне-годовое	Выраженность тенденции
ОГС	1995-2013 г.г.	-130,40%	-20,80%	выраженная
ОГВ	1994-2013 г.г.	-121,50%	-15,50%	выраженная
ХВГ (всего)	1999-2013 г.г.	-69,80%	-7,70%	выраженная
ХГВ	1999-2013 г.г.	-93,10%	-12,40%	выраженная
Носители HbsAg	1994-2013 г.г.	-126,70%	-17,30%	выраженная
ХГС	1999-2013 г.г.	47,70%	2,70%	умеренная

В связи с наличием у больного выраженных изменений эластичности ткани печени (53,3 кПа), ожирения I степени и отсутствием клинических признаков декомпенсации цирроза, были дополнительно рассчитаны индексы APRI и FIB₄, при помощи которых можно оценить стадию фиброза с учётом ожирения. Индекс FIB₄ составил 0,49 (при значении показателя <1,45 выраженный фиброз 3–4-й степени в 90% отсутствует); индекс APRI=0,43 (при индексе <0,7 в 77% случаев цирроза нет) [15–17]. При расчёте коэффициент MELD составил 8,5 баллов, т. е. риск смерти в предстоящие три месяца не более 9%.

В данном случае при выраженных изменениях в ткани печени по результатам эластометрии ПВТ противопоказана, но учитывая у больного ожирение и рассчитав индексы фиброза APRI и FIB₄ (которые указывают на отсутствие цирроза), а также опираясь на клиническую картину, можно констатировать отсутствие декомпенсации цирроза. Таким образом, несмотря на показатели фиброэластометрии, которые соответствовали циррозу класса «С» по Child-Pugh, комплексные альтернативные методы оценки фиброза, рекомендованные ВОЗ, позволили определить у больного стадию цирроза как компенсированную [1].

Учитывая у больного наличие цирроза класса «А», молодой возраст и дальнейший высокий риск неблагоприятных исходов (декомпенсация цирроза, ГЦК, смерть), была настоятельно рекомендована и начата комбинированная противовирусная терапия (ПЭГ-интерферон + рибавирин).

Этот клинический пример демонстрирует формирование HCV-цирроза у юноши при инфицировании им в детстве, когда к подростковому периоду развивается продвинутая стадия цирроза печени на фоне латентного течения заболевания.

Выводы

1. Особенностью современной эпидемической ситуации по HBV- и HCV-инфекции у детей в Кировской области является абсолютное преобладание хронических форм над острыми. Заболеваемость ХВГ в десятки раз выше у взрослых по сравнению с детьми.

2. С 1996 года выявлена положительная тенденция к значительному снижению заболеваемости всеми формами HBV-инфекции у детей в результате всеобщей вакцинации новорожденных против гепатита В (при ОГВ — Тсн. -121,5%; при ХГВ — Тсн. 93,1%; при носительстве HbsAg — Тсн. 126,7%).

3. Заболеваемость ХГС у детей имеет тенденцию к росту, и в последние три года заболеваемость ХГС превышает таковую при ХГВ. Среднегодовой темп прироста заболева-

емости ХГС у детей до 14 лет в регионе (Тпр./среднегодовое) составил +2,7%; за весь период наблюдения он составил +47,7% (тенденция умеренная).

4. При инфицировании ребёнка в раннем детстве или перинатально и дальнейшей длительной персистенции HCV-вируса в течение 15–20 лет значительно повышается риск развития неблагоприятных исходов ХГС (цирроза, внепечёночных проявлений, ГЦК) уже к пубертатному периоду.

ЛИТЕРАТУРА

- ВОЗ. Гепатит С. Информационный бюллетень ВОЗ. Женева: ВОЗ, 2014. № 164.
VOZ. Hepatit S. Informacionniy byulleten' VOZ. Zheneva: VOZ, 2014. № 164.
- Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др. Гепатит С в России: Эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2012. № 3. С. 4-10.
Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. i dr. Hepatit C v Rossii: Epidemiologicheskaya kharakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2012. № 3. S. 4-10.
- Московская И.А. Болезни печени у детей. Тула: Гриф, 2007. 567 с.
Moskovskaya I.A. Bolezni pecheni u detey. Tula: Grif, 2007. 567 s.
- Роспотребнадзор по Кировской области и РФ. <http://www.43.rospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru> (электронный ресурс, дата доступа: 24.10.15)
Rospotrebnadzor po Kirovskoy oblasti i RF. http://www.43.rospotrebnadzor.ru i http://rospotrebnadzor.ru (elektronniy resurs, data dostupa: 24.10.15)
- Шкарин В.В., Потехина Н.Н. и др. Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости / под ред. В.В. Шкарина, Р.С. Рахманова. Н. Новгорода: Изд. НГМА, 2009. 160 с.
Shkarin V.V. Potekhina N.N. i dr. Osnovy retrospektivnogo analiza infekcionnoy zabolevaemosti / pod red. V.V. Shkarina, R.S. Rakhmanova. N. Novgoroda: Izd. NGMA, 2009. 160 s.
- Хохлова Н.И., Толоконская Н.П., Пупышев А.Б. и др. Многофакторная оценка эндогенной интоксикации у больных хроническим вирусным гепатитом С. Клиническая лабораторная диагностика. 2010. № 8. С. 30-33.
Khohlova N.I., Tolokonskaya N.P., Pupyshv A.B. i dr. Mnogofaktornaya ocenka endogennoy intoksikatsii u bol'nykh khronicheskim virusnym gepatitom C. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2010. № 8. S. 30-33.
- Рябикова Т.Ф., Ефимов Е.И. Хронические вирусные гепатиты в Приволжском федеральном округе. Мир вирусных гепатитов. 2007. № 6. С. 2-5.
Ryabikova T.F., Efimov E.I. Khronicheskie virusnye gepatity v Privolzhskom federal'nom okruge. Mir virusnykh gepatitov. 2007. № 6. S. 2-5.
- Демографический ежегодник России. 2010-2013 г.г.: <http://www.gks.ru/bgd/regl> (электронный ресурс, дата доступа: 24.10.15)
Demograficheskiy ezhegodnik Rossii. 2010-2013 g.g.: http://www.gks.ru/bgd/regl (elektronniy resurs, data dostupa: 24.10.15)
- Онищенко Г.Г. «Об анализе заболеваемости вирусными гепатитами В и С детей в возрасте до 1 года»: письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека № 01/6510-8-32 от 20.06.2008.
Onischenko G.G. «Ob analize zabolevaemosti virusnymi gepatitami B i C detey v vozraste do 1 goda»: pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zaschity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka № 01/6510-8-32 ot 20.06.2008.
- Баранов А.В. Эпидемиологические факторы и клиничко-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 41 с.

Baranov A.V. *Epidemiologicheskie faktory i kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C: avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. Moskva, 2009. 41 s.*

11. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чередниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТВ. М.: Новая волна, 2003. 432 с.

Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Cherednichenko T.V. *Virusnye gepatity ot A do TTV. M.: Novaya volna, 2003. 432 s.*

12. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность. Клиническая фармакология и терапия. прил. Гепатологический форум. 2009. № 3. С. 2-10.

Ignatova T.M. *Khronicheskiy gepatit C i beremennost'. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. pril. Gepatologicheskiy forum. 2009. № 3. S. 2-10.*

13. Краснопольская И. Танцевать от почки. Российская газета. 2008. 14 фев. № 4588. С. 1-6.

Krasnopol'skaya I. *Tancevat' ot pochki. Rossiyskaya gazeta. 2008. 14 fev. № 4588. S. 1-6.*

14. Fattovich G., Giustina G., Degos F. et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997. № 112 (2). P. 463-472.

15. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N. et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006. № 43. P. 1317-1325.

16. Kamath P.S., Kim W.R. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007. № 45. P. 797-805.

17. Lin Z.H., Xin Y.N., Dong Q.J. et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011. № 53. P. 726-736.



УДК: 616.921-053.2/5-07-036.22(470.56)

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ ГОРОДА ОРЕНБУРГА

А.С. Паньков¹, Н.Б. Денисюк¹, О.В. Кайкова²,

¹ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет»,

²ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая инфекционная больница»

Денисюк Нина Борисовна – e-mail: denisuknina@mail.ru

Под наблюдением находились 75 детей в возрасте от 1 месяца до 12 лет с диагнозом «Коклюш». Не получили вакцинацию 34 ребенка (45,3%), из них 16 в возрасте до 3 месяцев. Коклюш у непривитых детей в возрасте до года имел тяжелое и осложненное течение. У привитых детей старше года тяжелые формы коклюша не наблюдались. Коклюш у детей старше трех лет и подростков протекал с длительным кашлем, без осложнений и нарушения состояния.

Ключевые слова: коклюш, дети, инфекция, клинические проявления, вакцинация.

There are 75 children at the age from 1 month to 12 years under supervision with the diagnosis «whooping cough». 34 children (45,3%), 16 of them at the age to 3 months did not take vaccination. Unvaccinated children with whooping cough at the age up to 1 year had severe complications. Vaccinated children (older than 1 year) did not have severe forms of whooping cough. Childrens whooping cough at the age of 3 years old up to teenagers was characterized with prolonged cough without health violations.

Key words: whooping cough, children, infection, clinical manifestations, vaccination.

Коклюш до настоящего времени остается актуальной проблемой не только в России, но и во всем мире. Коклюшем заболевают 90–100% восприимчивых лиц, находившихся в тесном семейном контакте с больным; среди подростков старше 15 лет заболевают 83% [1]. У детей раннего возраста коклюш протекает особенно тяжело, преобладают тяжелые и среднетяжелые формы заболевания, высока вероятность летальных исходов и тяжелых резидуальных явлений (хронических бронхолегочных заболеваний, задержки психомоторного развития, неврозов и др.) [2]. У подростков и взрослых коклюш, напротив, протекает в стертой и атипичной форме, что нередко затрудняет своевременную диагностику [3]. Отсутствие должного обследования и настороженности врачей при длительном кашле у молодых людей способствует распространению инфекции и значительному росту заболеваемости [4].

Цель работы: проанализировать эпидемиологические и клинические особенности течения коклюша у детей г. Оренбурга на современном этапе.

Материал и методы

Проведен анализ 75 историй болезни пациентов с диагнозом «коклюш», в возрасте от 1 месяца до 12 лет, пролеченных в Областной клинической инфекционной больнице г. Оренбурга (главный врач – В.Ф. Прусс) за 2007–2014 гг. Анализ заболеваемости коклюшем в регионе проведен с учетом «Сведений об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (форма № 2), данных ежегодных статистических отчетов по инфекционному стационару. При поступлении в стационар пациентам с диагнозом «Коклюш» проводилось комплексное клиническое обследование, которое включало: объективный осмотр, клинико-биохимическое исследование крови, мочи, рентгенографию легких, бактериологическое исследование мокроты с посевом на питательные среды, серологическое исследование крови в парных сыворотках (РПГА), при необходимости использовались дополнительные инструментальные исследования и консультации узких специалистов (пульмонолог, хирург).

Полученные данные были обработаны статистически, в соответствии с положениями доказательной медицины,

с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistika 6, Excel на базе операционной системы Windows XP.

Результаты и их обсуждение

Диагноз «Коклюш» был подтвержден 75 пациентам. Возрастная структура детей: до 3 месяцев – 16 (21,3%), от 3 месяцев до 1 года – 41 (54,7%), от 1 года до 3 лет – 11 (14,7%), старше 3 лет – 7 (9,3%) детей. Мальчиков было 47 (62,7%), девочек 28 (37,3%). С легкими формами заболевания поступило 7 (9,3%), со среднетяжелыми – 44 (58,7%), с тяжелыми – 24 пациента (32%). Отягощенный преморбидный фон в виде перинатального поражения ЦНС, пневмопатий, частых ОРВИ (более 4 раз в год) выявлен у 27 детей (60%). Бактериологическое подтверждение коклюша имело место у 36 больных, серологическое – у 54 детей.

По данным статистических отчетов в г. Оренбурге ежегодно регистрируется заболеваемость коклюшем. Динамика показателей заболеваемости коклюшем отражает периодичность подъема заболеваемости в различные годы (рис. 1). Максимальное поступление больных отмечено в 2011 году, со значительным снижением в 2010 и 2013 годах. Анализ поступления пациентов с коклюшем в различные месяцы года выявил сохранение для коклюша «сезонности»: 67,7% детей поступили в осенне-зимний период, с максимальным количеством заболеваний в декабре–январе 22(37,9%), в последующие месяцы отмечено снижение поступления больных до единичных случаев в летний период (рис. 2). При сборе эпидемиологического анамнеза у 32 человек (42,7%) были указания на поступление из семейного очага, где был контакт с длительно кашляющими старшими детьми или взрослыми данной семьи. Все дети в возрасте до трех месяцев поступали из семейных очагов. Обследование в очаге (обследовано 12 человек) подтверждало диагноз коклюша у длительно кашляющего (серологическое исследование крови в парных сыворотках показывало рост титра антител, при бактериологическом исследовании мокроты выделен возбудитель коклюша *Bordetella pertussis*). Специфическая профилактика коклюшной инфекции значительно снижает показатели заболеваемости коклюшем. Согласно анамнестическим данным в наших исследованиях вакцинацию от коклюша не получил 31 пациент (41,3%), из них 16 детей в возрасте до трех месяцев, когда вакцинация согласно календарю прививок еще не начиналась. Причины и структура отказов от вакцинации у детей представлены на рисунке 3. Неполная вакцинация с нарушением графика и медицинскими отводами имела место у 35 детей (46,7%), у 9 (12,0%) вакцинация была полная. Таким образом, коклюшная инфекция чаще встречается у невакцинированных или вакцинированных с нарушением календаря прививок детей в возрасте до года, источником инфекции для таких детей являются старшие члены семьи с длительным кашлем.

При анализе клинической картины коклюша у наблюдаемых больных выявлены некоторые клинические особенности заболевания в зависимости от возраста и наличия или отсутствия вакцинации. Клинические проявления коклюша в группе не привитых детей (31): заболевание имело постепенное начало у всех наблюдаемых пациентов

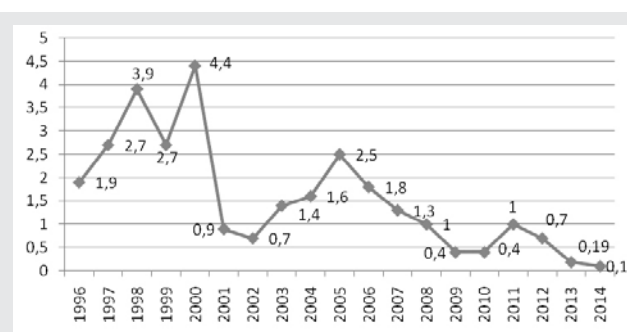


РИС. 1.

Годовая динамика показателей заболеваемости коклюшем в Оренбургском регионе (на 100 тыс. населения).

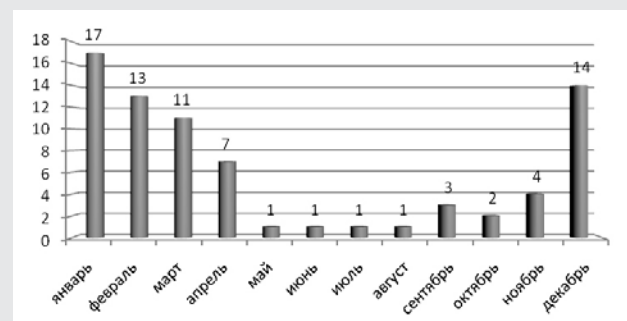


РИС. 2.

Динамика поступления пациентов в инфекционный стационар г. Оренбурга с диагнозом «Коклюш» в зависимости от месяца года (количество человек).

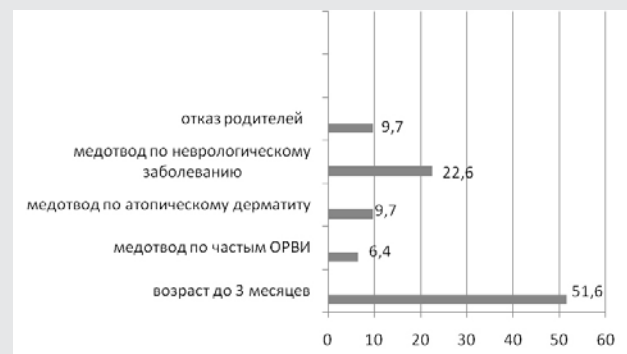


РИС. 3.

Структура отказов от вакцинации и причины ее отсутствия в группе детей, не получивших вакцинацию от коклюша (%).

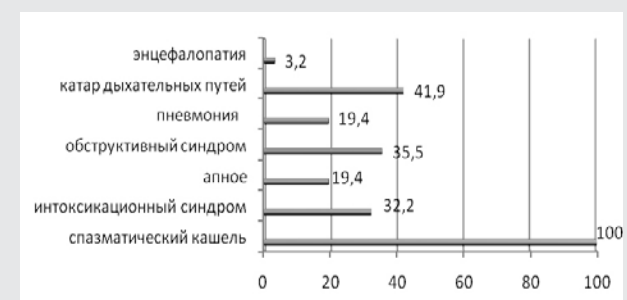


РИС. 4.

Выраженность клинических синдромов в остром периоде коклюша у детей, не получивших вакцинацию (%).

и начиналось с появления кашля (100%). Выраженный синдром интоксикации отсутствовал у всех больных, умеренный синдром интоксикации (с незначительным подъемом температуры до 37,5°C) имел место лишь у 32,2% пациентов. Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей в виде гиперемии дужек был отмечен у 41,9% детей (рис. 4). Все дети данной группы поступали в периоде спазматического кашля, легких форм заболевания зарегистрировано не было, в тяжелой форме коклюш протекал у 23 детей (30,7%), из них у 9 человек в возрасте до трех месяцев. Тяжелые формы коклюша были обусловлены проявлениями апноэ (6), явлениями бронхиальной обструкции (11), пневмонией (6), приступообразным кашлем более 20 раз за сутки (4), энцефалопатией (1). При лабораторном обследовании в крови у 24 пациентов отмечался лейкоцитоз с лимфоцитозом.

Клинические проявления коклюша в группе полностью привитых (9) и привитых с нарушением графика (35) имели свои особенности: у полностью привитых детей (все дети были старше 6 лет и подростки) заболевание протекало в виде длительного кашля на фоне нормальной температуры без интоксикационного синдрома, спазматического кашля не отмечалось. Аускультация и рентгенологическая картина в легких не выявляли каких-либо тяжелых изменений. Основная жалоба пациентов данной группы – длительный кашель. В группе привитых с нарушением графика лишь у 11 (14,6%) пациентов кашель имел приступообразный характер. При лабораторном обследовании в крови у 28 пациентов отмечались лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, замедление СОЭ.

Выводы

1. На современном этапе для коклюша у детей г. Оренбурга характерно сохранение осенне-зимней сезонности, периодичности и очаговости.

2. В эпидемический процесс чаще вовлекаются непривитые дети в возрасте до года, а также привитые дети старших возрастных групп и взрослые.

3. У детей в возрасте до трех месяцев коклюш протекает в тяжелой форме, с осложнениями, источником инфекции для данной возрастной группы являются старшие дети в семье или взрослые с длительным кашлем.

4. Коклюш у привитых детей и взрослых протекает в виде длительного кашля без осложнений и ухудшения состояния.

5. Вовлечение в эпидемиологический процесс детей старшего возраста и взрослых с длительным кашлем диктует необходимость обследования на коклюш данной категории населения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Галицкая М.Г., Намазова Л.С., Федосеенко М.В., Гайворонская А.Г., Алексина С.Г. Реактогенность ацеллюлярной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста. Педиатрическая фармакология. 2008. № 5 (1). С. 14-19.

Galickaya M.G., Namazova L.S., Fedoseenko M.V., Gayvoronskaya A.G., Aleksina S.G. Reaktogennost' acellyulyarnoy koklyushnoy vakciny i vozmozhnost' eyo ispol'zovaniya u detey starshego vozrasta. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2008. № 5 (1). S. 14-19.

2. Zouari A. The new health legacy: When pertussis becomes a heritage transmitted from mothers to infants. J. Med. Microbiol. 2011. Vol. 29. № 3. P. 613-619.

3. Геворкян А.К., Галицкая М.Г., Ботвиньева В.В. Актуальные вопросы эпидемиологии и профилактики коклюшной инфекции. Педиатрическая фармакология. 2007. № 4 (1). С. 90-91.

Gevorkyan A.K., Galickaya M.G., Botvin'eva V.V. Aktual'nye voprosy epidemiologii i profilaktiki koklyushnoy infekcii. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2007. № 4 (1). S. 90-91.

4. М.В. Сухинин. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005. № 5 (6). С. 17-21.

Sukhinin M.V. Koklyush. Trebuetsya novaya strategiya diagnostiki i vakcinoprofilaktiki. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2005. № 5(6). S. 17-21.

УДК: 616.9-07

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БИНОДАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ФОНЕ ВИРУСА ЭПШТЕЙН-БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

**Е.В. Малкина^{1,2}, Д.Ф. Егоров^{2,3,4}, Е.Ф. Лукушкина⁵,
Е.В. Колбасова^{5,6}, А.С. Кветная², О.А. Гордеев^{4,7}, Е.С. Анцупова⁷,**

¹ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»;

²Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, г. Санкт-Петербург;

³ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова»;

⁴ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург;

⁵ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»;

⁶ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», г. Санкт-Петербург

Малкина Елизавета Викторовна – e-mail: elizaveta.malkina23@mail.ru

Представлен случай клинического наблюдения ребенка с выраженной бинодальной дисфункцией (дисфункцией синусового узла, дисфункцией АВ-соединения, транзитной АВ-блокадой 1-й степени, транзитной АВ-блокадой 2-й степени 1-го типа) приобретенного генеза на фоне хронической герпетической инфекции. По результатам клинко-лабораторных и инструментальных исследований в динамике, включающих ЭКГ, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру, чреспищеводное электрофизиологическое исследование сердца, наблюдалось прогрессирование выраженности брадикардии (дисфункции СА-узла) и нарушения АВ-проведения. У ребенка была выявлена инфекция, вызванная вирусом Эпштейн-Барра (ВЭБ), которая могла потенциально способствовать как манифестации, так и прогрессированию бинодальной дисфункции. После лечения ВЭБ-инфекции продемонстрировано улучшение проводимости и автоматизма сердца.

Ключевые слова: миокардит, аритмии, АВ-блокада, воспаление, дети, инфекции, биопленки.

A case of clinical observation of a child having expressed binodal dysfunction is represented (dysfunction of a sinus node, dysfunction of AB-connection, transit AB-blockage of the 1st degree, transit AB-blockage of the 2nd degree, 1 type) having acquired genesis against the background of chronic herpes infection. In accordance with the results of clinical laboratory and instrumental studies in the dynamics including ECG, echocardiogram, load tests, daily ECG-monitoring in accordance with Holter, transesophageal electro-physiological study of heart progressive expression of bradycardia was observed (dysfunction of CA-node), as well as disorders of AB-conduct. The child showed infection caused by Epstein-Barr virus (EBV) which could potentially contribute to manifestation and progression of bimodal dysfunction. After treatment of EBV infection improvement of conductivity and automatic heart rate was demonstrated.

Key words: myocarditis, arrhythmia, AB-blockage, inflammation, children, infections, biofilms.

Введение

Несмотря на большой прогресс в изучении клинических, патоморфологических, молекулярно-генетических аспектов нарушений ритма и проводимости сердца у детей, этиология и патогенез последних часто остаются неизвестными. На основании имеющихся на сегодняшний день стандартных методов исследования, применяемых в детской кардиологии, установить причину нарушений ритма и проводимости сердца часто не представляется возможным, за исключением форм, которые развиваются после подтвержденного миокардита. В свое время это побудило к поиску новых малоинвазивных методик, дающих сведения о патологических процессах, протекающих в сердечной ткани. Большую помощь в оценке морфологических изменений в сердце при жизни оказывает изучение биопсийного материала из разных отделов сердца. На сегодняшний день доказано, что выраженность клинической картины заболевания в большей мере зависит от кардио-

склероза и дистрофии кардиомиоцитов и в меньшей – от воспаления. Возможно поэтому дебют хронического миокардита без развития выраженного кардиосклероза, особенно у лиц молодого возраста, может протекать практически бессимптомно. О возможностях и результатах эндомикардиальной биопсии (ЭМКБ) в установлении потенциальной этиологии прогрессирующих нарушений ритма и проводимости сердца у детей мы неоднократно сообщали в ранее опубликованных работах [1, 2, 3]. Морфологи предлагают отслеживать результаты лечения по выраженности лейкоцитарной инфильтрации в миокарде [4]. По данным Л.Б. Митрофановой с соавт. [5] присутствие кардиотропных вирусов в кардиомиоцитах является триггером прогрессии нарушений сердечного ритма. Однако метод ЭМКБ не может применяться широко даже в крупных медицинских центрах и с этической точки зрения далеко не всегда может быть использован повторно. Для оценки течения заболевания и коррекции проводимого

лечения необходима оценка клинических, лабораторных и инструментальных показателей в динамике. В соответствии с современными концепциями предполагается, что одну из ведущих ролей в патогенезе многих нарушений ритма и проводимости сердца играет иммуновоспалительная активация. В работах Н.В. Хорошиловой [6] показано, что вирусы гриппа, риносинцитиальный (РС) вирус и риновирус, вызывают избыточную продукцию противовоспалительных цитокинов с повреждающим действием на органы и ткани. Так, РС вирус способен снижать продукцию дефензинов – белков, оказывающих антибиотикоподобное действие, что приводит к быстрой колонизации слизистых оболочек бактериями и стимулирует новую волну синтеза противовоспалительных цитокинов. С другой стороны, вирусы могут оказывать и прямое токсическое действие на иммунокомпетентные клетки и, как следствие, приводить к хронизации воспаления. Иммунный дисбаланс «открывает дорогу» бактериальной и грибковой флоре, ведёт к формированию биопленок, рецидивированию инфекций, вызванных ассоциациями различных возбудителей, усугублению дисфункции иммунного ответа.

В качестве примера приводим случай динамического наблюдения за пациенткой Б. с бинодальной дисфункцией приобретенного генеза на фоне хронической герпетической (ВЭБ) инфекции.

Клиническое наблюдение.

Анамнез заболевания. В возрасте 10 месяцев впервые на профилактическом осмотре выслушан систолический шум сердца, который был расценен как функциональный. Наблюдалась амбулаторно. С возраста 3 лет занималась танцами, нагрузки переносила адекватно. Наличие у ребенка синкопальных состояний, головокружений мать ребенка отрицала. По ЭКГ, впервые записанной в возрасте 3 лет, – ритм синусовый, ЧСС – 71–85–89 в минуту, PQ 160 мс, на фоне физической нагрузки и эмоциональной реакции интервал PQ 140 мс. В возрасте 4 лет 10 месяцев – синусовая брадикардия с ЧСС 58–68 в минуту, обращало на себя внимание нарастание длительности интервала PQ до 180 мс (АВ-блокада 1-й степени). Тогда же впервые выполнена ЭхоКГ: ФВ 81%, ФУ 42%, КДРЛЖ 3,35 см (размер левого желудочка на верхней границе нормы). Жалоб не предъявляла. В динамике в возрасте 5 лет отмечалась синусовая брадикардия с ЧСС до 50 в минуту, интервал PQ сохранялся 160–180 мс, после физической нагрузки: ритм синусовый, ЧСС 109 в минуту, PQ 140–130–120 мс, на 3-й минуте восстановительного периода – ритм синусовый, ЧСС 56 в минуту. Со слов матери, госпитализации не предложено. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования в возрасте 5 лет 8 месяцев: основной ритм синусовый, средняя ЧСС 92 в минуту, максимальная ЧСС 150 в минуту, минимальная ЧСС 60 в минуту в дневные часы и 65, 102 и 52 в минуту, соответственно, в ночные часы, максимальная пауза 1515 мс (за счет синусовой брадиаритмии), отмечалось транзиторное замедление АВ проводимости до АВ-блокады 1-й степени (PQ 180 мс). На тот момент брадикардия расценена как дисфункция синусового узла. Были рекомендованы препараты белладонны. С 6 лет занималась фигурным катанием, любительским плаванием в бассейне (занятия длились от 1 до 3 часов 4 раза в

ТАБЛИЦА.

Схема назначения виферона

2 дня	7 дней	14 дней	1 месяц	2 месяца
500 тыс. МЕ 2 раза в день (утро, вечер) per rectum	500 тыс. МЕ 1 раз в день (вечером) per rectum	500 тыс. МЕ 1 раз в день (вечером) через день per rectum	500 тыс. 1 раз в день (вечером) 2 раза в неделю (понедель- ник, четверг) per rectum	500 тыс. МЕ 1 раз в день (четверг, вечером) 1 раз в неделю (per rectum)

неделю). Нагрузки переносила удовлетворительно. В динамике по ЭКГ в возрасте 6 лет: ритм синусовый, ЧСС 75–50 в минуту, стоя – 66 в минуту, эпизоды замещающего «медленного» суправентрикулярного эктопического ритма, транзиторная СА-блокада, АВ-блокада 1-й степени, впервые зарегистрирована АВ-блокада 2-й степени 1-го типа (пауза 1601 мс). При проведении суточного ЭКГ-мониторирования в те же сроки: ритм синусовый, средняя ЧСС 85 в минуту, максимальная ЧСС 158 в минуту, минимальная ЧСС 58 в минуту в дневные часы и 56, 83 и 46 в минуту, соответственно, в ночные часы. Максимальная пауза 1781 мс в ночные часы за счет синусовой брадиаритмии во время ночного сна; зарегистрирован эпизод АВ-блокады 1-й степени (PQ 211 мс). Диагноз трактовался как бинодальная дисфункция. Назначен милдронат, ноотропоподобные препараты. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования в динамике в возрасте 6 лет 3 месяцев: ритм синусовый, средняя ЧСС 85 в минуту, максимальная ЧСС 158 в минуту, минимальная ЧСС 58 в минуту в дневные и, соответственно, 56, 83 и 46 в минуту в ночные часы. За период дальнейшего наблюдения видимого положительного эффекта не отмечено. По данным ЭКГ в возрасте 7 лет: ЧСС 75–50 в минуту, стоя – 66 в минуту, регистрировались эпизоды замещающего эктопического суправентрикулярного ритма, транзиторная СА-блокада, АВ-блокада 1-й степени, АВ-блокада 2-й степени 1-го типа (максимальная пауза 1660 мс). По результатам ЭхоКГ обращало на себя внимание формирование дилатации левых камер сердца (КДРЛЖ стал 4,15 см), сократительная способность миокарда оставалась сохранной (ФВ 74%, ФУ 43%). При проведении суточного ЭКГ-мониторирования: средняя ЧСС 81 в минуту, максимальная ЧСС 166 в минуту, минимальная ЧСС 54 в минуту в дневные часы и 60, 99 и 47 в минуту, соответственно, в ночные часы, отмечалась стойкая АВ-блокада 1-й степени, интервал PQ составлял 200 мс, транзиторная АВ блокада 2-й степени 1-го типа (максимальная пауза 1664 мс). Наряду с этим хуже стала переносить физические нагрузки, отмечала некоторое ухудшение общего самочувствия. Назначен повторный курс терапии ноотропоподобными препаратами, мембраностабилизаторами, холинолитиками. Рекомендована плановая госпитализация для обследования в динамике, уточнения диагноза и выработки тактики дальнейшего ведения и лечения.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, протекающей на фоне хронического пиелонефрита, с угрозой прерывания (стационарное сохранение). Матери на момент беременности был 31 год, профессиональная

вредность до беременности в течении 11 лет (химические вещества); вредные привычки отрицала. Отцу 38 лет, не обследован, злоупотреблял никотином. Мать на ВУИ не обследована. Роды в срок, закричала сразу, масса тела при рождении 3040 г, длина 50 см.

При поступлении в отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС ГКБ № 31 девочка активно жалоб не предъявляла. Состояние по заболеванию было средней тяжести, самочувствие удовлетворительное. Кожные покровы чистые, бледные, без цианоза. Пульс аритмичный, брадикардия с ЧСС 50–55 в минуту. Границы сердца перкуторно не расширены. Тоны сердца ясные, аритмичные. Выслушивался систолический шум с эпицентром в точке Боткина-Эрба. Печень, селезенка не были увеличены. Периферических отеков не было. При обследовании по ЭКГ: синусовая брадиаритмия с ЧСС 40–55 в минуту, длительность интервала PQ в норме, синдром ранней реполяризации желудочков. По ЭхоКГ данных за снижение сократительной способности миокарда не получено (ФВ 66,4%, ФУ 36%, КДРЛЖ 3,75 см). При проведении суточного ЭКГ-мониторирования: ритм синусовый, средняя ЧСС 59 в минуту, максимальная ЧСС 122 в минуту, минимальная – 35 в минуту. Пауз, длительностью 2 секунды и более, эктопических нарушений сердечного ритма, ишемических изменений не зарегистрировано. Максимальная пауза 1867 мс (за счет синусовой брадиаритмии в период ночного сна), транзиторное замедление АВ-проводимости до АВ-блокады 1-й степени, эпизоды АВ-диссоциации, периоды выраженной брадикардии с ЧСС до 40 в минуту в дневные и до 35 в минуту в ночные часы. При проведении велоэргометрии: адекватная реакция по ЧСС (прирост ЧСС 100%), АВ-проводимость в норме, нормотонический тип реагирования. В ходе пробы ухудшения общего самочувствия, синкопе, ишемических изменений не зафиксировано, нарушений ритма и/или проводимости не спровоцировано, толерантность к физической нагрузке удовлетворительная. Результаты чреспищеводного электрофизиологического исследования сердца с медикаментозным тестированием свидетельствовали в пользу выраженной бинодальной дисфункции (дисфункции СА-узла, дисфункции АВ-соединения, транзиторной АВ-блокады 1-й степени): ВВФСУ 1512 мс (норма до 1230 мс), КВВФСУ 691 мс (норма до 460 мс), АВ-проведение 120 импульсов в минуту (норма от 130 импульсов в минуту), транзиторная АВ-блокада 1-й степени (PQ до 191 мс). После артопинизации наблюдалась нормализация электрофизиологических показателей функции СА-узла и АВ-соединения (ВВФСУ 887 мс, КВВФСУ 299 мс, АВ-проведение 210 импульсов в минуту, PQ 140 мс). По результатам лабораторных тестов обращало на себя внимание наличие лимфоцитоза при клиническом исследовании крови (46%) в отсутствии патологического показателя СОЭ (5 мм/ч). При биохимическом анализе крови отмечалось незначительное повышение КФКМВ до 31 Ед/л (при норме до 25 Ед/л), тропониновый тест отрицательный. Результаты ПЦР крови к вирусам герпеса 3, 5–8 типов, АВ, В19, на стафилококк и типирование также были отрицательные. ПЦР крови к ВЭБ была положительной.

На основании анализа жалоб, анамнестических данных, результатов обследования в динамике диагнозов бинодальной дисфункции был подтвержден. Несмотря на незначительное повышение КФКМВ до 31 Ед/л, убедительных данных за активный воспалительный процесс в миокарде получено не было (не лихорадила, СОЭ оставалась в норме, результаты тропонинового теста в динамике без патологии). За период динамического наблюдения в течение последующих трех месяцев отмечалось сокращение размеров левого желудочка (КДРЛЖ от 4,1 до 3,75 см). Сократительная способность миокарда оставалась сохранной, но обращало на себя внимание относительное снижение ФВ (с 74 до 66,6%) и ФУ (с 43 до 36,0%). Наблюдалось значимое снижение количества лимфоцитов по данным клинического анализа крови (с 46 до 36%). Однако ввиду обнаружения при проведении ПЦР крови вируса Эпштейна-Барра в отсутствие клинических признаков мононуклеоза, а также учитывая анамнестические данные (лимфоцитоз, затяжное течение ОРЗ, ларинготрахеит за три месяца до последней госпитализации) нельзя было исключить постмиокардитический генез бинодальной дисфункции. Поэтому после выписки из стационара рекомендована консультация микробиолога для дообследования, уточнения диагноза, исключения скрытой хронической инфекции и определения чувствительности к антибиотикам. Также были рекомендованы контроль КФКМВ крови, ЭКГ, ЭхоКГ, суточного ЭКГ, продолжение курса терапии антиоксидантами, кардиопротекторами, периферическими холинолитиками. На базе ФГУ НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург) ребенку было выполнено морфофункциональное исследование слизистых (МФИС), включающее исследование браш-биоптатов и ларинго-трахеальных смывов на выделение потенциально этиологически значимых микроорганизмов с определением чувствительности к антибиотикам. Получены данные за наличие ВЭБ-инфекции при низком уровне местного неспецифического Ig A, дизбиоза слизистой и низкого уровня фагоцитарной активности. Ребенок был направлен к инфекционисту. Диагноз ВЭБ-инфекции был подтвержден вирусологическими и серологическими методами диагностики. Рекомендован курс терапии противовирусными препаратами (ацикловир с вифероном (таб. 1), адаптогенами. После лечения отмечалась нормализация уровня лимфоцитов и КФКМВ, антител к миокарду. При динамическом контроле через два месяца отмечалась нормализация размера левого желудочка (КДРЛЖ 3,66 см, КСРЛЖ 2,8 см).

Сократительная способность миокарда оставалась сохранной (ФВ 68%, ФУ 38%). По ЭКГ наблюдалось значительное уменьшение выраженности брадикардии (ЧСС 60–80 в минуту), улучшение процессов реполяризации. По результатам суточного ЭКГ-мониторирования: уменьшение выраженности брадикардии как в дневные, так и в ночные часы, длительности пауз, улучшение АВ-проводимости в виде уменьшения длительности интервала PQ до 170–180 мс, не зарегистрировано эпизодов АВ блокады 2-й степени. Клинически отмечалось улучшение общего самочувствия, переносимости физических нагрузок, успеваемости в школе, повышение концентрации внимания. Пациентка продолжает наблюдаться.

Заключение

Манифестация нарушений ритма и проводимости сердца может быть следствием воспаления, кардиосклероза и дистрофии миокарда, которые в свою очередь являются тремя основными составляющими любого патологического процесса в миокарде. От их соотношения зависит клиническая картина хронического миокардита. Роль скрытой хронической инфекции как этиологического фактора миокардитов до конца не ясна, но несомненно, что постоянная сенсibilизация организма является благоприятным фоном для поддержания воспалительного процесса в миокарде. В случаях отчетливого прогрессирующего течения заболевания при отсутствии признаков активности воспалительного процесса в сердце по результатам стандартного лабораторно-инструментального обследования, когда выполнить ЭМКБ из правых камер сердца не представляется возможным, морфофункциональное исследование слизистых оказывает большую помощь в установлении возможной этиологии и в выборе комплексной терапии, позволяя снизить риск и, возможно, замедлить прогрессирование заболевания. Наличие инфекционного агента или их сочетания не исключают их роли как триггера в прогрессии течения нарушения ритма и проводимости. Необходимы поиск эффективных методов ранней диагностики миокардитов с поражением проводящей системы сердца и подбор схем эффективной этиотропной терапии, установление сроков динамического контроля для снижения риска развития жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца. Необходимо применение мер, направленных на предупреждение заболевания, одними из которых являются доклиническое выявление очагов хронической инфекции и своевременная их санация.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дерюгин М.В. Миокардиты при хронических инфекциях: Автореф. дис.... док. мед. наук: Санкт-Петербург, 2003. 45 с.
Deryugin M.V. Miokardity pri khronicheskikh infekciyakh: Avtoref. dis. ... dok. med. nauk: Sankt-Peterburg, 2003. 45 s.
2. Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты. СПб.: «ЭЛБИ-СПб», 2005. С. 212-213, 246.
Deryugin M.V., Boycov S.A. Khronicheskie miokardity. SPb.: «ELBI-SPb», 2005. S. 212-213, 246.
3. Малкина Е. В. Выбор критериев клинико-инструментальной диагностики и тактики лечения нарушений ритма и проводимости сердца у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: Санкт-Петербург, 2004. 155 с.
Malkina E.V. Vibor kriteriev kliniko-instrumental'noy diagnostiki i taktiki lecheniya narusheniy ritma i provodimosti serdca u detey: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk: Sankt-Peterburg, 2004. 155 s.
4. Цыпенкова В.Г., Шварнева Г.Г., Браниште Ф.А., Самко А.Н., Наумова В.Г. Ретроспективный морфологический анализ эндомикардиальных биоптатов больных миокардитом. Архив патологии. 2002. Т. 64. № 6. С. 43-46.
Cypenkova V.G., Shvarneva G.G., Branishte F.A., Samko A.N., Naumova V.G. Retrospektivniy morfologicheskiy analiz endomiokardial'nykh biopstatov bol'nykh myokarditom. Arkhiv patologii. 2002. T. 64. № 6. S. 43-46.
5. Митрофанова Л.Б., Бещук О.В., Татарский Р.Б., Лебедев Д.С. Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка и вирусные инфекции. Вестник аритмологии. СПб. 2009. № 58. С. 15-20.
Mitrofanova L.B., Beschuk O.V., Tatarskiy R.B., Lebedev D.S. Aritmogennaya kardiomiopatiya pravogo zheludochka i virusnye infekcii. Vestnik aritmologii. SPb. 2009. № 58. S. 15-20.
6. Хорошилова Н.В. Механизмы формирования иммунного дисбаланса у больных с вирусными инфекциями респираторного тракта и новые возможности иммунокорригирующей терапии. Вопросы современной педиатрии. М. 2009. Т. 8. № 5. С. 56-61.
Khoroshilova N.V. Mekhanizmy formirovaniya immunnogo disbalansa u bol'nykh s virusnymi infekciyami respiratornogo trakta i novye vozmozhnosti immunokorrigiruyushey terapii. Voprosy sovremennoy pediatrii. M. 2009. T. 8. № 5. S. 56-61.



УДК: 616.248-053.2/5-07-092

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РЕСПИРАТОРНЫХ ДИСФУНКЦИЙ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ

А.И. Рывкин, Н.С. Побединская, Т.Г. Глазова, Т.Г. Решетова,
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Рывкин Аркадий Исаакович – e-mail: aryvkin39@mail.ru

У детей, больных бронхиальной астмой (БА), респираторные нарушения сопровождались снижением бронхиальной проходимости, неравномерной зональной вентилиацией, гипервоздушностью легких, угнетением мукоцилиарного клиренса, реализация которых связана с повышенным механическим сопротивлением легочной ткани и дыхательных путей, уплощением и снижением подвижности диафрагмы, гипervентиляцией и уменьшением времени отдыха дыхательной мускулатуры, увеличением «кислородной цены» дыхания.

Ключевые слова: бронхиальная проходимость, зональная вентилиация, замедление мукоцилиарного клиренса, функциональная активность дыхательной мускулатуры.

Children who are sick with asthma respiratory disorders were accompanied by a decrease in bronchial obstruction, irregular zone of ventilation, hyperairiness of lung, oppression of mucociliary clearance, which implementation is associated with increasing lung tissue and respiratory tract, flattening and decreasing mobility of the diaphragm, hyperventilation and decrease in leisure time of respiratory muscles, increase of «oxygen price» breathing.

Key words: bronchial permeability, zonal ventilation, slowing mucociliary clearance, the functional activity of the respiratory muscles.

Введение

Респираторная функция легких при бронхиальной астме (БА) претерпевает наиболее выраженные изменения и обуславливает основную клиническую симптоматику заболевания.

Наиболее ранние и значительные функциональные изменения наблюдаются в вентиляционном звене. Причем изменяются не столько объемы вентиляции, сколько анатомо-структурные взаимодействия легочной паренхимы и воздухопроводящих путей, что сказывается, прежде всего, на бронхиальной проходимости и структуре легочных объемов.

Бронхиальная обструкция при астме обусловлена аллергическим воспалением слизистой оболочки дыхательных путей, ее отеком, гиперсекрецией и воспалительной инфильтрацией бронхиальной стенки, наконец, возникающим спазмом бронхиальной мускулатуры. Все это приводит к нарушениям бронхиальной проходимости, механики дыхания и вентиляционно-перфузионных отношений, многие аспекты которых до настоящего времени изложены фрагментарно и достаточно противоречиво.

Цель исследования: изучение функции внешнего дыхания, данных реопульмонологии, функциональной активности диафрагмы и наружных межреберных мышц в зависимости от периода и давности заболевания у детей, больных бронхиальной астмой, для обоснования подходов к их медицинскому сопровождению.

Материал и методы

Были отобраны 248 больных в возрасте от 6 до 14 лет, находившихся на лечении в детском пульмонологическом отделении областной клинической больницы г. Иваново. Большинство обследованных детей были мальчики (64,9%). Легкая БА диагностирована у 19,8% пациентов, в 43,9% случаев – среднетяжелая, а у 36,3% больных верифицирована тяжелая БА. Более половины пациентов (51,2%) были в возрасте от 11 до 14 лет, 48,8% больных – дети 6–10 лет. Давность заболевания 5 лет и более отмечена у 57,3% обследованных, 16,5% больных страдали БА в течение 1–2 лет. У 26,2% детей «стаж» заболевания составил 3–4 года. Контрольные группы составили 120 здоровых детей соответствующего возраста и пола.

Легочный кровоток и вентиляция изучались по данным зональной реопульмонологии (РПГ) на реографе «РЕОСПЕКТР-3» фирмы «Нейрософт».

Функция внешнего дыхания (ФВД) с оценкой показателей кривой «поток-объем» изучалась по данным динамической спирографии на аппарате SPIROSIFT 3000 (Япония). Мукоцилиарный клиренс (МЦК) оценивался по методу А.С. Власовой [1].

Функциональную активность диафрагмы исследовали с помощью ультразвукового сканирования [2], а наружных межреберных мышц – методом поверхностной электромиографии (ЭМГ), регистрируемой с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» (фирма «Нейрософт»).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA version7. Рассчитывали следующие количественные показатели: $M \pm x$, где M – среднее арифметическое значение, x – ошибка среднего. Характер распределения каждого пока-

зателя статистического анализа оценивался с помощью критерия Шапиро–Уилкса. При соответствии параметров критериям нормального распределения оценка достоверности различий параметров в группах осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. В случае распределения показателей, отличного от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) позволило выявить изменения легочной вентиляции, зависящие от периода БА. Обострение заболевания характеризовалось обструктивными нарушениями, которые обуславливали увеличение сопротивления потоку воздуха в бронхиальном дереве, в результате чего снижались жизненная емкость легких (ЖЕЛ $77,0 \pm 1,5\%$) и форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ $62,2 \pm 1,8\%$), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁ $65,2 \pm 1,9\%$). В приступном периоде регистрировалось снижение объемной скорости форсированного выдоха на всех уровнях респираторного тракта (МОС₂₅₋₇₅ $77,8-73,1\%$), однако, наиболее отчетливые нарушения вентиляции зарегистрированы преимущественно в терминальных отделах, что выражалось уменьшением МОС₇₅ ($73,1 \pm 3,7\%$).

Анализ данных реопульмонологии выявил повышение в остром периоде и общего минутного реографического объема вентиляции (ООВ $218,7 \pm 2,1$ Ом/мин). Локальные объемы дыхания (ДО) различных зон каждого легкого характеризовались неоднородностью, свидетельствуя о неравномерной регионарной вентиляции. Максимально повышались ДО средних отделов обоих легких ($1,7-1,8$ Ом/мин), в результате чего регионарная вентиляция возрастала до $39,5-41,2$ Ом/мин. Минутные объемы вентиляции (МОВ) нижних областей легких также были увеличенными ($41,3-41,5$ Ом/мин).

Изменения легочной вентиляции зависели от тяжести заболевания. Наименьшие отклонения ФВД отмечались в остром периоде легкой БА, когда бронхиальная проходимость страдала незначительно, приводя к снижению ФЖЕЛ ($73,5 \pm 2,8\%$) и ОФВ₁ ($71,2 \pm 3,1\%$). Зональная вентиляция претерпевала также минимальные изменения, возрастание ООВ ($182,8 \pm 2,1$ Ом/мин) являлось следствием увеличения частоты дыхания, приводящего к форсированию минутного воздухообмена. В то же время локальные объемы вентиляции, величина которых зависела не только от их изменения во время вдоха и выдоха, но и от объема легочной ткани, расположенной между электродами, регистрирующими эти показатели, оставались без изменения. Повышение МОВ ($38,7-38,7$ Ом/мин) за счет некоторого возрастания ДО ($2,0 \pm 0,07$ Ом) отмечено преимущественно в нижних отделах легких. Обострение среднетяжелой БА сопровождалось выраженными обструктивными нарушениями, которые вели к более значительному снижению ЖЕЛ ($75,4 \pm 2,3\%$), ФЖЕЛ ($62,6 \pm 3,1\%$) и ОФВ₁ ($64,6 \pm 2,7\%$), а также существенному уменьшению бронхиальной проходимости в периферических отделах бронхиального дерева (МОС₇₅ $= 74,6 \pm 4,2\%$). Результатом бронхиальной обструкции являлась гиперинфляция средних (МОВ $= 39,5-41,2$ Ом/мин) и нижних легочных полей (МОВ $= 41,5-41,3$ Ом/мин) как справа, так и слева. Следует

отметить, что возрастание МОВ при обострении БА происходило не только за счет увеличения частоты дыхания, но и повышения локальных дыхательных объемов, что свидетельствовало о росте воздухонаполненности легких.

Анализ показателей респираторной функции легких в зависимости от давности заболевания показал, что у больных, длительно страдающих БА средней степени тяжести, в периоде обострения несколько ниже были показатели ОФВ₁ ($60,1 \pm 2,7\%$) и МОС₅₀ ($74,6 \pm 4,8\%$).

Наиболее существенно проходимость бронхов снижалась в остром периоде тяжелой БА. Это выражалось в уменьшении как объемных (ЖЕЛ $75,6 \pm 2,3\%$; ФЖЕЛ $60,4 \pm 2,3\%$; ОФВ₁ $59,8 \pm 2,5\%$), так и скоростных (МОС₂₅₋₇₅) параметров, указывавших на развитие генерализованной обструкции, максимально выраженной все же на уровне мелких бронхов (МОС₇₅ $66,4 \pm 3,5\%$).

Тахипноз в сочетании с диффузным увеличением воздушности легочной ткани отражали клинику эмфиземы. При этом локальные дыхательные объемы зафиксированы на уровне $36,5-38,2$ Ом/мин в верхних отделах и $50,7-52,7$ Ом/мин в средних, что являлось признаком выраженной неоднородности зональной вентиляции и нарушения ее апикально-базального градиента.

Гипервоздушность легких, регистрируемая на фоне генерализованной бронхиальной обструкции, у пациентов с обострением тяжелой астмы свидетельствовала о развитии «воздушной ловушки» вследствие коллапса мелких бронхов и преждевременного прекращения воздушных потоков из альвеол до их полного опорожнения.

В основе развития синдрома гипервоздушности лежал еще один, своего рода, компенсаторный механизм. Повышение воздухонаполненности легких способствовало растяжению дыхательных путей и, следовательно, повышению их проходимости. Однако такая компенсация снижала эффективность работы дыхательной мускулатуры вследствие неблагоприятного соотношения сила-длина.

Длительное течение тяжелой БА приводило к тому, что при обострении заболевания значительно снижалась ЖЕЛ ($69,1 \pm 2,3\%$) и проходимость на уровне крупных (МОС₂₅ $70,2 \pm 3,6\%$) и средних (МОС₅₀ $64,9 \pm 3,6\%$) бронхов. Кроме того, у пациентов с большим «стажем» неоднородность зональной вентиляции была более выраженной, чем у детей, которые болели БА менее 5 лет. Особенно увеличивалась воздухонаполненность средних отделов легких (МОВ $56,9-55,8$ Ом/мин).

Выявленные отклонения параметров ФВД практически полностью восстанавливались в период ремиссии, за исключением ОФВ₁, который оставался ниже нормальных значений ($76,8 \pm 2,1\%$), и МОС₇₅, средние значения которого оказались высокими ($113,1 \pm 6,2\%$).

Вероятно, увеличение периферической бронхиальной проходимости сказывалось на состоянии воздухонаполненности легких, которая была повышенной (ООВ $200,0 \pm 2,1$ Ом/мин). Сохраняла свою неравномерность и регионарная вентиляция, в основном за счет неоднородности локальных ДО ($1,3-2,1$ Ом/мин) и нарушения их апикально-базального градиента.

Выраженность респираторных нарушений в период ремиссии зависела от тяжести заболевания.

При легкой БА нарушения вентиляции практически отсутствовали. Тем не менее, следует отметить, что нормального распределения зональной вентиляции, для которой характерно увеличение ДО от верхушек к базальным отделам, не отмечалось. Регистрировалась повышенная вентиляция средних зон справа (МОВ $32,8 \pm 3,9$ Ом/мин) и уменьшенная – в нижних областях слева (МОВ $17,9 \pm 2,8$ Ом/мин), что свидетельствовало об отсутствии нормального апикально-базального градиента.

Ремиссия среднетяжелой БА характеризовалась значительными вентиляционными нарушениями, несмотря на восстановление бронхиальной проходимости, которая на периферии была даже избыточной (МОС₇₅ $118,4 \pm 5,5\%$). Прежде всего, обращала на себя внимание гипервоздушность легочной ткани (ООВ $223,8 \pm 3,7$ Ом/мин) на фоне нормальной частоты дыхания ($20,6 \pm 1,4$ дв./мин). Форсированная вентиляция отмечалась как в верхних (МОВ $26,7 \pm 3,8$ и $29,9 \pm 3,6$ Ом/мин), так средних (МОВ $45,4 \pm 4,9$ и $40,2 \pm 5,5$ Ом/мин) и нижних (МОВ $43,5 \pm 4,2$ и $38,1 \pm 4,2$ Ом/мин) областях, преимущественно справа. Максимальной гиперинфляция была все же в средних зонах легких.

Анализ показателей РПГ в зависимости от давности заболевания показал, что у детей, болеющих БА более 5 лет, кроме неоднородности вентиляции обращала на себя внимание гипервоздушность базальных отделов легких в ремиссию БА.

Наиболее выраженные нарушения респираторной функции легких зарегистрированы в ремиссию тяжелой БА. Стойкое снижение бронхиальной проходимости (ФЖЕЛ $65,3 \pm 2,7\%$; ОФВ₁ $68,0 \pm 4,6\%$) сочеталось с повышенной воздухонаполненностью (ООВ $231,9 \pm 3,8$ Ом/мин) и неравномерной вентиляцией средних (МОВ $46,4 \pm 4,2$ и $40,7 \pm 5,2$ Ом/мин) и нижних (МОВ $45,5 \pm 4,8$ и $42,5 \pm 6,3$ Ом/мин) зон обоих легких на фоне нормальной частоты дыхания ($20,1 \pm 1,1$ дв./мин). Высокие показатели локальных дыхательных объемов указанных отделов свидетельствовали о стойкой гиперинфляции легочной ткани у этих больных.

Среди патологических механизмов, приводящих к бронхиальной обструкции, большое значение имеет нарушение мукоцилиарного клиренса (МЦК). В ходе обследования детей установлено замедление мукоцилиарного транспорта во все периоды БА.

Наиболее значительное снижение функциональной активности мерцательного эпителия зарегистрировано в острую стадию заболевания (МЦК $24,1 \pm 0,7$ мин). Степень угнетения МЦК напрямую коррелировала с тяжестью заболевания. Мукоцилиарный клиренс у пациентов с легкой БА снижался в 1,9 раза, со среднетяжелой – в 2,1 раза, а при тяжелой астме – в 2,6 раза по сравнению с нормой. Именно при тяжелом течении БА, когда максимально страдала очистительная функция бронхов, отмечалось наибольшее ограничение воздухопроводимости дыхательных путей. Исследование ФВД, зональной РПГ и МЦК у больных с контролируемой БА не выявило отклонений вентиляции и очистительной функции легких.

Таким образом, наиболее ранними и значительными проявлениями респираторной дисфункции при БА у детей являлись стойкие изменения в вентиляционном звене,

которые проявлялись в виде неравномерного увеличения воздухонаполненности легких, максимально выраженно-го у пациентов с длительно текущей тяжелой БА. В последующем, при прогрессировании заболевания, неравномерная гиперинфляция, как мы полагаем, может служить основой для дальнейшей перестройки легочной ткани.

Как показали наши наблюдения, респираторная дисфункция носила пролонгированный характер, обусловленный не только вентиляционными нарушениями, но и стойкими изменениями функции дыхательной мускулатуры, исследование которой выявило снижение ее активности, зависимое от тяжести заболевания.

Незначительные отклонения от контрольных значений зафиксированы при обострении легкой и среднетяжелой БА. Подвижность диафрагмы страдала как при спокойном, так и при глубоком и диафрагмальном дыхании. Снижалась спонтанная биоэлектрическая активность наружных межреберных мышц.

Максимальное угнетение респираторной мышечной функции имело место у больных тяжелой БА, когда существенно снижались экскурсии диафрагмы при всех дыхательных маневрах, а также амплитуда активности интеркостальной мускулатуры.

Длительное течение БА приводило к более выраженному уменьшению коэффициента подвижности диафрагмы при обострении среднетяжелых и тяжелых вариантов заболевания.

Снижение функциональной активности диафрагмы и наружных межреберных мышц можно расценивать как респираторную мышечную недостаточность в результате повышенного механического сопротивления легочной ткани и бронхов, что заставляло дыхательные мышцы прорабатывать значительно больший объем работы в неблагоприятных условиях [3]. Этому способствовало низкое стояние купола диафрагмы, максимально выраженное у больных тяжелой БА. Уплотнение диафрагмы снижало силу ее сокращений из-за возрастания радиуса кривизны и неблагоприятного соотношения сила-длина. Кроме того, у больных БА с тяжелой обструкцией длительное спастическое сокращение диафрагмы и других респираторных мышц препятствовало адекватному кровотоку, что приводило к развитию тканевой гипоксии и активации анаэробного гликолиза [4]. Эти изменения метаболизма сопровождались падением силы мышечных сокращений. Тахипноэ во время приступа БА способствовало увеличению объема «ловушечного» газа и развитию гипервоздушности, что вызывало уменьшение длины покоя и в последующем – силы сокращений мышечных волокон. Более того, высокая частота дыхания повышала соотношение воздухообмена мертвого пространства к минутной вентиляции, в связи с

чем требовалась большая мышечная работа для поддержания альвеолярного газообмена [5].

Развитие тяжелых вариантов приступа сопровождалось изменением формы грудной клетки пациента. При этом ребра приобретали горизонтальное положение, происходило укорочение инспираторных межреберных мышц, уплощение диафрагмы.

У пациентов с контролируемой БА отклонений КПД и параметров ЭМГ не зарегистрировано.

В период ремиссии функция респираторной мускулатуры восстанавливалась у большинства больных. Оставалась лишь пониженная подвижность диафрагмы при дыхательных маневрах в горизонтальном положении.

Заключение

Таким образом, наши исследования показали, что патологический процесс при БА сопровождался респираторными нарушениями, характеризующимися повышенным механическим сопротивлением легочной ткани и дыхательных путей, уплощением и снижением подвижности диафрагмы. В свою очередь, выявленные респираторные нарушения были обусловлены гипервоздушностью легких, их гипервентиляцией, уменьшением времени отдыха дыхательной мускулатуры и увеличением «кислородной цены» дыхания в результате несоответствия между работой, выполняемой мышцами, и их кровоснабжением.

Респираторная дисфункция, сохраняясь в ремиссию заболевания, носила пролонгированный характер, обусловленный не только нарушениями со стороны органов дыхания, но и стойкими изменениями функциональной активности дыхательной мускулатуры.



ЛИТЕРАТУРА

1. Власова А.С. Ранняя диагностика и профилактика заболеваний верхних дыхательных путей у рабочих красильного производства хлопчатобумажных фабрик: Автореф. дис...канд. мед. наук. Самара, 1992. 23 с.
Vlasova A.S. Rannaya diagnostika i profilaktika zabolevaniy verkhnikh dykhatel'nykh putey urabochikh krasil'nogoproizvodstvakhlopchatobumazhnykh fabric: Avtoref. dis....kand. med. nauk. Samara, 1992. 23 s.
2. Жохова Ю.П., Дворяковская Г.М., Реутова В.С. Клиническое значение ультразвукового исследования экскурсий диафрагмы у детей с бронхиальной астмой. Ультразвуковая диагностика. 1989. № 2. С. 55-58.
Zhokhova Yu.P., Dvoryakovskaya G.M., Reutova V.S. Klinicheskoe znachenie ultrazvukovogo issledovaniya ekskursiy diafragmy u detey s bronkhial'noy astmoy. Ul'trazvukovaya diagnostika. 1989. № 2. S. 55-58.
3. Roussos C., Macklem P.T. The respiratory muscles. N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 275. P. 786-797.
4. Гриппи М.А. Патология легких. М.: Восточная книжная компания, 1997. 344 с.
Grippi M.A. Patofiziologiya legkikh. M.: Vostochnaya knizhnaya kompaniya, 1997. 344 s.
5. Marin J.M., Hussain S.N., Gibbons W.J. et al. Relationship of resting lung mechanics and exercise pattern of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. Chest. 1993. Vol. 104. № 3. P. 705-711.

УДК: 616.233-002-06-053.2/5

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВЫСОКОЙ КАШЛЕВОЙ ГОТОВНОСТИ У ДЕТЕЙ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ БРОНХИТОМ

Н.С. Побединская, А.И. Рывкин, Т.Г. Глазова, Т.Г. Решетова,
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Побединская Надежда Степановна – e-mail: aleksandr-pobedinskiy@mail.ru

Течение рецидивирующего бронхита сопровождается повышенной пороговой чувствительностью бронхов к медиаторам воспаления, на возникновение которой оказывают влияние биоэлектрическая активность головного мозга с преобладанием раздражения мезодiencephalic структур, вегетативный тонус, проявляющийся гиперсимпатикотонией и повышением уровня центрального контура регуляции, мозговая гемодинамика, характеризующаяся повышением тонуса артериол и вен, периферического сосудистого сопротивления и затруднением венозного оттока. Формирующаяся гиперчувствительность бронхов у детей с рецидивирующим бронхитом приводит к нарушению бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхиального дерева, снижению резервных возможностей легких и является, по-видимому, одним из патогенетических механизмов персистирующего течения воспалительных изменений в бронхах и повышенной кашлевой готовности.

Ключевые слова: рецидивирующий бронхит, дети, повышенная кашлевая готовность, патогенетические механизмы.

The process of recurrent bronchitis is accompanied by increased threshold sensitivity of the bronchi to inflammatory mediators, the occurrence of which affect brain activity with a predominance of irritation meso diencephalic structures, autonomic tone, manifesting hypersympathicotonia and increase the level of central regulation contour, cerebral hemodynamics, characterized by increased tone of arterioles and veins, peripheral vascular resistance and venous outflow obstruction. The emerging of bronchial hyper-responsiveness in children with recurrent bronchitis leads to bronchial obstruction at all levels of the bronchial tree, furthermore it leads to reduction of redundant lung capacity and is, apparently, one of the pathogenic mechanisms of persistent flow of inflammatory changes in the bronchi and increased cough readiness.

Key words: recurrent bronchitis, children, increased cough readiness, pathogenetic mechanisms.

Введение

В последние годы отмечен значительный рост бронхитов, среди которых по распространенности и медико-социальной значимости у детей существенное место занимают рецидивирующие формы [1, 2, 3]. Наряду с этим достигнуты и значительные успехи в изучении факторов, способствующих развитию данной патологии, патогенетических механизмов ее развития, совершенствовались методы диагностики, оптимизировались лечебно-профилактические мероприятия [4–10]. Одним из наиболее частых клинических проявлений рецидивирующего бронхита (РБ) остается высокая кашлевая готовность у детей, механизмы которой малоизученны и освещены фрагментарно [11, 12, 13, 14].

Цель исследования: установить особенности клинико-функциональных изменений регуляторных систем организма и синдрома гиперреактивности бронхов у детей с рецидивирующим бронхитом.

Материал и методы

Для решения поставленной в работе цели было обследовано 399 детей, больных рецидивирующим бронхитом, в возрасте от 3 до 15 лет, находящихся на диспансерном учете в детских поликлиниках № 3, № 6, № 11 г. Иваново, а также находящихся на лечении в детском пульмонологическом отделении ОКБ и в санатории «Малышок».

Контрольную группу составили 36 здоровых детей и 42 ребенка с острым бронхитом.

Функция внешнего дыхания (ФВД) оценивалась по данным прибора SPIROSIFT 3000 (Япония).

Оценка состояния вегетативной нервной системы (ВНС) проводилась путем изучения исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности, вегетативного обеспечения деятельности.

Для изучения функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) использовался метод электроэнцефалографии (ЭЭГ), который осуществлялся на 16-канальном электроэнцефалографе «Medicor» (Венгрия). Использовались моно- и биполярные отведения, проводилась функциональная проба с гипервентиляцией в течение двух минут.

Состояние мозговой гемодинамики оценивали с помощью реоэнцефалографии, выполняемой на реографе 4РГ-1М.

Для изучения уровня биогенных аминов использовалась методика Л.Я. Прошиной (1981), уровень простагландинов (ПГ) определялся радиоиммунным методом с помощью тест-системы «PGF-РИА» фирмы «МП «АСПИД».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы STATISTICA version7. Рассчитывали следующие количественные показатели: $M \pm x$, где M – среднее арифметическое значение,

х – ошибка среднего. При соответствии параметров критериям нормального распределения оценка достоверности различий параметров в группах осуществлялась с использованием t-критерия Стьюдента. В случае распределения показателей, отличного от нормального, использовались методы непараметрической статистики. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенных исследований были выявлены фазовые нарушения тонуса вегетативной нервной системы с преобладанием симпатических реакций.

В период обострения наблюдалось преобладание симпатического звена ВНС и значительное усиление центрального контура регуляции без снижения парасимпатических и гуморальных влияний, что свидетельствовало о напряжении регуляторных систем организма в этот период.

В фазу неполной клинической ремиссии симпатические и центральные влияния усиливались.

Стойкая клиническая ремиссия характеризовалась снижением активности симпатического отдела ВНС, однако, по-прежнему у большинства детей (68,7%) отмечалась гиперсимпатикотоническая реактивность, у 29% она была нормальной, а у 2,3% – асимпатикотонической, что является прогностически неблагоприятным признаком, свидетельствующим об истощении симпатического отдела ВНС. Изменения со стороны ВНС были более выраженными, длительнее сохранялись у детей старше 7 лет и зависели от особенностей течения рецидивирующего бронхита. У детей с большей давностью и более тяжелым течением заболевания в период полной ремиссии вновь усиливались влияния симпатической нервной системы и центрального контура регуляции, что, как мы полагаем, свидетельствует о напряжении компенсаторных механизмов.

На существенное напряжение механизмов вегетативной регуляции при рецидивирующем бронхите указывают и результаты исследования вегетативного обеспечения деятельности: у 20% детей оно было недостаточным. Учитывая, что вегетативный тонус и вегетативная реактивность дают представление о гомеостатических возможностях организма, а вегетативное обеспечение – об адаптационных резервах [15], полученные нами данные подтверждают снижение адаптационных резервов у части больных рецидивирующим бронхитом, что ведет к более тяжелому течению заболевания и его рефрактерности традиционному лечению.

Как известно, деятельность вегетативной нервной системы регулируется надсегментарными отделами головного мозга, входящими в состав гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса.

Мы изучили состояние неспецифических структур стволово-диэнцефального уровня в разные периоды заболевания. Были выявлены стойкие изменения мозговой нейродинамики с преимущественной заинтересованностью гипоталамо-мезодиэнцефальных образований и раздражением стволовых структур различного уровня в зависимости от фазы патологического процесса. Наиболее глубокие изменения биоэлектрической активности головного мозга с явным преобладанием III (дезорганизованного) типа ЭЭГ были отмечены в острый период у каждого третьего ребенка. По мере стихания воспалительного процесса в бронхах ирритативные проявления на ЭЭГ нивели-

ровались. При этом наиболее существенные изменения происходили у детей, имеющих I, II и IV типы ЭЭГ: в период стойкой ремиссии в этих группах отмечено увеличение числа детей с нормально-организованным типом в 3 раза.

В то же время количество больных с мезэнцефально-диэнцефальным типом ЭЭГ практически не изменилось по сравнению с острым периодом, хотя более чем у половины из них уменьшились проявления медленноволновой активности мозга. Учитывая, что даже компенсированная недостаточность функции внутреннего органа при определенной предрасположенности может приводить к изменению нервной системы [15], можно утверждать, что нарушения в деятельности вегетативных центров головного мозга связаны с их функциональной перестройкой, вызванной усилением афферентной интерцептивной импульсации, спровоцированной воспалительным процессом в подслизистом слое бронхов – месте локализации механорецепторов, и непосредственным действием медиаторов тучных клеток на эти рецепторы.

Мозговая гемодинамика у больных рецидивирующим бронхитом зависела от характера течения патологического процесса, стажа болезни более 5 лет и продолжительности рецидивов более 3 недель, при этом в большей степени страдала венозная гемодинамика [14].

Нарушения артериальной циркуляции характеризовались повышением интенсивности пульсового кровенаполнения, тонуса мозговых сосудов среднего и мелкого калибров и нарушением перетока крови из артерий в вены, максимально выраженными в периоде обострения.

В гемодинамике венозной системы головного мозга в острый период отмечено снижение венозного тонуса у 46% больных и у 25% – признаки затруднения венозного оттока из полости черепа; в периоде неполной ремиссии – у 39,1% и 20,4%; в стойкую ремиссию – у 25,2% и 23,7% соответственно.

Дисгемические нарушения, как в артериальном, так и в венозном русле, были наиболее выражены в вертебро-базиллярном бассейне.

Можно полагать, что выявленные нами у детей с рецидивирующим бронхитом нарушения мозговой гемодинамики составляют патогенетическую основу дестабилизации гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, в том числе – вегетативной дисрегуляции тонуса бронхов, сопровождаются, по-видимому, нарушениями синтеза регуляторных пептидов гипоталамусом, что ведет к формированию иммунологической и вторичной надпочечниковой недостаточности с нарушением вентиляции легких, активацией микробной флоры, рецидивированием воспалительного процесса в бронхах и развитию высокой кашлевой готовности.

Существенно менялись в ходе развития заболевания и параметры, характеризующие функцию внешнего дыхания и мукоцилиарный транспорт.

Нарушения функции внешнего дыхания у больных рецидивирующим бронхитом проявлялись отклонениями объемных и скоростных показателей, которые сохранялись у большинства наблюдаемых даже в период неполной клинической ремиссии.

Состояние мукоцилиарного клиренса также зависело от характера и периода патологического процесса в бронхах.

Наиболее выраженное замедление МЦК отмечено в периоде обострения рецидивирующего бронхита. По мере ликвидации воспалительного процесса в бронхах степень нарушения функциональной активности мерцательного эпителия уменьшалась. Нормализация МЦК при рецидивирующем бронхите происходила лишь через 2–3 месяца после обострения процесса, что, на наш взгляд, свидетельствует о выраженных морфофункциональных изменениях мерцательного эпителия, также способствующих формированию высокой кашлевой готовности.

В ходе проведенных исследований были установлены односторонние изменения количественных параметров медиаторов воспаления аминной (гистамин, серотонин) и фосфолипидной (простагландины) групп, которые характеризовались значительным повышением их концентрации в периоде обострения и неполной клинической ремиссии, при этом уровень гистамина (ГА) и серотонина (СТ), в отличие от простагландинов (ПГ), не достигал показателей здоровых детей и в период стойкой ремиссии [14].

Мы полагаем, что повышение уровня указанных БАВ в острый период рецидивирующего бронхита является реакцией организма в ответ на повреждающее действие вирусно-бактериальной инфекции. В результате взаимодействия макро- и микроорганизма, нарушения целостности клеточных и лизосомальных мембран происходит высвобождение БАВ, которые играют главную роль в развитии сосудистых реакций на повреждение, характеризующих начало воспалительного процесса, а также принимают участие в реализации многообразных патологических сдвигов в течении заболевания.

Помимо этого, на высокий уровень биологически активных веществ в крови оказывает влияние дестабилизация гипоталамо-лимбико-ретикулярного комплекса, выявленная нами в период обострения рецидивирующего бронхита, что приводит к изменению регуляторных механизмов обмена биогенных аминов и возникновению дисбаланса их ферментных систем [3].

В свою очередь биогенные амины принимают участие в нарушениях мозговой гемодинамики, вследствие чего развивается дестабилизация мезодиеэнцефальных структур, поддерживающая высокую кашлевую готовность.

Отмеченные изменения в ходе развития заболевания состояния регуляторных систем, функции внешнего дыхания, МЦК и концентрации биологических веществ были сопряжены с состоянием пороговой чувствительности и реактивности бронхов.

Анализ выполненных функциональных проб позволил верифицировать у 92,86% детей повышенную чувствительность бронхов, при этом у 67,85% детей она была средней и высокой на фоне ослабленной или средней реактивности бронхов.

Заключение

Таким образом, формирующаяся гиперчувствительность бронхов у детей с рецидивирующим бронхитом, как мы полагаем, приводит к нарушению бронхиальной проходимости на всех уровнях бронхиального дерева, снижению резервных возможностей легких и является, по-видимому, одним из патогенетических механизмов персистирующего течения воспалительных изменений в бронхах и повышенной кашлевой готовности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рецидивирующий бронхит у детей. А.И. Рывкин, Н.С. Побединская, Р.М. Ларюшкина и др. / под ред. А.И. Рывкина. Иваново, ИГМА, 1998. 141 с.
Rezidiviruyushchiy bronkhit u detey. A.I. Ryvkin, N.S. Pobedinskaya, R.M. Laryushkina i dr. / pod red. A.I. Ryvkina. Ivanovo, IGMA, 1998. 141 s.
2. Бронхиты у детей. Пособие для врачей / под ред. В.К. Таточенко. М. 2004. 93 с.
Bronkhity u detey. Posobie dlya vrachey. Pod red. V.K. Tatochenko. M. 2004. 93 s.
3. Рывкин А.И., Побединская Н.С., Ларюшкина Р.М., Андрианова Е.Н., Решетова Т.Г. Рецидивирующий бронхит: патогенетическое обоснование подходов к реабилитации. Вестник Ивановской медицинской академии. 2005. Т. 10. № 1-2. С. 48-53.
Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S., Laryushkina R.M., Andrianova E.N., Reshetova T.G. Recidiviruyushchiy bronkhit: patogeneticheskoe obosnovanie podkhodov k reabilitacii. Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2005. T. 10. № 1-2. S. 48-53.
4. Андрианова Е.Н. Диагностика и коррекция обменных изменений биогенных аминов (гистамина и серотонина) при рецидивирующих бронхитах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1996. 128 с.
Andrianova E.N. Diagnostika i korrekciya obmennyykh izmeneniy biogennykh aminov (gistamina i serotonina) pri recidiviruyushchikh bronkhitakh u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 1996. 128 s.
5. Решетова Т.Г. Диагностика и коррекция электролитных нарушений при рецидивирующем бронхите у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 1997. 128 с.
Reshetova T.G. Diagnostika i korrekciya elektrolitnykh narusheniy pri recidiviruyuschem bronkhite u detey: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 1997. 128 s.
6. Скачкова М.А. Факторы риска формирования рецидивирующих бронхолегочных заболеваний у детей на урбанизированных территориях. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 4. М. 2004. 254 с.
Skachkova M.A. Faktory riska formirovaniya recidiviruyushchikh bronkholegichnykh zabolevaniy u detey na urbanizirovannykh territoriyakh. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya / pod red. Yu.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. Vyp. 4. M. 2004. 254 s.
7. Лукина О.Ф. Современные методы исследования функции внешнего дыхания в педиатрии. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 5. М. 2005. 252 с.
Lukina O.F. Sovremennye metody issledovaniya funktsii vneshnego dykhaniya v pediatrii. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya / pod red. Yu.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. Vyp. 5. M. 2005. 252 s.
8. Балдаев А.А., Краснова Е.Е., Чемаданов В.В., Шниткова Е.В. Острые бронхиты у детей с соединительнотканной дисплазией. Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 17. № 2. С. 56-60.
Balayev A.A., Krasnova E.E., Chemodanov V.V., Shnitkova E.V. Ostrye bronkhity u detey s soyedinitel'noytkannoy displaziei. Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii. 2012. T. 17. № 2. S. 56-60.
9. Иванникова А.С. Болезни органов дыхания на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: особенности течения. Вестник Ивановской медицинской академии. 2012. Т. 18. № 4. С. 58-69.
Ivannikova A.S. Bolezni organov dykhaniya na fone displazii soyedinitel'noy tkani u detey: osobennosti techeniya. Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii. 2012. T. 18. № 4. S. 58-69.
10. Самсыгина Г.А. Кашель у детей и его лечение. Consilium Medicum. Педиатрия. Прил. 2015. № 1. С. 37-47.
Samsygina G.A. Kashel' u detey i ego lechenie. Consilium Medicum. Pediatriya. Pril. 2015. № 1. S. 37-47.
11. Студеникина Н.И., Лукина О.Ф., Ревякина В.А. Гиперреактивность дыхательных путей у детей с аллергическим ринитом. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 2. М. 2002. 204 с.
Studenikina N.I., Lukina O.F., Revyakina V.A. Giperreaktivnost' dykhatel'nykh putey u detey s allergicheskim rinitom. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya / pod red. Yu.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. Vyp. 2. M. 2002. 204 s.

12. Орлова С.Н., Рывкин А.И., Побединская Н.С., Бердунова Е.Г. и др. О механизмах гиперреактивности бронхов у детей со стенозирующим ларинготрахеитом. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 3. М. 2003. 248 с.

Orlova S.N., Ryvkin A.I., Pobedinskaya N.S., Berdunova E.G. i dr. O mekhanizmax giperreaktivnosti bronkhov u detey so stenoziruyuschim laringotrakheitom. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya / pod red. Yu.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. Vyp. 3. M. 2003. 248 s.

13. Павленко В.А., Бережанский П.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. и др. Особенности вегетативной регуляции у детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. Вып. 12. М. 2012. 254 с.

Pavlenko V.A., Berezhanskiy P.V., Mel'nikova I.M., Mizernitskiy Yu.L. i dr.

Osobennosti vegetativnoy regulyatsii u detey rannego vozrasta, perenessikh ostriy obstruktivniy bronkhit. Pul'monologiya detskogo vozrasta: problemy i resheniya / pod red. Yu.L. Mizernickogo, A.D. Caregorodceva. Vyp. 12. M. 2012. 254 s.

14. Побединская Н.С. Клинико-патогенетический анализ изменений регуляторных систем организма у детей с рецидивирующим бронхитом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Иваново, 1998. 50 с.

Pobedinskaya N.S. Kliniko-patogeneticheskiy analiz izmeneniy regulatorynykh sistem organizma u detey s recidiviruyuschim bronkhitom: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Ivanovo, 1998. 50 s.

15. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М. 1985. 320 с.

Veyn A.M., Solov'eva A.D., Kolosova O.A. Vegetososudistaya distoniya. M. 1985. 320 s.



УДК: 616.67-002-03-053.4/5

ОСТРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ МОШОНКИ НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

М.И. Давидов, О.В. Дябкина,

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Дябкина Олеся Валерьевна – e-mail: lessey@yandex.ru

В течение 10 лет под наблюдением находились 107 детей в возрасте от 7 до 17 лет с острыми заболеваниями органов мошонки нетравматического генеза. Перекрут гидатиды яичка имели 22 больных, перекрут семенного канатика – 39, острые эпидидимит или эпидидимоорхит – 46 человек. В комплексе экстренной диагностики основное значение придавали ультразвуковому исследованию и доплерографии, которые позволили срочно поставить диагноз и выбрать лечебную тактику. Были оперированы 22 больных с перекрутом гидатид (удаление гидатиды), 39 детей – с перекрутом семенного канатика (деторсия яичка в первые 6–12 ч от начала заболевания – у 25, орхифуникулектomia – у 14), 16 человек – с гнойным эпидидимоорхитом (эпидидимэктомия – у 15, орхиэктомия – у 1). У 30 детей проведено консервативное лечение эпидидимита и эпидидимоорхита. Все 107 больных выписаны из стационара с выздоровлением, 92 (86,0%) – с сохраненным яичком. В сроки от 1 до 5 лет хорошие отдаленные результаты имели 73,3% обследованных, удовлетворительные – 20%, у 6,7% детей отмечены атрофия яичка и другие осложнения. Исследование доказывает целесообразность перехода на тактику дифференцированного лечения с отказом от эксплоративных операций при синдроме острой мошонки.

Ключевые слова: яичко, придаток яичка, мошонка, перекрут гидатиды яичка, перекрут семенного канатика, заворот яичка, эпидидимит, эпидидимоорхит, клиника, диагностика, лечение, оперативное лечение, дети.

Within 10 years was observed in 107 children aged 7 to 17 years with acute diseases of scrotum organs of non-traumatic Genesis. Torsion of the testis hydatid had 22 patients, torsion of the spermatic cord – 39, acute epididymitis or epididymoorchitis – 46. In the complex emergency diagnostics of primary importance attached to ultrasound and Doppler ultrasound, which allowed us urgently to make a diagnosis and choose treatment tactics. Operated 22 patients with torsion of the hydatid (removal of hydatid), 39 children with torsion of the spermatic cord (testicular decorsia in the first 6–12 h of onset – 25, arhitektornomu – 14), 16 patients with purulent epididymoorchitis (epididymectomy – 15, orchiectomy – 1). 30 children underwent conservative treatment of epididymitis and epididymoorchitis. All 107 patients were discharged from hospital with recovery, 92 (86,0%) – with preserved egg. In the period from 1 to 5 years is a good long-term results had to 73,3% of patients, satisfactory in 20% and 6,7% of children showed an atrophy of the testis and other complications. The study shows the feasibility of switching to a differentiated tactics of treatment failure from exploratory operations at the acute scrotum syndrome.

Key words: testis, epididymis, scrotum, torsion of hydatid of the testis, torsion of the spermatic cord, torsion of the testis, epididymitis, epididymoorchitis, clinic, diagnostics, treatment, surgical treatment, children.

Введение

Серьезной проблемой в педиатрической практике являются острые заболевания органов мошонки у детей (эпидидимит, перекрут семенного канатика, перекрут гидатид яичка, травмы мошонки) [1, 2]. Эти патологические состояния у детей принято обозначать термином «синдром острой мошонки» [2–4]. Если диагностика и лечение травм мошонки и яичка разработаны достаточно хорошо, то вопросы клиники, диагностики и лечения нетравматических заболеваний разработаны недостаточно [3, 5]. Эти больные поступают в стационар, как правило, несвоевременно и в большинстве случаев с неверным диагнозом [3, 6, 7]. Врач у пациента с острыми нетравматическими заболеваниями яичка должен в короткий срок (до 6 ч от начала заболевания) провести дифференциальную диагностику и выбрать оптимальную лечебную тактику [8, 9]. Диагностические ошибки могут стать причиной потери пораженного яичка или его атрофии в отдаленном периоде [2, 4, 8]. Атрофия яичка, возникающая в 57% случаев при синдроме острой мошонки у детей, приводит к изменениям в репродуктивной системе, что в будущем является причиной снижения фертильности вплоть до бесплодия [8, 10].

Цель исследования: изучить опыт диагностики и лечения острых заболеваний органов мошонки нетравматического генеза у детей школьного возраста и усовершенствовать оказание специализированной помощи этой категории пациентов.

Материал и методы

Изучены результаты диагностики и лечения острых заболеваний органов мошонки нетравматического генеза у 107 детей, находившихся на лечении в урологическом отделении ГКБ № 2 г. Перми за 10 лет, с 2006 по 2015 г. Больные имели возраст от 7 до 17 лет. Все пациенты были госпитализированы в экстренном порядке. Больным проводилось обследование, включающее опрос, осмотр и пальпацию органов мошонки. Оценивались физикальные симптомы острых заболеваний мошонки. Выполнялось ультразвуковое исследование (УЗИ) в В-режиме и с цветовой доплерографией (ЦДГ) на аппаратах фирмы «Алока» (Япония). Больные подвергались комплексу лабораторных исследований. По показаниям пациенты получали оперативное (у 77 чел.) или консервативное (у 30) лечение. После выписки из стационара за ними велось диспансерное наблюдение. Отдаленные результаты в сроки от 1 до 5 лет изучены у 105 человек.

Для статистической обработки данных использовалась программа Statistica. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Перекрут гидатид яичка встречался у 22 детей. Гидатиды (подвески) Морганьи, являющиеся рудиментарными остатками парамезонефритического протока [1, 4, 6], у наших больных располагались у верхнего полюса яичка в месте его соединения с головкой придатка и (реже) на головке придатка, что выявлено во время экстренного оперативного вмешательства.

Начало заболевания у всех больных было острым: у ребенка возникали сильные постоянные боли в яичке и мошонке, у 15 детей иррадиирующие в подвздошно-паховую область. Температура тела оставалась нормаль-

ной. Больные были доставлены на лечение в сроки от 30 мин до 3 сут. от начала заболевания, при этом только 8 были госпитализированы в первые 12 ч от начала заболевания, 7 – в сроки от 12 до 24 ч, а 7 детей поступили позже 24 ч. При осмотре в первые сутки болезни в области верхнего полюса яичка или головки придатка у 10 больных было обнаружено плотное, небольших размеров (от 1 до 3 см в диаметре) болезненное образование, у 4 больных в этой области гидатида просвечивала в виде темно-синеватого пятна через кожу. У больных, госпитализированных позже 24 ч, физикальная диагностика ухудшалась: мошонка отекала, кожа ее краснела, яичко увеличивалось, прощупать некротизированную гидатиду уже не удавалось.

Решающим методом диагностики явилось УЗИ, проведенное в В-режиме и с ультразвуковой доплерографией (УЗДГ). Измененная гидатида визуализировалась в виде округлого образования неоднородной структуры, чаще пониженной эхогенности. В режиме ЦДК некротизированная гидатида была аваскулярна, а кровоток в яичке был сохранен.

Все больные с перекрутом гидатиды яичка были экстренно прооперированы в течение 1-го часа госпитализации. Небольшим мошоночным доступом вскрывали оболочки яичка. Из серозной полости эвакуировали находящийся в ней светлый геморрагический или мутный выпот. Для снижения травматичности операции яичко в рану не вывихивали. В области верхнего полюса яичка или (реже) головки придатка обнаруживали перекрученную и некротизированную гидатиду размером от 5 до 30 мм. Пораженная гидатида имела черный или темно-багровый цвет, ножка ее была тонкой и длинной. Перекрут ножки колебался от 270 до 720°. Гидатиду резецировали с подлежащим участком неизменной ткани. Кожу мошонки ушивали с дренированием резиновой полосой. Гистологически в перекрученной гидатиде наблюдали явления геморрагического инфаркта с очагами лейкоцитарной инфильтрации, на 3-и сутки отмечены массивные некротические изменения.

Гладкое течение послеоперационного периода с заживлением раны первичным натяжением отмечено у всех больных.

Отдаленные результаты в сроки от 1 до 5 лет изучены у 20 детей. У всех отмечено нормальное физическое развитие, отсутствие жалоб, физикальных и ультразвуковых изменений в оперированном яичке.

Для предупреждения перекрута гидатиды в течение последних 5 лет при всех плановых операциях на яичке и придатке мы удаляем обнаруженную подвеску, даже при ее нормальном состоянии.

У 39 больных наблюдался перекрут семенного канатика (ПСК). Из 39 больных только 4 (10,3%) были доставлены в стационар с верным диагнозом. Остальным врачами скорой помощи или педиатрами были поставлены ошибочные диагнозы (эпидидимит, орхит, аппендицит и др.). Только 16 (41,0%) больных поступили в первые 6 ч от начала заболевания, 9 (23,1%) детей – в сроки 7–12 ч. В сроки 13–24 ч были госпитализированы 9 (23,1%) детей, а 5 (12,8%) пациентов поступили лишь через 25–72 ч от начала заболевания.

У больных внезапно возникали боли в яичке с иррадиацией в подвздошно-паховую область и нижнюю часть

живота, тошнота, рвота при нормальной температуре тела. При объективном исследовании были выявлены следующие симптомы ПСК: асимметрия мошонки (у 35 детей), утолщение и укорочение семенного канатика (у 29), подтянутость яичка к корню мошонки (у 33), горизонтальное расположение яичка (у 22), увеличение яичка в размерах (у 29), переднее или передне-латеральное расположение придатка (у 18), придаток яичка не пальпируется — симптом Роше (у 12), отсутствие кремастерного рефлекса (у 30), отрицательный симптом Прена (у 32). Кожа мошонки, в отличие от эпидидимита и орхита, имела нормальную окраску у 30 больных.

Основное значение в диагностике мы придавали УЗИ и УЗДГ. В зависимости от сроков перекрута и количества оборотов кровотоков в паренхиме яичка был или резко обеднен, или не прослеживался. При полипозиционном исследовании корня мошонки удавалось визуализировать утолщенный семенной канатик в зоне перекрута, при этом кровотоков регистрировался только в проксимальном его отделе. Яичко при ПСК увеличено, с течением времени в нем развиваются зоны некроза, которые эхографически определяются в виде очагов пониженной эхогенности. С помощью УЗИ и УЗДГ диагноз ПСК был верно установлен у 38 (97,4%) больных.

В стационаре по данным клиники и обследования всем больным был установлен точный диагноз ПСК и они были экстренно оперированы в течение 20 минут с момента госпитализации. Операцию выполняли мошоночным доступом под общим обезболиванием. У 3 больных был оборот на 180°, у остальных — от 360° (1 полный оборот) до 1080° (3 полных оборота). Производили деторсию яичка, имевшего измененную окраску от синего до черного цвета. Яичко согревали салфетками, смоченными горячим 0,9% раствором хлорида натрия, осуществляли новокаиновую блокаду семенного канатика. Через 15 мин при улучшении окраски яичка последнее сохраняли и фиксировали лигатурой из пролена за нижнюю связку придатка к стенке мошонки. Подобная деторсия с фиксацией яичка выполнена у 25 (64,1%) больных, поступивших в первые 12 ч с момента заболевания. У остальных 14 больных, в связи с их поздней госпитализацией, имелись признаки некроза яичка, и им выполнена орхифуникулэктомия.

В послеоперационном периоде осложнений не было. Рана зажила первичным натяжением у всех 39 больных. В отдаленные сроки от 1 до 5 лет обследованы все 39 больных. Хорошие результаты (нормальное развитие яичка, отсутствие жалоб и отклонений в эхоструктуре яичка) отмечены у всех 16 детей, оперированных в первые 6 ч от начала заболевания. Удовлетворительные результаты зафиксированы у 8 больных, оперированных преимущественно в сроки до 10 ч (потеря объема яичка менее 10%, иногда — неоднородность его эхоструктуры). У 1 больного, оперированного через 12 ч от начала заболевания, отмечена в отдаленные сроки атрофия яичка. Удовлетворительными признаны отдаленные результаты у 13 больных после орхифуникулэктомии, которые не имели нарушений в зоне операции и патологических изменений в контрлатеральном яичке. У 1 больного после орхифуникулэктомии результаты были неудовлетворительными: воз-

никла гипоплазия единственного яичка под влиянием антителикулярных антител.

Следующую группу больных составили 46 пациентов с острыми воспалительными заболеваниями яичка и его придатка — эпидидимитом (20) и эпидидимоорхитом (26).

В их основе лежали аномалии уретры (клапаны, стриктуры), оперативные вмешательства на мочевом пузыре и уретре, катетеризация мочевого пузыря, а в возрасте 15–17 лет — начало половой жизни с заражением хламидиями и гонококками.

Острый эпидидимит всегда начинался с внезапного повышения температуры тела до 38–41°C. Через 5–6 ч появлялись сильные боли в яичке и мошонке с иррадиацией в подвздошно-паховую область. У всех больных отмечены отек и гиперемия мошонки, сглаженность кожных складок. Процесс всегда начинался с хвоста придатка. В первые 12–18 ч утолщался и уплотнялся придаток яичка, через 24 ч у 26 детей процесс переходил на яичко (развивался эпидидимоорхит). При эпидидимоорхите придаток и яичко превращались в один плотный и болезненный конгломерат, появлялась вторичная водянка яичка. У всех 46 больных с воспалительными заболеваниями яичка и придатка отмечены лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ.

Ценным методом являлось УЗИ. При изолированном эпидидимите придаток увеличен в размерах, структура его становится неоднородной, эхогенность снижается. При УЗДГ, в отличие от ПСК, сосудистый рисунок резко усилен. При вовлечении в воспалительный процесс и яичка аналогичные изменения происходят в его паренхиме. В полости мошонки появляется жидкость. УЗИ при эпидидимите и эпидидимоорхите позволяет установить показания к оперативному лечению: если в придатке или яичке определялась анэхогенная полость с жидкостным компонентом (признаки абсцесса в придатке или яичке) — показания к операции считали абсолютными.

Широкое внедрение УЗИ и УЗДГ с возможностью выполнения этих исследований в любое время суток всем экстренным больным во многом способствовало переходу от прежней активной хирургической тактики (операция всем больным с синдромом острой мошонки из-за риска пропустить ПСК и перекрут гидатиды) к тактике дифференцированного лечения. При такой тактике используется эпидидимэктомия и/или вскрытие абсцессов только у больных с тяжелым течением заболевания и/или выявлением абсцедирования в яичке или придатке при УЗИ. Хирургическое лечение применено у 16 (34,8%) из 46 больных эпидидимитом и эпидидимоорхитом. У детей, в отличие от взрослых, мы стремились максимально сохранить яичко. Основной операцией стала эпидидимэктомия, выполненная у 15 больных, при этом у 5 пациентов в ходе операции дополнительно вскрывались абсцессы яичка. Лишь у 1 пациента, госпитализированного поздно, у которого произошло гнойное расплавление яичка, выполнена орхиэктомия. Консервативное антибактериальное, противовоспалительное и физиотерапевтическое лечение острого эпидидимита и эпидидимоорхита применено у 30 больных, у которых было легкое или средней тяжести течение заболевания, а при УЗИ не выявлено гнойного

очага в придатке или яичке. Сроки стационарного лечения и медицинской реабилитации в группах больных, получивших оперативное и консервативное лечение, не различались ($p > 0,05$). После оперативного лечения у всех больных рана зажила первичным натяжением, послеоперационных осложнений не было. В отдаленные сроки от 1 до 5 лет в группе оперированных отдаленные осложнения отмечены у 2 (12,5%) больных (рецидив эпидидимита — 1, атрофия яичка — 1). После консервативного лечения в эти же сроки отдаленные осложнения выявлены у 3 (10,0%) больных (рецидив эпидидимита — 2, атрофия яичка — 1). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Во всех группах больных с острыми заболеваниями органов мошонки летальных исходов мы не наблюдали, больные выписаны на амбулаторное лечение, 92 (86,0%) — с сохраненным яичком. В отдаленные сроки до 5 лет 77 из 105 (73,3%) обследованных имели хорошие результаты (нормальное развитие яичка при отсутствии осложнений), 21 (20,0%) обследованный — удовлетворительные. Лишь у 7 (6,7%) обследованных отмечены неудовлетворительные результаты с отдаленными осложнениями заболевания.

Полученные нами результаты и анализ литературных данных [1, 2, 4] позволяют по-новому взглянуть на прежнюю активную хирургическую тактику, применявшуюся в течение последних 30 лет при синдроме острой мошонки у детей. В связи со сложностью дифференциальной диагностики между ПСК и воспалительными заболеваниями рекомендовалось оперировать всех детей с синдромом острой мошонки. Это приводило к большому числу эксплоративных операций. Улучшение современной диагностики и прежде всего возможность круглосуточного выполнения УЗИ и УЗДГ позволяют сократить показания к хирургическому лечению, обойтись без эксплоративных операций.

Выводы

1. У детей с острыми заболеваниями яичек врачи должны в короткий срок (до 6 ч от начала заболевания) провести дифференциальную диагностику и выбрать адекватную лечебную тактику.

2. Решающее значение в диагностике острых заболеваний яичка нетравматического генеза имеют УЗИ и УЗДГ. Они позволяют установить нозологическую форму заболевания, выбрать лечебную тактику и объем хирургического вмешательства.

3. С внедрением ультразвуковой доплеровской диагностики имеется возможность дифференцировать острый эпидидимит и эпидидимоорхит от заворотов гонад и гидатид и отказаться от прежней хирургической тактики, по

которой оперировали всех больных с синдромом острой мошонки, обойтись без диагностических оперативных пособий и снизить число операций, не безразличных для детского организма.

4. Абсолютными показаниями к операции являются перекрут семенного канатика и гидатид яичка, тяжелая форма острого эпидидимита и эпидидимоорхита и абсцессы в яичке и придатке.



ЛИТЕРАТУРА

1. Yang G.J., Song B., Liu X., Wei G.H. Acute scrotum in children: an 18-year retrospective study. *Pediatr. Emerg. Care.* 2011. Vol. 27. № 4. P. 270-274.
2. Yu K.J., Wang T.M., Chen H.W., Wang H.H. The dilemma in the diagnosis of acute scrotum: clinical clues for differentiating between testicular torsion and epididymo-orchitis. *Chang Gung Medical J.* 2012. Vol. 35. P. 38-45.
3. Болотов Ю.Н., Минаев С.В., Альберт А.Э., Корольков А.С. Оценка эффективности лечебно-диагностического алгоритма при острых заболеваниях яичка у детей. *Мед. Вестник Северного Кавказа.* 2012. № 3. С. 53-56.
Bolotov Yu.N., Minaev S.V., Al'bert A.E., Korol'kov A.S. Ocenka effektivnosti lechebno-dagnosticheskogo algoritma pri ostrykh zabolevaniyakh yaichka u detey. Med. Vestnik Severnogo Kavkaza. 2012. № 3. S. 53-56.
4. Liang T., Metcalfe P., Sevcik W., Noga M. Retrospective review of diagnosis and treatment in children presenting to the pediatric department with acute scrotum. *American J. Roentgenology.* 2013. Vol. 200. p. 444-449.
5. Lopez R.N., Beasley S.W., Testicular torsion potential pitfalls in its diagnosis and management. *J. Paediatric and child health.* 2012. Vol. 48. P. 30-32.
6. Машков А.Е., Чекмарев В.М., Бобылев А.В., Лузина М.Х. Перекрут апоплексированной гидатиды придатка яичка больших размеров. *Детская хирургия.* 2012. № 5. С. 54-55.
Mashkov A.E., Chekmarev V.M., Bobylev A.V., Luzina M.Kh. Perekrut apopleksirovannoy gidatidy pridatka yaichka bol'shikh razmerov. Detskaya khirurgiya. 2012. № 5. S. 54-55.
7. Павлов А.Ю., Щедров Д.Н., Поляков П.Н. Сравнительный анализ методов лечения острого эпидидимита у детей. *Бюллетень Сибирской медицины.* 2012. № 2. С. 122-127.
Pavlov A.Yu., Schedrov D.N., Polyakov P.N. Sravnitel'nyy analiz metodov lecheniya ostrogo epididimita u detey. Byulleten' Sibirskoy mediciny. 2012. № 2. S. 122-127.
8. Воронюк Г.М., Бычков В.А., Кирпатовский И.Д., Герасимова С.Ю. Острые заболевания органов мошонки у детей и подростков: клиника, оперативное лечение, результаты катamnестического наблюдения. *Педиатрия.* 2008. Т. 87. № 1. С. 90-94.
Voronyuk G.M., Bychkov V.A., Kirpatovskiy I.D., Gerasimova S.Yu. Ostrye zabolevaniya organov moshonki u detey i podrostkov: klinika, operativnoe lechenie, rezul'taty katamnestichestskogo nablyudeniya. Pediatriya. 2008. T. 87. № 1. S. 90-94.
9. Shafi H., Zarghami A., Alirajaji A., Rahimi M. Clinical findings of patients undergone surgery for testicular torsion. *Open J. Urology.* 2014. № 4. P. 63-69.
10. Юсуфов А.А., Румянцева Г.Н., Пыков М.И. Ультразвуковое исследование при острых заболеваниях органов мошонки. *Вестник Рос. Научного центра рентгенодиагностики.* 2011. № 11. С. 3-11.
Yusufov A.A., Rumyanцева G.N., Pykov M.I. Ul'trazvukovoe issledovanie pri ostrykh zabolevaniyakh organov moshonki. Vestnik Ros. Nauchnogo centra rentgenoradiologii. 2011. № 11. S. 3-11.

УДК: 616.381-092-053.2/5-084

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ БЕЗОАРОВ У ДЕТЕЙ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

М.И. Давидов, О.Е. Никонова,

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Никонова Ольга Евгеньевна – e-mail: nikonova-olga@yandex.ru

В двух отделениях за 25 лет наблюдали 18 детей с безоарами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в возрасте от 1 года до 16 лет (10 девочек, 8 мальчиков). Большинство безоаров сформировались в желудке (у 13 чел.) или в двенадцатиперстной кишке (у 4 чел.), в 4 случаях они затем мигрировали в тонкую кишку; у 1 больного камень образовался в дивертикуле Меккеля. По составу преобладали фитобезоары (10): из хурмы (у 7), апельсинов, орехов и винограда. В других случаях это были миксобезоары (у 4), трихобезоары (у 2), пиксо- и лактобезоары (по 1). Основными причинами образования безоаров явились бесконтрольный прием большого количества безоарогенных растительных продуктов и веществ, непереваримых в ЖКТ, трихотилломания. Кроме того, у 6 больных в качестве этиологического фактора установлена роль аномалий ЖКТ. Определены меры профилактики безоаров у детей. После хирургического или эндоскопического удаления безоаров больные наблюдались до 18-летнего возраста с соблюдением мер профилактики. Рецидивы безоаров не установлены.

Ключевые слова: желудочно-кишечный тракт, инородные тела, безоары, этиология, патогенез, профилактика, детский возраст.

In two departments for 25 years observed 18 children with a bezoar of the gastrointestinal tract (GIT) aged 1 to 16 years (10 girls and 8 boys). Most bezoar formed in the stomach (from 13 pers.) or in the duodenum (for 4 pers.). In 4 cases, they then migrated to the small intestine; 1 patient stone formed in Meckel's diverticulum. In terms of composition dominated phytobezoars (10) of persimmon (in 7), oranges, nuts and grapes. In other cases they were miksobezoars (y 4), trichobezoars (y 2), and pikso- laktobezoary (1). The main reasons for the formation of a bezoar were uncontrolled reception of a large amounts bezoarogennnyh plant products and substances, indigestible in the stomach, trichotillomania. In addition, 6 patients as a causative factor established role gastrointestinal abnormalities. Bezoar defined prevention in children. After surgical or endoscopic removal of a bezoar patients were followed until the age of 18 in compliance with preventive measures. Relapses bezoar not installed.

Key words: gastrointestinal tract, foreign bodies, bezoars, etiology, pathogenesis, prevention, children's age.

Введение

Безоарами называют образования, формирующиеся в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), преимущественно в полости желудка, из различных проглоченных веществ.

Заболевание это редкое. В.А. Арабаджян и соавт. [1] к 1996 г. нашли в мировой литературе описание всего около 400 наблюдений безоаров ЖКТ. К 2007 г. в мировой литературе отыскивали описания лишь 118 безоаров желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК) у детей [2]. В педиатрической литературе эта проблема становится все более актуальной [3–7]. Безоары часто становятся причиной тяжелых и опасных для жизни ребенка осложнений. Они вызывают образование язв желудка, пенетрацию, перфорацию, острую непроходимость, анемию, кахексию и другие осложнения [8–11].

Цель исследования: изучение этиопатогенеза формирования безоаров у детей и разработка мер по их профилактике.

Материал и методы

В клинике факультетской хирургии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера за последние 25 лет наблюдали 18 детей с

безоарами. Среди больных было 10 девочек и 8 мальчиков.

Для диагностики безоаров большое значение придавали анамнезу и физикальному исследованию. У ребенка и его родителей выясняли, употреблял ли он безоарогенные продукты (особенно хурму), имеет ли склонность к жеванию серы и смолистых веществ, проглатыванию волос и шерсти. Осматривали волосяной покров для обнаружения трихотилломании. У пяти больных удалось пропальпировать подвижное плотное образование в эпигастриальной области или правом подреберье.

Эндоскопическое исследование выполняли инструментами фирмы «Olympus». При фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) в желудке или ДПК обнаруживали инородное тело, диагностировали местные осложнения безоара (язвы, эрозии) и возможные причины его формирования (например, мембраны и дивертикулы ДПК). Ультразвуковое исследование (УЗИ) выполняли на аппаратах «SSD-5000» фирмы «Алока» (Япония) и «Logiq 400 CL» (США).

В комплекс рентгенодиагностики входили обзорная рентгенография органов брюшной полости,

рентгеноконтрастное исследование ЖКТ, компьютерная томография на аппарате «Picker PQS» (США).

Для удаления безоаров у детей использовали оперативный и эндоскопический методы.

Отдаленные результаты изучены у всех детей до их 18-летнего возраста.

Результаты и их обсуждение

Удаленные безоары имели различные размеры: от 2 см в наибольшем диаметре до гигантских, наполняющих всю полость желудка и даже продолжающихся из него на большую часть ДПК. По одному безоару имели 16 больных, по два – 2 пациента.

Чаще всего основной фрагмент безоара формировался в желудке (у 13 человек) или в ДПК (у 4 детей), затем мигрировал в тонкую кишку (у 4 детей). Лишь в одном случае формирование безоара произошло вне гастродуоденальной зоны – в дивертикуле Меккеля.

По составу преобладали фитобезоары, встретившиеся у 10 больных. Среди них диоспирозбезоар (образования из хурмы) наблюдали у 7 детей, по одному ребенку имели камни из апельсинов, грецких орехов и винограда.

Относительно часто (в 4 случаях) выявлялись смешанные камни (миксобезоары). У 3 больных они состояли из уплотненных, спрессованных «старых» пищевых масс с включением растительного компонента (семена яблока, виноградные косточки, мандарин). Еще у одного ребенка основу миксобезоара составлял проглоченный пластилин, перемешанный с растительной клетчаткой. У 2 детей обнаружены трихобезоары, у 1 – пиксобезоар, у 1 – два отдельных лактобезоара (желудка и ДПК).

Среди причин образования безоаров у детей, в отличие от взрослых пациентов с безоарами, выявили большую роль аномалий ЖКТ, которые встретились у 6 пациентов (фенестрированная мембрана ДПК, кольцевидная поджелудочная железа и другие).

Нарушение моторики ЖКТ способствует задержке и уплотнению пищевых масс, концентрации в аномальном участке трудноперевариваемых веществ и, в конечном счете, быстрому образованию безоара. Для профилактики подобных камней необходима ранняя диагностика аномалий, еще до формирования камня, и своевременная реконструктивная операция.

У этих детей выполнена одномоментная, с удалением безоара, реконструктивная операция, направленная на коррекцию врожденного порока развития. Отдаленные результаты хорошие (нормальный пассаж по ЖКТ, отсутствие рецидива безоара).

К аномалиям ЖКТ тесно примыкает другая местная причина образования безоаров – нарушения в ЖКТ после произведенных хирургических вмешательств на нем (снижение моторики и секреции желудка, спаечный процесс в брюшной полости и др.). Формирование безоаров чаще всего происходит в послеоперационном периоде, чему способствует именно у детей нарушение диеты с неконтролируемым приемом большого количества фруктов и овощей (бананов, апельсинов, персиков и др.).

У 2 мальчиков в возрасте 13 лет и 9 лет после аппендэктомии развилась острая кишечная непроходимость, вызванная фитобезоарами из грецких орехов и апельсинов.

В настоящее исследование мы включили лишь 2 пациентов с данной причиной образования безоаров, у которых последние имели определенную форму и плотную консистенцию. Однако подобных больных значительно больше, если отнести к ним все случаи формирующихся безоаров после обильного употребления фруктов и овощей в послеоперационном периоде, когда «парез кишечника» и неполная кишечная непроходимость разрешаются после очистительных и сифонных клизм и других консервативных методов, с отхождением пищевых масс еще на стадии «рыхлого», недостаточно плотного безоара.

По нашему мнению, для предупреждения образования «послеоперационных» безоаров из передач больным, оперированным на ЖКТ и органах брюшной полости, необходимо исключать хурму, цитрусовые, виноград, бананы и другие безоарогенные фрукты и овощи, а после выписки из стационара необходим тщательный контроль на протяжении около 1 года за количеством и характером употребляемой ребенком пищи.

Прием безоарогенных растительных продуктов послужил причиной образования безоаров у 13 больных, в том числе у 7 детей в качестве единственной причины заболевания (у всех 7 сформировались диоспирозбезоары), а у 6 явился одним из этиологических факторов.

Безоары состояли из кавказской хурмы (у 7 больных), винограда (у 2), апельсинов, мандаринов, грецких орехов и яблок. При этом в 10 случаях отмечены монофитобезоары, а у 3 детей растительный компонент входил в состав миксобезоаров.

Образование диоспирозбезоаров происходило при употреблении в пищу кавказской хурмы. Особую опасность представляет незрелая хурма, в которой очень много дубильных веществ. Но и зрелая хурма, безусловно, является безоарогенным продуктом, и ее ни в коем случае нельзя есть в большом количестве, особенно натощак. В пустом, не содержащем другой пищи желудке выделяющийся желудочный сок максимально расходуется на хурму, резко увеличивая образование нерастворимых смолистых веществ (шибуолов). Шibuолы под действием желудочного сока претерпевают коагуляцию и способствуют склеиванию составных частей хурмы в плотную массу наподобие камня [12].

Девочка-подросток 16 лет съела натощак одномоментно до 1 кг зрелой кавказской хурмы вместе с косточками. В желудке сформировался крупный диоспирозбезоар, который удален гастротомией после неэффективного эндоскопического лечения.

Другой мальчик съел два плода зрелой хурмы с косточками на голодный желудок. Сформировался диоспирозбезоар в желудке. Во время оперативного вмешательства из желудка путем гастротомии удалено инородное тело желто-зеленого цвета с косточками на поверхности.

Образование других фитобезоаров (или растительного компонента миксобезоаров) произошло при очевидных погрешностях в детском питании: одномоментном приеме избыточного количества (0,5–1 кг) апельсинов, мандаринов и грецких орехов, употреблении винограда (в 2 случаях) и яблок с косточками.

Изучение нами литературы за 100 лет (1898–1998 гг.) показало [12], что фитобезоары могут образовываться из

51 растительного продукта. Это груши, сливы, вишня, черешня, персики, яблоки, морковь, абрикосы, кедровые орехи, сельдерей и ряд других фруктов и овощей. Особенно много наблюдений образования фитобезоаров у детей из следующих фруктов, овощей и ягод: хурма, виноград, инжир, кизил, финики, апельсины, мандарины, бананы, гранаты, черемуха, арбуз, семена подсолнечника («семечки»), кедровые орехи, вишня. Эти плоды, содержащие большое количество дубильных и смолистых веществ, необходимо считать безоарогенными [12].

По нашему мнению и многолетнему опыту, хурма является настолько безоароопасным продуктом, что от приема ее в детском возрасте лучше вообще воздержаться. Категорически запрещается съедать более 1 плода и употреблять её натощак.

Виноград, цитрусовые, черемуху, вишню, гранаты, арбузы и другие безоарогенные продукты детям необходимо есть понемногу, без косточек и семечек, тщательно пережевывать и не спеша. В раннем послеоперационном периоде и значительном дефекте зубов от употребления их в натуральном виде лучше вообще воздержаться, заменив соответствующими свежими соками.

У двоих наших детей основной причиной формирования безоара стало проглатывание веществ, не являющихся пищевыми продуктами и по своим физическим свойствам неперевариваемых в ЖКТ (пиксобоар из жевательной резинки и миксобоар, содержащий пластилин).

Из литературы известно много случаев образования пиксобоаров у детей после жевания ими серы, гудрона и вара [9,12]. Безусловно, родители должны предупреждать у детей жевание и проглатывание серы, гудрона, пластилина и других веществ, не являющихся пищевыми продуктами и которые не перевариваются в ЖКТ.

Педиатры должны всегда помнить, что у детей раннего возраста может образоваться лактобезоар – образование в желудке из молока и/или питательных смесей. Лактобезоары чаще всего встречаются у недоношенных детей, находящихся на высококалорийной искусственной диете, содержащей лактозу и казеин. Образование камня в желудке может произойти и при недостаточном разведении порошкового молока [12].

Мы наблюдали 12-месячного ребенка, у которого к этому времени образовались два лактобезоара диаметром 6 см. Один безоар находился в полости желудка, другой – в ДПК. Удаленные безоары содержали порошкообразные массы, напоминающие сухое молоко и фрагменты детских питательных смесей.

Для предупреждения образования лактобезоаров рекомендуется в первые месяцы жизни ребенка не назначать высококалорийную диету, а применять молоко, близкое по составу к грудному.

Трихобоары наблюдали у 2 девочек в возрасте 6 и 12 лет.

Приводим наблюдение, которое доказывает роль трихотилломании в возникновении «волосных опухолей» желудка. Девочка с 8-летнего возраста стала вырывать у себя волосы, жевать и проглатывать их. Одновременно появились психоневрологические нарушения: она стала нервной, замкнутой, резко ухудшилась успеваемость в школе. В 11-летнем возрасте появились крупные очаги

облысения на голове. В связи с диспепсическими расстройствами «случайно» была пропальпирована опухоль в животе. Диагноз безоара доказан путем ФГДС, УЗИ и компьютерной томографии. При гастротомии из полости желудка удален трихобоар массой 900 г, состоящий из огромного клубка переплетенных и склеенных темных волос. Заключение психиатра: маскированная депрессия, проявляющаяся, в том числе, трихотилломанией. В связи с опасностью рецидива трихобоара мы наблюдали за больной до ее 18-летнего возраста, для борьбы с трихотилломанией под контролем психиатра применяли психотропные средства. Рецидив в отдаленные сроки исключен (в 18 лет) при использовании ФГДС и УЗИ.

По нашему мнению, трихотилломания в большинстве случаев обусловлена психоневрологическими нарушениями. Удаление трихобоара – лишь полдела в лечении этих больных! Им необходимо в дальнейшем наблюдение психоневролога (по показаниям – лечение) и педиатра-гастроэнтеролога с регулярным физикальным, ультразвуковым и инструментальным (ФГДС) обследованием.

После хирургического или эндоскопического удаления безоаров больные наблюдались нами до их 18-летнего возраста, с соблюдением разработанных нами и описанных выше мер профилактики образования безоаров. Рецидивы безоаров не наблюдали ни в одном случае.

Кроме того, меры профилактики образования безоаров активно внедряются в педиатрическую практику путем издания учебных пособий и методических рекомендаций, а также используются в санитарно-просветительной работе среди всего населения, в СМИ (печать, радио, телевидение).

Выводы

1. Основной причиной образования безоаров ЖКТ у детей является бесконтрольный прием безоарогенных растительных продуктов (хурма, виноград с косточками и др.) и непищевых веществ (смола, пластилин и т.п.). Хурму необходимо полностью исключить из питания детей, а ряд других безоарогенных продуктов, особенно цитрусовые, в раннем детском возрасте должны употребляться под строгим контролем взрослых и в ограниченном количестве. После любых хирургических операций в течение 3–6 мес. предпочтительнее принимать фрукты и овощи в виде соков.

2. Главная причина образования трихобоаров состоит в заглатывании волос детьми с трихотилломанией. После удаления «волосной опухоли» для предупреждения рецидива трихобоара необходимо диспансерное наблюдение психоневролога и педиатра-гастроэнтеролога с регулярным обследованием ЖКТ.

3. Аномалии развития ЖКТ и выполненные операции на органах брюшной полости также являются этиологическими факторами в формировании безоаров у детей.

ЛИТЕРАТУРА

- Арабаджян В.А., Лепина В.В., Громов В.Ф. Безоары желудка. Росс. мед. журнал. 1996. № 4. С. 51-53.
Arabadzhyan V.A., Lepina V.V., Gromov V.F. Bezoary zheludka. Ross. Med. Zhurnal. 1996. № 4. S. 51-53.
- Соколов Ю.Ю., Давидов М.И. Сочетание аномалий гастродуоденальной зоны с безоарами больших размеров. Детская хирургия. 2009. № 3. С. 50-51.

Sokolov Yu.Yu., Davidov M.I. Sochetanie anomalii gastroduodenalnoy zony s bezoarami bolshikh razmerov. *Detskaya khirurgiya*. 2009. № 3. S. 50-51.

3. Веселый С.В., Сопов Г.А., Латышов К.В. инородные тела желудочно-кишечного тракта у ребенка. *Детская хирургия*. 2012. № 1. С. 50-51.

Veseluy S.V., Sopov G.A., Latyshov K.V. inorodnye tela zheludочно-kishechnogo trakta u rebenka. *Detskaya khirurgiya*. 2012. № 1. S. 50-51.

4. Гиткевич А.Э., Шмаков А.П., Зуев Н.Н., Зуев Н.И. Трихобезоар желудка и тонкой кишки у ребенка. *Детская хирургия*. 2010. № 1. С. 48-49.

Gitkevich A.E., Shmakov A.P., Zuev N.N., Zuev N.I. Trikhobezoar zheludka i tonkoy kishki u rebenka. *Detskaya khirurgiya*. 2010. № 1. S. 48-49.

5. Еловой М.М., Борозна В.Г., Кухтарев А.А., Разумова Т.Е. Трихобезоары желудка и тонкой кишки у детей. *Новости хирургии*. 2012. № 2. С. 96-100.

Elovoy M.M., Borozna V.G., Kukhtarev A.A., Razumova T.E. Trikhobezuary zheludka i tonkoy kishki u detey. *Novosti khirurgii*. 2012. № 2. S. 96-100.

6. Петлах В.И., Сергеев А.В., Виноградов А.Я. Трихобезоары желудка у детей. *Росс. Вестн. перинатологии и педиатрии*. 2013. № 2. С. 70-73.

Petlakh V.I., Sergeev A.V., Vinogradov A.Ya. Trikhobezuary zheludka u detey. *Ross. Vestn. perinatologii i pediatrii*. 2013. № 2. S. 70-73.

7. Al Wadan A. H., Al Kaff H., Al Senabani J., Al Saadi A.S. Rapunzel syndrome trichobezoar in a 7-year – old girl: a case report. *Cases J*. 2008. № 1. 205 p.

8. Gorter R. R., Kneepkens C. M., Mattens E. C. Management of trichobezoars: case report and literature review. *Pediatric Surgery International*. 2010. Vol. 26. № 5. P. 457-463.

9. Koulas S.G., Zikos N., Charalampous C. Management of gastrointestinal bezoars: an analysis of 23 cases. *Int. Surg*. 2008. Vol. 93. P. 95-98.

10. Ladas S.D., Kamberoglou D., Karamanoli G. Systematic review: Coca-cola can effectively dissolve gastric phytobezoars as a first-line treatment. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2013. Vol. 37. № 2. P. 169-173.

11. Naik S., Gupta V., Rangole A. Rapunzel syndrome reviewed and redefined. *Digestive Surg*. 2007. Vol. 24. № 3. P. 157-161.

12. Давидов М.И. Безоары. Пермь. ПГМА. 1998. 168 с.
Davidov M.I. Bezoary. Perm'. PGMA. 1998. 168 s.



УДК: 612.15-07-053.31

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ РЕСПУБЛИКИ МОРДОВИЯ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

В.С. Верещагина¹, Л.В. Ледяйкина², А.В. Герасименко², Т.И. Раздолькина¹,

¹ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск,

²ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск

Верещагина Вероника Сергеевна – e-mail: versver@mail.ru

В статье изучена динамика показателей крови у детей Республики Мордовия, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Уровни гемоглобина и эритроцитов при рождении у недоношенных детей были ниже показателей контрольной группы; стабилизация уровня гемоглобина происходила лишь к полугоду жизни ребенка, что сопровождалось одновременным повышением уровня эритроцитов и выраженным тромбоцитозом.

Значимой зависимости между показателями массы и уровнем гемоглобина ни в одной исследуемой группе нами выявлено не было, однако сильная корреляционная зависимость выявлена между приростом массы тела и показателями эритроцитов в группе детей с ЭНМТ.

Ключевые слова: недоношенные, показатели крови, экстремально низкая масса тела.

The paper studied the dynamics of the blood indices in the Republic of Mordovia children born with extremely low birth weight. Levels of hemoglobin and red blood cells at birth in very preterm infants were lower than the control group; stabilization of hemoglobin levels occurred only a half of life, accompanied by a simultaneous increase in the level of red blood cells and severe thrombocytosis. No significant relationship between the indices of mass and hemoglobin level in either study group we have not been revealed, however, a strong correlation was found between the increase in body weight and indices of red blood cells in children with extremely low weight.

Key words: premature, blood counts, extremely low body weight.

Введение

В последние несколько лет проблема сохранения жизни и здоровья детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, резко возросла в связи с утверждением в России новых критериев живорожденности, принятых ВОЗ [1, 2, 3]. Такие дети рождаются, как правило, в результате преждевременных родов, составляющих от 6 до 12%, причем в последнее десятилетие имеющая тенденцию к повышению [4].

Смертность преждевременно родившихся детей значительно превышает показатели доношенных новорожденных. У недоношенных детей чаще развиваются различные заболевания и осложнения, многие из которых могут привести к летальному исходу или существенно ухудшить

состояние здоровья в последующие периоды жизни [5]. Значительная доля маловесных детей погибает в раннем неонатальном периоде. У 50% выживших выявляется различная патология: детский церебральный паралич, умственная отсталость, судорожные состояния, поражения органов слуха и зрения. В дальнейшем происходит инвалидизация детей: помимо патологии центральной нервной системы (ЦНС) развиваются хронические заболевания лёгких, желудочно-кишечного тракта. На современном этапе недостаточно изучены показатели здоровья маловесных детей как в неонатальном периоде, так и в последующие периоды. В связи с этим представляет интерес изучение некоторых особенностей крови у детей, родившихся с экстремально и очень низкой массой тела, в Республике Мордовия.

Цель работы: изучить показатели общего анализа крови в динамике у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, в Республике Мордовия.

Материал и методы

Исследование включало ретроспективный анализ карт амбулаторного наблюдения (форма 112/у) недоношенных детей. Исследуемую (первую) группу составили 30 детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), группу сравнения составили 30 детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и контрольная группа состояла из 30 относительно здоровых доношенных новорожденных. Сбор информации осуществлялся на базе кабинета катамнеза ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр» (МРКПЦ) и ГБУЗ РМ «Детская поликлиника № 3». Источником информации являлись карты амбулаторного наблюдения (форма 112/у). Всего было проанализировано 90 карт детей в течение одного года жизни каждого ребенка.

На первом этапе мы провели детальный анализ показателей общего анализа крови у детей первого года жизни. Изучили особенности колебания гематологических показателей в каждой группе. Затем провели корреляционный анализ показателей эритроидного роста у детей с ЭНМТ и антропометрических данных. Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа Statistica 10,0.

Результаты и их обсуждение

В доступных источниках литературы данные о показателях периферической крови у недоношенных, особенно у детей с ЭНМТ, весьма немногочисленны и свидетельствуют о значительных индивидуальных особенностях и колебаниях [6, 7]. По нашим данным у недоношенных новорожденных 1-й и 2-й групп уровень гемоглобина был несколько ниже (166,8 г/л и 175,2 г/л соответственно), чем у доношенных новорожденных (185 г/л) (рис. 1). К месячному возрасту происходило резкое снижение уровня гемоглобина во всех группах, наиболее значительно во второй группе (детей с очень низкой массой тела) – 98 г/л. У доношенных новорожденных показатели гемоглобина в течение первого года жизни держались постоянно в пределах нормальных значений (115–129 г/л), ни разу не достигая нижней границы нормы 110 г/л (рис. 1). Средний показатель ($M_{\text{нб}}$) у доношенных составил $123 \pm 10,9$ г/л (рис. 2). При этом у детей 1-й и 2-й групп отмечались значительные колебания уровня гемоглобина на протяжении 12 месяцев жизни: падение гемоглобина вплоть до анемии легкой степени в группе ЭНМТ и ОНМТ продолжалось на два месяца дольше, чем в группе доношенных. Следует обратить внимание на более существенное снижение гемоглобина в группе ОНМТ (1 мес. – 98 г/л, 3 мес. – 96,6 г/л), в то время как в группе ЭНМТ, несмотря на регистрируемую анемию, показатели были чуть выше (1 мес. – 110,8 г/л, 3 мес. – 102,8 г/л).

Вероятно, более высокий уровень гемоглобина связан с большим числом гемотрансфузий у детей с ЭНМТ (гемотрансфузии регистрировались у 100% детей от 3 до 7 раз на первом году жизни). $M_{\text{нб}}$ в 1-й группе – $113 \pm 8,7$ г/л и во 2-й группе – $115 \pm 10,1$ г/л. Эритроциты в периферической крови при рождении были выше у доношенных новорожденных – 5×10^{12} /л, в группе ЭНМТ и у детей с ОНМТ чуть ниже ($4,3$ и $4,8 \times 10^{12}$ /л соответственно) (рисунок 3). Затем к первому

месяцу жизни отмечалось резкое падение их количества во всех группах, более выраженное в группе ЭНМТ – $3,19 \times 10^{12}$ /л, что, вероятно, связано с низкими адаптивными возможностями организма глубоко недоношенных детей.

В последующем уровень эритроцитов повышался, достигая практически равных значений в трех группах. Однако, начиная с 4-го месяца, эритроцитарные кривые в 1-й и 2-й группах устремлялись вверх, и показатели эритроцитов хоть и недосягаемо, но значительно повышались в сравнении с практически равными показателями в группе доношенных, что продолжалось вплоть до конца года. Такая динамика обусловлена, вероятно, чрезмерной активацией эритроидного кроветворения в ходе адаптации к внеутробной жизни в условиях глубокой гипоксии недоношенных новорожденных [7].

Нам было интересно также определить соотношение и зависимость уровней гемоглобина и тромбоцитов, зная о развитии реактивных тромбоцитозов у детей с анемией [8]. У детей первой группы количество тромбоцитов было ниже, чем в контроле при рождении ($176,8 \times 10^9$ /л и 185×10^9 /л, соответственно). Нами было выявлено, что количество тромбоцитов после рождения во всех группах к первому месяцу жизни повышалось, наиболее значимо в группе доношенных новорожденных (со 185×10^9 /л до $284,2 \times 10^9$ /л). При этом надо отметить, что у доношенных детей количество тромбоцитов, начиная с 1-го месяца жизни, держалось примерно на одном уровне в пределах нормальных значений ($267,6 \times 10^9$ /л ... 305×10^9 /л) вне зависимости от уровня гемоглобина. Особенно значительно уровень тромбоцитов повышался во второй группе к 4-му месяцу жизни до $412,1 \times 10^9$ /л, что четко совпало с существенным снижением гемоглобина до 99,6 г/л (рис. 4). В первой группе также отмечалось не столь значительное повышение тромбоцитов к 4-му и последующим месяцам жизни ($332,4 \times 10^9$ /л... $354,4 \times 10^9$ /л) (рис. 5).

Столь значительное повышение уровня тромбоцитов, вероятно, связано с развитием поздней анемии недоношенных, обусловленной развивающимся к этому периоду дефицитом железа в организме [9]. На последнем этапе мы попытались проанализировать зависимость массы тела от уровня гемоглобина, эритроцитов. По данным доступной литературы известно, что кислород, доставляемый гемоглобином к единице массы тела организма, определяет скорость метаболизма в тканях и влияет на накопление массы тела. Взаимосвязь показателей массы тела и гемоглобина можно обнаружить лишь с течением времени в ходе индивидуального развития, что особенно полно проявляется на первом году жизни человека [10].

При проведении корреляционного анализа значимой зависимости между показателями массы и уровнем гемоглобина ни в одной исследуемой группе нами выявлено не было, коэффициенты корреляции были очень низкие во всех исследуемых группах – в группе детей с ЭНМТ $r = -0,25$, у детей с ОНМТ $r = -0,186$, у доношенных новорожденных $r = -0,15$. В то же время сильная корреляционная зависимость была нами выявлена между приростом массы тела и показателями эритроцитов в группе детей с ЭНМТ ($r = 0,72$) (рис. 6), чуть менее выраженный показатель (слабая корреляция $r = 0,50$) выявлен в группе детей с ОНМТ и полное отсутствие корреляции ($r = -0,51$) – в группе доношенных новорожденных.

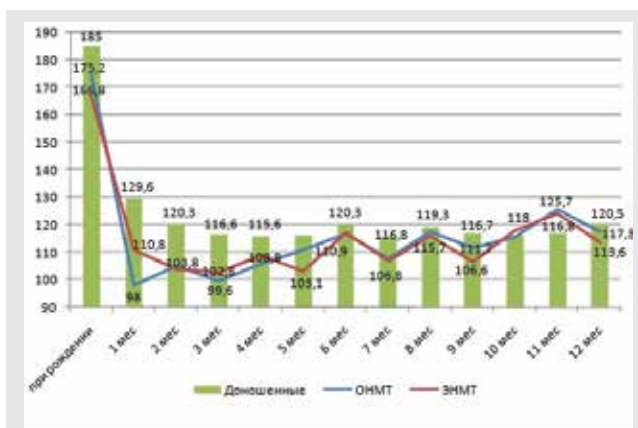


РИС. 1.
Динамика гемоглобина в течение первого года жизни (г/л).

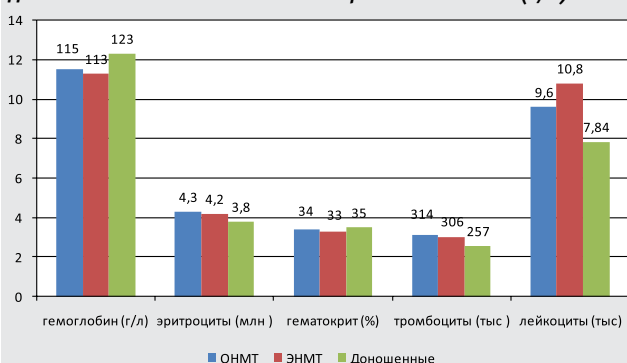


РИС. 2.
Средние показатели периферической крови у детей первого года жизни.

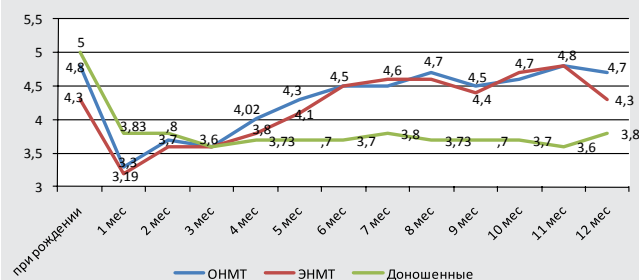


РИС. 3.
Динамика показателей эритроцитов у детей с ЭНМТ в первый год жизни (10¹²/л).

Такая высокая зависимость этих двух показателей в группах недоношенных детей может свидетельствовать о необходимости поддержания эритроцитов постоянно на достаточном уровне. По данным нашего исследования это достигалось путем частых гемотрансфузий. В то время как по данным литературы [11, 28, 33] преимущественно для профилактики и лечения анемии недоношенных, особенно ранней формы, в первую очередь необходимо назначение препаратов эритропоэтина.

Таким образом, у детей, родившихся недоношенными, изменения со стороны показателей периферической крови отражают как состояние органов кроветворения в условиях общей незрелости, так и выраженность процессов адаптации организма в условиях глубокой гипоксии, что приводит к существенным отличиям данных общего анализа крови недоношенных и доношенных детей.

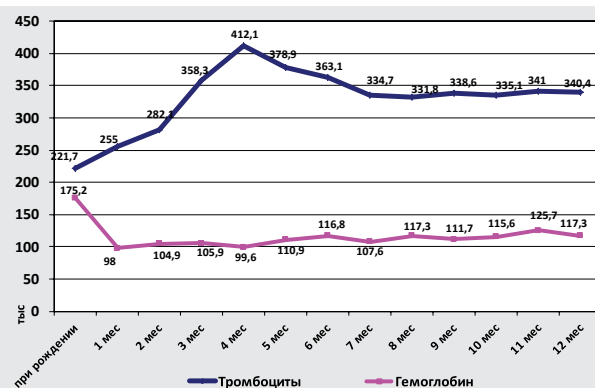


РИС. 4.
Динамика тромбоцитов и гемоглобина у детей с ОНМТ.

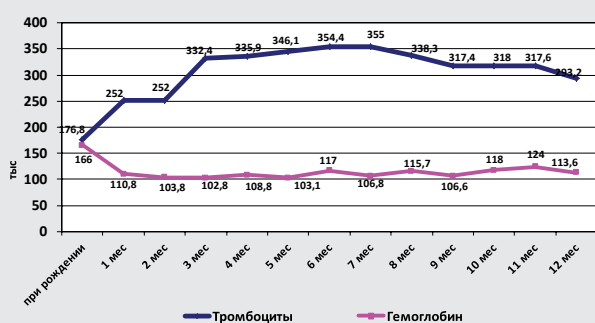


РИС. 5.
Динамика тромбоцитов и гемоглобина у детей с ЭНМТ.

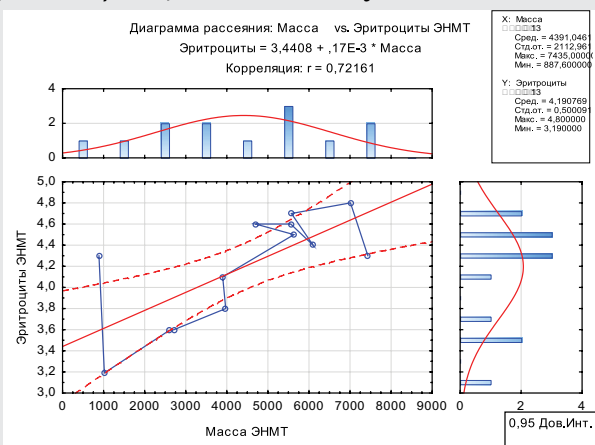


РИС. 6.
График корреляции массы и эритроцитов у детей с ЭНМТ.

Выводы

1. Уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов и нейтрофилов при рождении в группах недоношенных детей были ниже показателей контрольной группы. Стабилизация уровня гемоглобина в группе ЭНМТ происходила к полугоду жизни ребенка, что сопровождалось повышением эритроцитов и тромбоцитозом. Сниженный уровень нейтрофилов сохранялся в течение всего первого года жизни.

2. Значимой зависимости между показателями массы и уровнем гемоглобина в группе детей с ЭНМТ не выявлено ($r=0,25$).

3. В группе детей с ЭНМТ выявлена сильная корреляционная зависимость между приростом массы тела и показателями эритроцитов ($r=0,72$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Альбицкий В.Ю. Смертность новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении. Общественное здоровье и здравоохранение. 2010. № 2. С. 16-21.
Al'bickiy V.Yu. Smertnost' novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Obschestvennoe zdorov'e i zdravookhranenie. 2010. № 2. S. 16-21.
2. Шалина Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2005. Т. 4. № 3. С. 31-36.
Shalina R.I. Perinatal'nye iskhody u nedonoshennykh novorozhdennykh s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2005. T. 4. № 3. S. 31-36.
3. Logitharajan P. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in Preterm Infants: Antecedent Factors, Brain Imaging, and Outcome. *Pediatr. Res.* 2009. Vol. 66. P. 222-229.
4. Валиулина А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. Вестник современной медицины. 2013. Т. 6. Вып. 1. С. 34-41.
Valiulina A.Ya. Problemy i perspektivy uspehnogo vykhazhivaniya i rehabilitatsii detey, rodivshikhsya s nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela. Vestnik sovremennoy mediciny. 2013. T. 6. Vyp. 1. S. 34-41.
5. Руденко Н.В. Состояние здоровья и совершенствование технологий выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела на этапах реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2012. 43 с.
Rudenko N.V. Sostoyanie zdorov'ya i sovershenstvovanie tekhnologiy vykhazhivaniya nedonoshennykh detey, rodivshikhsya s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela, na etapakh rehabilitatsii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Vladivostok, 2012. 43 s.
6. Ковтун О.П., Шершнева В.Н. Динамические исследования показателей периферической крови у глубоко недоношенных детей в неонатальном периоде / Бюллетень сибирского отделения РАМН. Новосибирск. 2008. С. 15-17.
Kovtun O.P., Shershnev V.N. Dinamicheskie issledovaniya pokazateley perifericheskoy krovi u glubokonedonoshennykh detey v neonatal'nom periode / Byulleten' sibirskogo otdeleniya RAMN. Novosibirsk. 2008. S. 15-17.
7. Стоцкая Г.Е. Особенности гемопоэза в раннем неонатальном периоде у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Педиатрия. 2010. Т. 89. № 1. С. 37-40.
Stockaya G.E. Osobennosti gemopoeza v rannem neonatal'nom periode u detey s ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Pediatriya. 2010. T. 89. № 1. S. 37-40.
8. Филиппова О.И. Частота встречаемости и основные причины тромбоцитоза у пациентов в общесоматическом стационаре. Трансфузиология. 2013. Т. 14. С. 891-899.
Filippova O.I. Chastota vstrechaemosti i osnovnye prichiny trombocitoza u pacientov v obschesomaticheskom stacionare. Transfuziologiya. 2013. T. 14. S. 891-899.
9. Исмаилова М.А., Маткурбанова Д.Д. Особенности гемопоэза у недоношенных новорожденных, перенесших гипоксию и бактериальную инфекцию. Успехи современного естествознания. 2013. № 9. С. 39-46.
Ismailova M.A., Matkurbanova D.D. Osobennosti gemopoeza u nedonoshennykh novorozhdennykh, pereneshikh gipoksiyu i bakterial'nuyu infektsiyu. Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya. 2013. № 9. S. 39-46.
10. Чернова Г.В., Кондратьев Ю.А., Романова А.Н., Сидоров В.В., Ширяева Л.В. Закономерности динамики массы тела и концентрации гемоглобина в периферической крови у здоровых детей первого года жизни. Педиатрия. 2011. Т. 90. № 3. С. 62-67.
Chernova G.V., Kondrat'eva Yu.A., Romanova A.N., Sidorov V.V., Shiryayeva L.V. Zakonomernosti dinamiki massy tela i koncentrazii gemoglobina v perifericheskoy krovi u zdorovykh detey pervogo goda zhizni. Pediatriya. 2011. T. 90. № 3. S. 62-67.
11. Гавриков Л.К., Осадчая В.Н., Хлынова Н.А. Использование современных технологий перинатального обеспечения для профилактики и лечения ранней анемии недоношенных детей. Современные проблемы науки и образования. 2012. № 2. С. 96-102.
Gavrikov L.K., Osadchaya V.N., Khlynova N.A. Ispol'zovanie sovremennykh tekhnologiy perinatal'nogo obespecheniya dlya profilaktiki i lecheniya ranney anemii nedonoshennykh detey. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2012. № 2. S. 96-102.
12. Пилипенко Ю.Н., Дмитриев А.В., Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф. Использование рекомбинантного человеческого эритропоэтина в профилактике тяжелой анемии у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Вопросы современной педиатрии. 2009. Т. 8. № 2. С. 38-43.
Pilipenko Yu.N., Dmitriev A.V., Demikhov V.G., Morschakova E.F. Ispol'zovanie rekombinantnogo chelovecheskogo eritropoetina v profilaktike tyazhely anemii u nedonoshennykh detey s ochen' nizkoy i ekstremal'no nizkoy massoy tela pri rozhdenii. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2009. T. 8. № 2. S. 38-43.
13. Тортаева Г.С., Джулсайтов А.Р., Афанасьева М.С., Садыкова Ж.М. Ранняя анемия недоношенных новорожденных детей. Журнал развития здравоохранения. 2014. Спецвыпуск № 1. Ч. 2. С. 138-145.
Tortaeva G.S., Dzhulsaitov A.R., Afanas'eva M.S., Sadykova Zh.M. Rannaya anemiya nedonoshennykh novorozhdennykh detey. Zhurnal razvitiya zdavookhraneniya. 2014. Spezvypusk № 1. Ch. 2. S. 138-145.

УДК: 616.12-022-053.3-092

ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СТРОЕНИЯ ТИМУСА У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПРИ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА

Н.П. Логинова,

ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Логинова Наталья Павловна – e-mail: natalitsa@yandex.ru

Исследованы биоптаты тимусов от детей 1-го года жизни (n=77) при врожденных пороках сердца разной степени сложности. Иммуногистохимическим методом верифицировано накопление кератинов в эпителиоретикулоцитах (PanCK); тимопоэз оценен по экспрессии CD3+. В сыворотке крови исследован уровень тимулина. Установлено, что степень сложности порока сердца определяют морфологические изменения в органе, при которых формируется комплекс значительных тканевых реакций. В течение первого года жизни (1, 6, 11 мес.) в тимусе наблюдалось снижение экспрессии кератинов, сопровождающееся нарушением архитектоники эпителиальной стромы, что влияло на уровень тимопоэза, понижая его. Исследования показали, что иммуноморфологические особенности коррелировали со степенью сложности сердечного порока и уровнем гормонов в периферической крови, который был существенно ниже, чем у здоровых детей.

Ключевые слова: тимус, врожденные пороки сердца, тимопоэз, тимулин.

Thymuses investigated biopsies from children 1 year of age (n=77) in patients with congenital heart defects of varying difficulty. Immunohistochemistry verified the accumulation of keratin in epitelioretikulotsitah (PanCK), thymopoiesis assessed by expression of CD3+. Serum levels thymuline investigated. The degree of complexity of heart disease determines the morphological changes in the body, under which a large complex tissue reactions. During the first year of life (1, 6, 11 months.) In the thymus was observed decrease in the expression of keratins, accompanied by a breach of the architectonics of epithelial stroma, which affect the level of thymopoiesis, lowering it. Studies have shown that immunomorphological features correlated with the degree of complexity of a heart defect and the level of hormones in the peripheral blood, which was significantly lower than in healthy children.

Key words: thymus, congenital heart disease, thymopoiesis, thymuline.

Иммунная система – это отлаженный в процессе эволюции многофункциональный механизм, обеспечивающий невосприимчивость к факторам окружающей среды. Лимфоциты – основные клеточные элементы иммунной системы. Среди них большую часть составляют Т-лимфоциты, цикл дифференцировки, которые проходят в тимусе. Постоянно циркулируя между органами и тканями, они играют центральную роль во всех иммунологических реакциях.

Тимус, как первичный орган иммунной системы, играет жизненно важную роль в эмбриональном периоде и сразу после рождения. У людей он имеет максимальную массу в возрасте 1 года, после чего начинается возрастная инволюция и ежегодно происходит потеря около 3% активной ткани тимуса [1, 2].

Богатое микроокружение тимуса обеспечивает формирование клонального разнообразия Т-лимфоцитов через процессы положительной и отрицательной селекции клонов с формированием толерантности к «своему» и функциональной гетерогенности Т-клеток [3, 4, 5, 6]. На этапе своего развития Т-лимфоцит приобретает уникальный антигенраспознающий рецептор (TCR – T-cell receptor), ассоциированный с CD3-комплексом, обеспечивающим после связывания с антигеном проведение сигнала внутрь клетки [7].

На иммунологическое становление Т-лимфоцитов в тимусе играют гуморальные факторы, синтезируемые в органе. Среди них ключевое значение имеют гормоны тимуса, один из которых – тимулин [8]. Количество тимулина в сыворотке является важным параметром для оценки гормональной функции тимуса [9, 10].

Возрастное снижение уровня тимических гормонов, удаление тимуса, а также действие неблагоприятных факторов окружающей среды и ряда врожденных и приобретенных заболеваний ведут к ослаблению функции Т-лимфоцитов. Это может служить основой для развития иммунодефицитных состояний.

Тимус чрезвычайно чувствителен к различным внешним и внутренним воздействиям. Нарушение его структуры и, как следствие, функции при действии многих стрессорных факторов (ишемия, гипоксия, облучение, вирусная и бактериальная инфекция и т. д.) может определить дефектное состояние иммунной системы в целом, что особенно проявляется в детском возрасте.

По данным литературы последних лет дети с врожденным пороком сердца часто подвержены различным заболеваниям в связи с имеющимся у них иммунным дисбалансом [11, 12, 13, 14].

В патогенезе данного заболевания лежит механизм нарушения системной гемодинамики, ведущий к развитию тканевой гипоксии, что нарушает функцию многих органов и тканей, являясь одной из причин развития акцидентальной инволюции тимуса.

Вопрос о морфофункциональном состоянии и иммуноморфологическом статусе тимуса развивающегося организма в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной врожденными пороками сердца разной степени сложности, на сегодня остается нерешенным.

Таким образом, **целью работы** явилось изучение иммуноморфологического и гормонального состояния тимуса у новорожденных детей с врожденным пороком сердца разной степени сложности.

Материал и методы

Исследование проведено на биоптатах тимуса (n=77), полученных во время операций от детей в возрасте до 1 года, при коррекции врожденных пороков сердца. Тимэктомия проводилась в соответствии с существующей хирургической практикой Федерального краевого центра сердечно-сосудистой хирургии г. Перми. Исследования проводили согласно Хельсинской декларации ВМА 2000 г. и протоколу Конвенции Совета Европы по правам человека и биомедицине 1999 г. Критериями включения явилось наличие добровольного согласия на обследование со стороны законных представителей несовершеннолетних детей.

В патогенезе врожденных пороков сердца лежит механизм нарушения системной гемодинамики, зависящий от сложности сердечного порока и вызывающий цианоз слизистых и кожных покровов. По наличию цианоза было выделено две группы: 1-я – тимус (n=35) от детей с белыми пороками сердца, без цианоза слизистых и кожных покровов (дефект межжелудочковой перегородки; дефект межпредсердной перегородки); 2-я – тимусы (n=42) от детей с более выраженной патологией – синие пороки сердца, вызывающие цианоз (тетрада Фалло; аномалия Эпштейна; транспозиция магистральных сосудов). В качестве группы сравнения исследованы тимусы от случайно погибших детей (n=8).

Биоптаты тимуса фиксировали в 10%-м нейтральном формалине на фосфатном буфере (pH 7,2). Для исследования иммуногистохимического состояния клеток проводили окраску мечеными моноклональными антителами (Daco, США): 1) CD3 – для идентификации зрелых тимоцитов; 2) панцитокератин AbsAE1/AE3 (PanCK) – для идентификации эпителиоретикулоцитов. Для визуализации результатов использовали системы детекции Ultra Vision ONE Detection System HRP Polymer. Препараты инкубировали с хромогеном (DAV Plus Substrate System) и докрашивали гематоксилином Майера с заключением в БиоМаунт-среду. Для оценки качества реакции использовали стекла с позитивным контролем для каждого из антигенов (фирма Labvision, США).

Положительным результатом иммуногистохимической реакции являлось специфическое окрашивание цитоплазмы клеток при выявлении антигена PanCK и CD3. Численную плотность позитивно окрашенных CD3 тимоцитов определяли с использованием квадратной тестовой системы (программа Image J). Полученные результаты рассчитыва-

ли по формуле: $Ni = (P_i / P_t) * \%$, где P_i – количество точек тестовой системы, попавших на позитивно окрашенные CD3 лимфоциты, P_t – общее число точек закрытой тестовой системы (81). Подсчеты проводили в 10 полях зрения каждого среза.

Морфометрическое исследование проводили с использованием системы компьютерного анализа микроскопических изображений на морфометрической установке «Olympus».

Содержание гормона тимулина в сыворотке периферической крови определяли у детей с ВПС до операции. Кровь забирали из локтевой вены в объеме 0,5 мл. Группу сравнения составили здоровые дети (n=12) в возрасте до 1,5 лет. Для оценки уровня гормона использовали метод твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкции производителя (тимулин, Immundiagnostik, Германия).

Полученные результаты обработаны с помощью пакетов Microsoft Excel 2007 и Statistica 6,0. Для статистического анализа использовались непараметрические критерии. В результатах представлены средние значения со стандартными отклонениями, а также медиана, нижний квартиль и верхний квартиль. Различия оценивались с помощью критерия Манна-Уитни. За статистически значимые результаты принималась величина ошибки $p=0,05$.

Результаты исследования

В пределах дольки тимуса положительная экспрессия PanCK в клетках стромы позволила идентифицировать весь эпителиальный компонент и оценить целостность стромы.

Основные события тимопоэза проходят в коре дольки тимуса. На уровне субкапсулярной зоны в эпителиальных клетках стромы верифицировалась экспрессия PanCK. В группе детей с белыми пороками распределение кератина было аналогично группе сравнения. Позитивно окрашенные клетки соединялись отростками и формировали ровный пласт, идущий вдоль базальной мембраны. Большая часть клеток имела крупное ядро, занимающее центральную часть цитоплазмы. В этой зоне дольки тимуса позитивно окрашенные клетки формировали от 2 до 3 слоев и имели контакт с тимоцитами. В группе детей с синими пороками (2-я группа) позитивное окрашивание нередко определялось в одиночно лежащих клетках. Целостность пласта часто была нарушена, в некоторых случаях наблюдали фрагменты окрашенных клеток. В этой группе детей определена динамика состояния эпителиоретикулоцитов, зависящая от возраста. Сравнивая тимусы детей 1 мес., 6 мес. и 11 мес. жизни установлено, что у детей к 11 мес. жизни в субкапсулярной зоне имелось снижение экспрессии PanCK.

ТАБЛИЦА.

Численная плотность CD3⁺ тимоцитов в коре дольки тимуса (%)

возраст	группы	контроль	1 (белый порок)	2 (синий порок)
1 месяц			57,4±3,1*	48,6±3,71**
6 месяцев			49,6±5,7**	43,5±7,2**
11 месяцев		75,9±6,6	49,3±2,2**	44,4±4,1**

Примечание: * различия по сравнению с показателями группы контроля значимы при $p=0,05$ и ** при $p=0,001$.

В пределах глубокой коры экспрессия кератина в клетках стромы в течение первого года жизни отличалась и зависела от сложности сердечного порока. В норме эпителиальная строма формирует трехмерный каркас (рис. 1). Соединяясь отростками, клетки создают сеть, в ячейках которой на этапе своего развития располагаются Т-лимфоциты.

В группе со слабыми пороками позитивное окрашивание определялось в пределах основной части коры в клетках, лежащих как по одиночке, так и формирующих группы (кластеры). Часть клеток теряли связь между собой, сеть разрывалась, отростки клеток выпрямлялись (рис. 2). В группе синих пороков позитивно окрашенные клетки чаще выявлялись одиночно, кластеры наблюдались реже и состояли из меньшего количества клеток. В период наблюдения (от 1 до 11 мес.) экспрессия PanCK постепенно снижалась и к концу года выявлялась единично в виде фрагментов (рис. 3). В части долек эпителиальные клетки вообще не проявляли реакции на окрашивание.

В пределах коры на этапах антигеннезависимой дифференцировки тимоциты последовательно перемещаются по зонам и, находясь в контакте с ретикулоэпителиоцитами, приобретают основные рецепторы (TCR-CD3⁺). В каждой зоне этому способствуют специфические стимулирующие факторы, выделяемые клетками микроокружения. Изменения в строении ретикулоэпителиальной сети отразились и на внутритимических процессах развития тимоцитов.

Интенсивность тимопозза оценивали по положительной экспрессии CD3. В группах сердечных пороков численная плотность зрелых лимфоцитов в коре зависела от типа ВПС и была ниже, чем в группе сравнения ($75,9 \pm 6,6\%$): в 1-й группе (белый порок) – $64,2 \pm 5,7\%$, а во 2-й (синий порок) – $53,7 \pm 7,2\%$ ($p=0,05$). Независимо от сложности сердечного порока в течение года жизни (1 мес., 6 мес. и 11 мес.) в корковом веществе наблюдали тенденцию к снижению тимопозза (таблица).

В тимусе 2-й группы наблюдали замедление выхода CD3⁺ тимоцитов в периферическую кровь и, как результат, их накопление в мозговом веществе. Число CD3⁺ Т-лимфоцитов в мозговом веществе этой группы было достоверно самое высокое и составило $55,5 \pm 3,9\%$ ($p=0,007$); в группе сравнения – $40,7 \pm 2,8\%$.

Морфологические события в тимусе отразились на его гормональной функции. Содержание тимулина в сыворотке крови в группе детей с ВПС определялось на уровне $0,418 [0,346-0,502]$ пг/мл, у здоровых детей – $0,446 [0,389-0,484]$ пг/мл. Внутри пороков наблюдали разницу. При синих врожденных пороках, где морфологические изменения в тимусе носили более выраженный характер, содержание гормона было $0,372 [0,295-0,546]$ пг/мл. В группе детей с белыми пороками, не вызывающими цианоза, уровень тимулина составил $0,428 [0,333-0,684]$ пг/мл.

Обсуждение

Результаты исследования показали, что у детей с ВПС имеются изменения в структуре эпителиальной стромы тимуса. Накопление в клетках кератина и целостность эпителиальной стромы зависят от сложности сердечного порока. Исчезновение в течение года эпителиальных

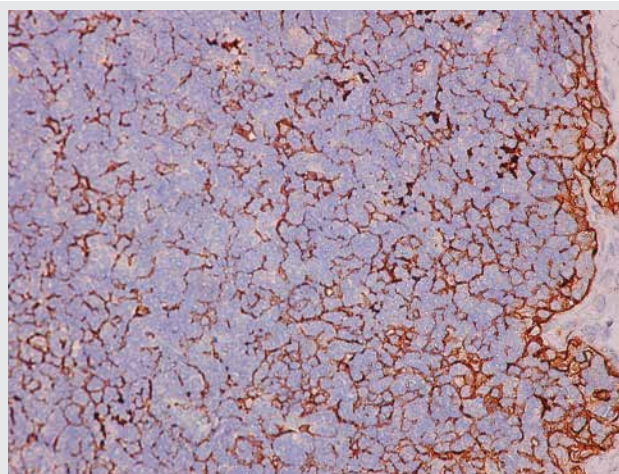


РИС. 1.
Экспрессия PanCK в эпителиоретикулоцитах дольки тимуса.
Группа контроля. 11 мес. Ув. $\times 400$.

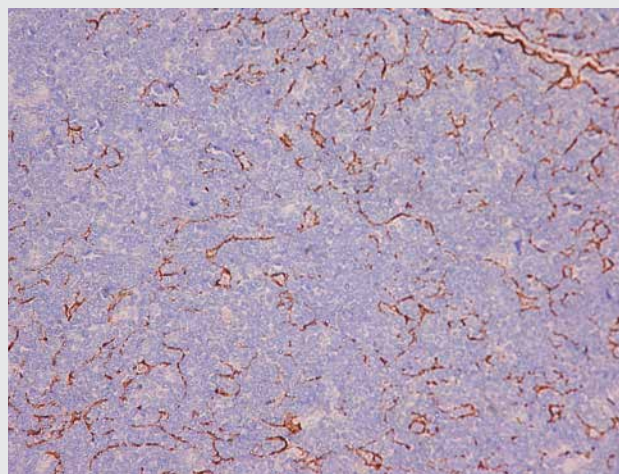


РИС. 2.
Экспрессия PanCK в эпителиоретикулоцитах дольки тимуса.
1-я группа (белые пороки). 11 мес. Ув. $\times 400$.

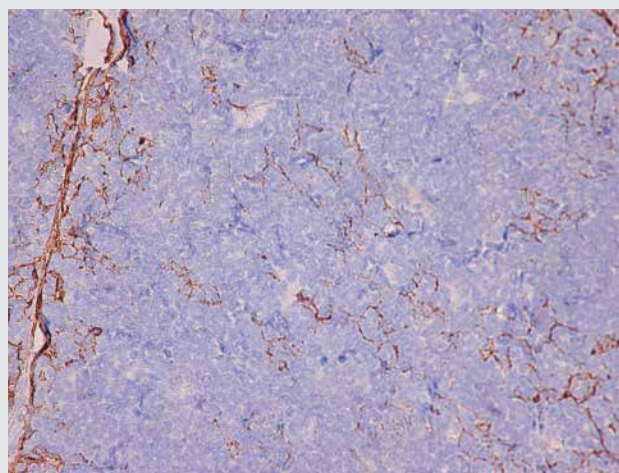


РИС. 3.
Экспрессия PanCK в эпителиоретикулоцитах дольки тимуса.
2-я группа (синие пороки). 11 мес. Ув. $\times 400$.

маркеров PanCK и, как результат, нарушение архитектоники эпителиальной сети, вероятно, связано с особенностью становления эпителиоретикулоцитов на этапе их эмбрионального развития. Известно, что эмбриогенез эпителиальной стромы тимуса контролируют клетки краниального отдела нервного гребня, параллельно участвующие в развитии и становлении соединительнотканых перегородок сердца и крупных сосудов [15, 16]. Установленная нами взаимосвязь является тому подтверждением.

Нарушение целостности эпителиальной сети способствует потере контакта с тимоцитами на этапе их кортикального развития, снижается реализация их дифференцировочного потенциала, что проявляется изменением численной плотности CD3⁺ тимоцитов с накоплением их в мозговом веществе. Замедление эмиграции тимоцитов в кровь вероятно связано с низкой силой хемотаксического сигнала, исходящего от эпителиальных клеток стромы и клеток сосудистой стенки. Ранее нами сообщалось, что у детей с ВПС в периферической крови установлен низкий уровень недавних тимусных мигрантов [17].

Уровень тимulina в крови коррелировал со степенью сложности ВПС. Известно, что в тимусе клетками-продуцентами гормона являются субкапсулярные и медуллярные эпителиоретикулоциты [18, 19, 20, 21]. По результатам иммуногистохимических исследований структура эпителиального ретикулума этих зон у детей с ВПС не носила серьезный характер, что обеспечивало поддержание тимоцитов на начальных этапах их развития. Но несмотря на это, у детей с синим пороком сердца явления тимопоза протекали слабее, чем у детей с белыми пороками, и значительно отличались от группы здоровых детей.

Таким образом, полученные результаты расширяют представление о морфологическом статусе первичного органа иммунитета – тимуса, в условиях циркуляторной гипоксии, обусловленной врожденными пороками сердца разной степени сложности. Замедление тимопоза влечет за собой уменьшение в организме Т-клеточного ресурса. Без сомнений, это может явиться причиной нарушения формирования адаптивного иммунитета у данной категории больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. М.: Триада-Х, 1998. С. 232.
Kharchenko V.P., Sarkisov D.S., Vetshev P.S., Galil-Ogly G.A., Zayrat'yan O.V. Bolezni vilochkovoy zhelezy. M.: Triada-X, 1998. S. 232.
2. Киселева Е.М. Механизмы инволюции тимуса при опухолевом росте. Успехи современной биологии. 2004. Т. 124. № 6. С. 589-601.
Kiseleva E.M. Mekhanizmy involyucii timusa pri opukholevom roste. Uspekhi sovremennoy biologii. 2004. T. 124. № 6. S. 589-601.
3. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии 2-е изд. М.: ОАО «Медицина», 2008. С. 512.
Pal'tsev M.A., Kvetnoy I.M. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii 2-e izd. M.: OAO «Medicina», 2008. S. 512.
4. Куклина Е.М. Молекулярные механизмы дифференцировки тимоцитов. Онтогенез. 2003. Т. 34. № 5. С. 342-357.

Kuklina E.M. Molekulyarnye mekhanizmy differencirovki timocitov. Ontogenez. 2003. T. 34. № 5. S. 342-357.

5. Hale L.P. Histologic and molecular assessment of human thymus. Annals of Diagnostic Pathology. 2004. № 8 (1). P. 50-60.

6. Shah D.K., Zuniga-Pflucker J.C. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. J.Immunology. 2014. № 192. P. 4017-4023.

7. Черешнев В.А., Шмагель К.В. Иммунология. М.: НП «Центр стратегического партнерства», 2014. С. 520.

Chereshnev V.A., Shmagel' K.V. Immunologiya. M.: NP «Centr strategicheskogo partnerstva», 2014. S. 520.

8. Ярилин А.А. Тимус как орган эндокринной системы. Иммунология. 1996. № 1. С. 4-10.

Yarilin A.A. Timus kak organ endokrinnoy sistemy. Immunologiya. 1996. № 1. S. 4-10.

9. Consolini R., Legitimo A., Calleri A., Milani M.. Distribution of age-related thymulin titres in normal subjects through the course of life. Clinical & Experimental Immunology. 2001. V. 121 (3). P. 444-447.

10. Reqqiani P.C., Schwerdt J.I., Console G.M., Roqqero E.A., Dardenne M., Goya R.G. Physiology and therapeutic potential of thymic peptide thymulin. Curr. Pharm.Des. 2014. № 20 (29). P. 4690-4696.

11. Виноградов К.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы. Здоровье ребенка. 2007. Т. 6. № 9. - <http://pediatric.mif-ua.com>.

Vinogradov K.V. Vrozhdennye poroki serdca u detey: rasprostranennost' i sovremennoe sostoyanie problemy. Zdorov'e rebenka. 2007. T. 6. № 9. - http://pediatric.mif-ua.com.

12. Фроленко А.Л. Клинико-иммунологическая характеристика детей после тимэктомии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2011. 24 с.

Frolenko A.L. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika detey posle timektomii: Avtoref. dis. kand. med. nauk. 2011. 24 s.

13. Haynes B.F., Markert M.L., Sempowski G.D. et al. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. Annu.Rev.Immunol. 2000. № 18. P. 529-560.

14. Turan T., Turan A., Arslan C. et al. How does neonatal thymectomy effect on the immune system. Acta cardiol. 2004. № 5. P. 511-513.

15. Kirby M.L., Waldo K.L. Role of neural crest in congenital heart disease. Circulation. 1990. № 82 (2). P. 332-340.

16. Erickson C.A. Neural Crest: Origin, Migration and Differentiation. Encyclopedia of life science, London: nature publishing group. 2011. P. 2084-2100.

17. Логинова Н.П., Четвертных В.А., Семченко В.В., Сайдакова Е.В., Чемуриева Н.В. Особенности экспрессии цитокератинов 5 и 8 в клетках эпителиальной стромы тимуса и количество TREC в периферических Т-лимфоцитах у детей с врожденными пороками сердца. Иммунология. 2014. Т. 35. № 6. С. 333-337.

Loginova N.P., Chetvernykh V.A., Semchenko V.V., Saydakova E.V., Chemurzieva N.V. Osobennosti ekspressii citokeratinov 5 i 8 v kletkakh epitelial'noy stromy timusa i kolichestvo TREC v perifericheskikh T-limfocitakh u detey s vrozhdennymi porokami serdca. Immunologiya. 2014. T. 35. № 6. S. 333-337.

18. Поверенный А.М., Виноградова Ю.Э., Дейгин В.И. Геморегуляторные синтетические пептиды. Тер. архив. 2000. Т. 72. № 7. С. 74-76.

Poverenniy A.M., Vinogradova Yu.E., Deygin V.I. Gemoregulyatornye sinteticheskie peptidy. Ter. arkhiv. 2000. T. 72. № 7. S. 74-76.

19. Kendall M. D. Functional anatomy of the thymic microenvironment. J. Anat. (Lond.). 1991. Vol. 177. P. 1-29.

20. Ярилин А.А. Цитокины в тимусе. Выработка и рецепция цитокинов. Цитокины и воспаление. 2003. № 1. С. 1-13.

Yarilin A.A. Citokiny v timuse. Vyrabotka i recepciya citokinov. Citokiny i vospalenie. 2003. № 1. S. 1-13.

21. Abilko T., Sekino H. Synthesis of an immunologically active analog of thymic humoral factor-gamma 2 with enhanced enzymatic stability. Bioorg. Med. Chem. 1994. Vol. 2. P. 787-792.

УДК: 616.124.6.016.27-002

VAC-ТЕРАПИЯ: НОВЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ МЕДИАСТИНИТОВ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ**С.М. Иванцов, И.А. Соинов, А.Ю. Омельченко,
Н.Р. Ничай, Ю.Ю. Кулябин, А.В. Горбатов, А.В. Войтов, Ю.Н. Горбатов,**

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина»

Соинов Илья Александрович – e-mail: i_soinov@mail.ru

Частота инфекционных осложнений средостения невысока и варьирует от 0,4 до 6%. Однако, в отличие от взрослых, в педиатрической популяции нет единого протокола лечения медиастинита. Мы оценили наши предварительные результаты у двух новорожденных, которые были пролечены с помощью VAC терапии. Эти предварительные результаты показывают, что VAC-терапия является альтернативой традиционному способу лечения медиастинита, доступной для лечения новорожденных.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, медиастинит, VAC-терапия.

The rate of infection complications is rare and varies from 0,4 to 6%. However, there is no unique protocol of treatment of mediastinitis in case of pediatric population. We assessed our results in 2 neonates, who have been treated with VAC therapy. These preliminary results show that VAC therapy is a promising alternative to the current treatment options available to neonates.

Key words: congenital heart disease, mediastinitis, vacuum assisted closure.

Введение

Новорожденные с врожденными пороками сердца представляют особую популяцию пациентов с незрелой иммунной системой, которые подвержены ранним хирургическим вмешательствам. Несмотря на большое количество кардиохирургических операций, частота инфекционных осложнений средостения невысока и варьирует от 0,4 до 6% [1, 2]. Однако, в отличие от взрослых [3], в педиатрической популяции нет единого протокола лечения медиастинита. VAC-терапия является недавно разработанным методом для быстрого заживления ран и активно используется во взрослой кардиохирургии. Тем не менее, данные по новорожденным пациентам практически отсутствуют. Мы описываем серию из двух успешных случаев лечения гнойного медиастинита с использованием VAC-терапии.

Клинический случай

В клинике ННИИПК им. акад. Мешалкина за период с февраля по июнь 2015 г. были пролечены двое новорожденных детей со стерномедиастинитом в условиях VAC-терапии.

Пациент 1. Девочка 3 дней поступила в клинику с диагнозом «транспозиция магистральных сосудов с рестриктивным дефектом межжелудочковой перегородки». На вторые сутки после поступления выполнена операция артериального переключения с ушиванием дефекта межжелудочковой перегородки. В связи с синдромом тесного средостения и нестабильной гемодинамикой был продолженный хирургический диастаз грудины. На пятые сутки после операции при плановой ревизии полости перикарда отмечено гнойное отделяемое. При бактериологическом исследовании был получен штамм *Acinetobacter baumannii* (рис. 1). Выполнена санация раны и подключен аппарат Vacuum assisted closure (рис. 2). Помимо основной терапии ребенок получал этиотропное лечение соответствующими

антибиотиками. VAC-терапия продолжалась в течение 8 дней, в ходе которой рана очистилась от гнойного отделяемого и покрылась грануляционной тканью (рис. 3). Установлен дренаж в полость перикарда и выполнено отсроченное ушивание грудной клетки. Для контроля состояния полости перикарда в течение трех дней брался анализ на клеточный состав (количество лейкоцитов в поле зрения), который не превышал 7–8 лейкоцитов в поле зрения. На 14-е сутки после закрытия грудной клетки шов зажил вторичным натяжением (рис. 4). Ребенок выписан из отделения на 38-е сутки после операции.

Пациент 2. Мальчик 2 дней поступил в клинику с диагнозом «атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой (III тип по Bull)». По экстренным показаниям в эти же сутки выполнена операция формирования модифицированного правостороннего подключично-легочного анастомоза по Blalock-Taussig. На третьи сутки после операции отмечено нагноение мягких тканей послеоперационной раны. При бактериологическом исследовании был получен штамм *Staphylococcus aureus*. Рана была полностью разведена и начато лечение путем ежедневных трехразовых перевязок раствором Пронтосан в течение 7 дней. На 10-е сутки после операции рана очистилась и ушита редкими швами. Однако на 13-е сутки послеоперационного течения появилась лихорадка до 38,5°C, ребенок стал беспокойным, появился симптом «щелчка» при дыхании и при пальпации отмечен симптом «клавиш пианино». В эти же сутки выполнена рестернотомия, в полости перикарда отмечена мутная жидкость, которая взята на анализ клеточного состава и бактериологическое исследование. При бактериологическом исследовании повторно отмечен штамм *Staphylococcus aureus*, при анализе на клеточный состав отмечено большое скопление лейкоцитов. Выполнена санация раны и подключен аппарат Vacuum

assisted closure. Так же как и в первом случае, ребенок получал этиотропное лечение соответствующими антибиотиками. Продолжительность вакуумной терапии составила 72 часа. Контрольное бактериологическое исследование отрицательное. Выполнено отсроченное ушивание грудной клетки. На 32-е сутки после операции ребенок выписан из отделения.

Протокол терапии

В течение всего времени лечения стерномедиастинита больной находился в отделении детской реанимации. После открытия стернотомной раны брался материал для бактериологического исследования. Затем выполнялась хирургическая обработка раны с некрэктомией. По форме раны вырезалась полиуретановая стерильная губка с размерами пор 400–600 мкм, которая помещалась вместе с силиконовым дренажем в рану. Далее область раны закрывалась барьерной пленкой. Процедура вакуум-терапии проводилась с использованием аппарата Suprasorb CNP в переменном режиме, с максимальным давлением 70 мм рт. ст. в течение 2 минут и минимальным давлением 50 мм рт. ст. в течение 1 минуты. Полиуретановая пленка менялась каждые 72 часа. Критериями удаления вакуум-системы были отрицательные бактериологические посевы из очищенной гранулирующей раны.

Обсуждение

Хирургическая инфекция после кардиохирургических операций приводит, как правило, к тяжёлым осложнениям, длительной интенсивной терапии, пребыванию в стационаре, а также к увеличению стоимости лечения [4]. Существует большое количество сообщений, которые оценивают частоту медиастинита у новорожденных и детей раннего возраста, однако по-прежнему очень мало работ, посвящённых оптимальному способу лечения [5–7]. Из-за небольшого количества стерномедиастинитов у новорожденных альтернативные способы лечения, как у взрослых пациентов, не развивались. Новорожденные пациенты, имеющие стерномедиастинит, представляют особую популяцию, такие пациенты имеют незрелую иммунную систему, поэтому ранняя хирургия для выполнения некрэктомии как мягких тканей, так и грудины должна быть максимально щадящая [1].

Вакуум-терапия появилась в качестве альтернативы традиционного способа лечения стерномедиастинита. Основным приоритетом данной терапии является быстрое очищение с вторичным заживлением раны, уменьшение риска рецидива инфекции по сравнению с другими методами лечения и сохранение целостности костных структур [1, 3, 8]. Равномерное отрицательное давление, воздействующее на рану, приводит к дилатации артериол и увеличению микроциркуляции, уменьшению отека окружающих тканей, хорошему дренажу экссудата, что приводит к росту грануляционной ткани и снижает степень колонизации раневой поверхности микроорганизмами. Кроме того, воздухонепроницаемый барьер, создаваемый VAC-терапией, предотвращает повторную контаминацию инфекции в рану [3, 9].

Крайне часто при развитии медиастинита инфекция распространяется и на грудину, что приводит к развитию её остеомиелита [1]. Такое поражение грудины, как правило, требует её резекции и пластической реконструктивной



РИС. 1.
Хирургический диастаз грудины. Воспалительный процесс стернотомной раны.

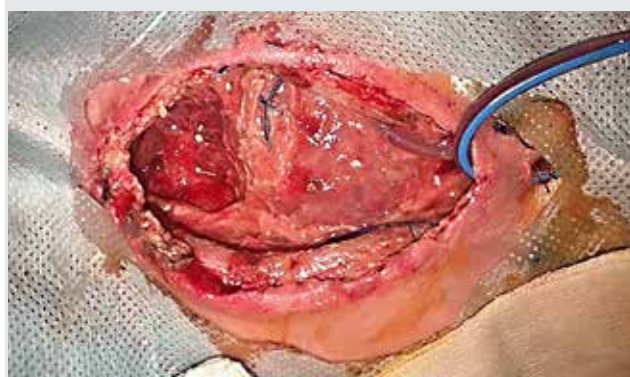


РИС. 2.
Вид стернотомной раны с абсорбирующей губкой для VAC-терапии.



РИС. 3.
Вид очищенной стернотомной раны после VAC-терапии.



РИС. 4.
Заживление раны вторичным натяжением.

хирургии. Несмотря на описанные в большинстве случаев положительные результаты лечения остеомиелита, это требует больших физических и финансовых затрат. Erez и коллеги [9] в своем исследовании описали, что даже после реконструктивной хирургии и закрытия грудной клетки 50% пациентов имеют остаточную инфекцию, которая приводит повторному появлению стерномедиастинита. VAC-терапия предотвращает контаминацию инфекции на грудину и способствует сохранению целостности кости. Caniano и коллеги [11] показали отличные результаты лечения стерномедиастинита VAC-терапией у пациентов раннего возраста.

Как указано в разделе результатов, при лечении стерномедиастинита у новорожденных VAC-терапия не влияет на гемодинамику, в частности конечный диастолический объем и сердечный выброс не были нарушены при разряжении вакуума 50–70 мм рт. ст. С другой стороны, мы добились удовлетворительной реакции раны с разрешением инфекции и развитием грануляционной ткани.

Мы считаем важным отметить, что респираторная поддержка является обязательной у этих детей, так как при попытке экстубировать этих больных мы отмечали гиперкапнию и дыхательный ацидоз. Однако, имеются сообщения об экстубации у детей раннего возраста после VAC-терапии [1, 11].

Другим, но не менее важным преимуществом VAC-терапии является небольшой объем вмешательства, который не требует глубокой седации и не приводит к значительной потере крови по сравнению с реконструктивными процедурами.

Заключение

VAC-терапия является эффективной процедурой и альтернативой традиционным методам лечения стерномедиастинитов у новорожденных детей, в краткие сроки позволяет ране очиститься и выполнить закрытие грудной клетки, что сокращает госпитализацию таких пациентов. Эта процедура является безопасной и не вызывает гемодинамических нарушений у детей с врожденными пороками сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fleck T., Simon P., Burda G., Wolner E., Wollenek G. Vacuum assisted closure therapy for the treatment of sternal wound infections in neonates and small infants. *Interact CardioVasc Thorac Surg*. 2006. № 5 (3). P. 285-288.
2. Чарчян Э.Р., Степаненко А.Б., Генс А.П. и др. Остеосинтез грудины нити-ноловыми скобами после операций на сердце и магистральных сосудах как метод профилактики послеоперационных осложнений. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014. № 2. С. 32-36.
3. Charchan E.R., Stepanenko A.B., Gens A.P. i dr. Osteosintez grudiny nitinolovymi skobami posle operacij na serdce i magistral'nykh sosudakh kak metod profilaktiki posleoperacionnykh oslozhnenij. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya*. 2014. № 2. S. 32-36.
3. Рузматов Т.М., Эфендиев В.У., Бобошко А.В. и др. Вакуумная терапия послеоперационного стерномедиастинита. *Хирургия*. 2015. № 8. С. 14-18.
4. Ruzmatov T.M., Efendiev V.U., Boboshko A.B. i dr. Vakuumnaya terapiya posleoperacionnogo sternomediastinita. *Khirurgiya*. 2015. № 8. S. 14-18.
4. Иванцов С.М., Горбатов Ю.Н., Синельников Ю.С. и др. Отсроченное ушивание стернотомной раны у новорожденных и детей раннего возраста после коррекции транспозиции магистральных сосудов. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2010. № 2. С. 8-12.
5. Ivancov S.M., Gorbatykh Yu.N., Sinelnikov Yu.S. i dr. Otsrochennoe ushivanie sternotomnoy rany u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta posle korrekcii transpozicii magistral'nykh sosudov. *Patologiya krovoobrascheniya i kardiokhirurgiya*. 2010. № 2. S. 8-12.
5. Levy I., Ovadia B., Erez E. et al. Nosocomial infections after cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *J Hosp Inf*. 2003. № 53. P. 111-116.
6. Mehta P.A., Cunningham C.K., Colella C.B., Alferis G., Weiner L.B. Risk factors for sternal wound and other infections in pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000. № 19. P. 1000-1004.
7. Tortorello T.A., Friedman J.D., McKenzie D. et al. Mediastinitis after pediatric cardiac surgery: a 15-year experience at a single institution. *Ann Thorac Surg*. 2003. № 76. P. 1655-1660.
8. Hersh R.E., Jack J.M., Dahrman M.I., Morgan R.F., Drake D.B. The vacuum assisted closure device as a bridge to sternal wound closure. *Ann Plast Surg*. 2001. № 46. P. 250-254.
9. Fleck T.M., Moidl R., Fleck M., Koller R. et al. The vacuum assisted closure system for the treatment of deep sternal wound infections after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002. № 74. P. 1596-1600.
10. Erez E., Katz M., Sharoni E. et al. Pectoralis major muscle flap for deep sternal wound infection in neonates. *Ann Thorac Surg*. 2000. № 69. P. 572-577.
11. Caniano D.A., Ruth B., Teich S. Wound management with vacuum assisted closure: experience in 52 pediatric patients. *J Ped Surg*. 2005. № 40. P. 128-132.



УДК: 616.85-005.4-053.31-092:612.213

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.В. Ледяйкина¹, Л.А. Балыкова², А.В. Герасименко¹, Я.Б. Мягкова¹, Е.И. Науменко²,

¹ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск,

²ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Ледяйкина Людмила Викторовна – e-mail: ledlv@list.ru

Были обследованы 226 детей с перинатальным поражением ЦНС гипоксически-ишемического генеза по типу церебральной ишемии. Дети были разделены на три группы согласно классификации степени тяжести церебральной ишемии (ЦИ). В первую группу вошли 88 детей с легкой (I степень) степенью ЦИ, вторую группу составили 78 новорожденных со среднетяжелой (II степень) степенью, в третью вошли 60 детей с тяжелой (III степень) степенью ЦИ. Контрольную группу составили 50 сопоставимых с ними по полу практически здоровых новорожденных, родившихся в результате физиологических беременностей и родов. При изучении липидного спектра крови новорожденных с ЦИ в первые сутки жизни выяснено, что уровень общего холестерина был выше возрастных норм во всех трех группах. Гипертриглицеридемия установлена у трети детей с ЦИ, тогда как в контрольной группе она встречалась в 5% случаев. Коэффициент атерогенности у новорожденных с ЦИ превышает установленные нормативы. У новорожденных, перенесших ante- и/или интранатальную гипоксию, отмечаются существенные трансформации липидного обмена, выражающиеся в изменении состава липидов плазмы крови и эритроцитов с накоплением уровня хаотропных фракций фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов – лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот.

Ключевые слова: новорожденные, перинатальные поражения ЦНС, липидный обмен.

The study involved 226 children with perinatal damages of CNS hypoxic-ischemic cerebral ischemia by type. According to the classification of the severity of cerebral ischemia, children were divided into 3 groups. The first group consisted of 88 newborns of light (I) degree of CI, the second group consisted of 78 newborns with moderate (II degree), the third included 60 newborns with severe (III degree) CI. The control group consisted of 50 comparable with them on the floor in healthy infants born as a result of normal pregnancy and childbirth. While studying the lipid profile of infants with CI was found that total cholesterol level was above the age norms in all three groups in the first day of life. Hypertriglyceridemia is set at one-third of children with CI, whereas it occurred in 5% of cases in the control group. Atherogenic factor in neonates with CI exceeds the established standards. Neonates undergoing ante- and / or intrapartum hypoxia, marked a significant transformation of lipid metabolism lead to changes in the composition of plasma lipids blood and red blood cells with the accumulation level of chaotropic fractions of phospholipid bilayer membranes of red blood cells - Lizoform phospholipids and free fatty acids.

Key words: birth, perinatal lesions of the central nervous system, lipid metabolism.

Введение

Несмотря на бурное развитие акушерства и неонатологии частота перинатальной патологии колеблется в пределах 15–50% и продолжает расти [1, 2, 3, 4]. Одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости и смертности новорожденных занимают повреждения гипоксически-ишемического характера и их последствия. Асфиксия в родах является зачастую продолжением гипоксии, начавшейся внутриутробно. Но сочетанная (ante- и интранатальная) асфиксия/гипоксия вызывает гибель 0,5–3% новорожденных [5], оказывая повреждающее действие на рост и развитие плода в целом, вызывает задержку внутриутробного развития, замедление роста и питания; неблагоприятно влияет на состояние отдельных органов и систем с разнообразной клинической картиной [6, 7]. У детей, перенесших перинатальную гипоксию, в дальнейшем развивается широкий спектр психоневрологических (в том числе у

15–40% детей тяжелых) и многочисленных соматических расстройств, приводящих в конечном итоге к инвалидизации, социальной дезадаптации и сокращению общей продолжительности жизни [8]. Активное внедрение передовых медицинских технологий в практику здравоохранения значительно расширило возможности изучения истоков многих заболеваний и патологических состояний у новорожденных и позволило уточнить этиологию, патогенетические механизмы, клиническую и морфологическую структуру, а также типичную для различного гестационного возраста локализацию церебральных нарушений [9]. Гипоксия провоцирует высокую активность процессов перекисного окисления липидов на фоне низкой антиоксидантной защиты, что приводит к несостоятельности мембран клеток. В настоящее время разработана и подтверждена многими исследованиями концепция патогенеза перинатальных гипоксически-ишемических повреждений,

подразумевающая, что в основе цепи патологических событий лежит генерализованное нарушение липидного обмена с развитием мембрано-деструктивных процессов. Получены доказательства, что тяжесть гипоксически-ишемических поражений центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденного прямо коррелирует с изменениями липидного обмена, сохраняющимися в раннем перинатальном периоде и выражающиеся в изменении состава липидов плазмы крови и эритроцитов [10].

Цель исследования: изучить нарушение липидного обмена с развитием мембрано-деструктивных процессов у детей с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС.

Материал и методы

Исследование было выполнено на базе ГБУЗ РМ «Детская республиканская клиническая больница» и ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский клинический перинатальный центр», г. Саранск. Были обследованы 226 детей с перинатальными поражениями ЦНС гипоксически-ишемического генеза по типу церебральной ишемии (ЦИ) с подтвержденным фактом прямой зависимости выраженности ЦИ от тяжести перенесенной перинатальной гипоксии. Дети были разделены на три группы согласно классификации степени тяжести церебральной ишемии. В первую группу вошли 88 детей с легкой (I степень) степенью ЦИ, вторую группу составили 78 новорожденных со среднетяжелой (II степень) степенью, в третью вошли 60 детей с тяжелой (III степень) степенью ЦИ. Контрольную группу составили 50 сопоставимых с ними по полу практически здоровых новорожденных, родившихся в результате физиологических беременностей и родов.

У 64 новорожденных из исследуемой группы в 1–3-и сутки жизни был проанализирован липидный спектр плазмы крови с определением общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности ХС-ЛПВП, аполипопротеинов А и В (Апо А и В) и расчетом коэффициента атерогенности. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программы Statistica 10,0.

Результаты и их обсуждение

При изучении липидного спектра крови новорожденных с ЦИ в первые сутки жизни выяснено, что уровень общего холестерина был выше возрастных норм во всех трех группах и составлял 128,2–146,1% от показателей здоровых детей. Качественно подобные изменения были выявлены и при анализе уровня триглицеридов. Около 40% новорожденных в каждой группе имели повышенный уровень общего холестерина, тогда как у детей без ЦИ подобные изменения выявлены в 10% ($p < 0,05$). Гипертриглицеридемия установлена у трети детей с ЦИ, тогда как в контрольной группе она встречалась в 5% случаев ($p < 0,05$).

При анализе фракций липидов установлено, что уровень ХС-ЛПВП и в меньшей степени ХС-ЛПНП уменьшался с возрастанием степени тяжести ЦИ. При этом у детей с I–II степенью ЦИ средние значения ХС-ЛПВП укладывались в интервал нормы (поскольку сниженные значения были выявлены лишь у 45–56% обследованных), а при ЦИ III степени они были ниже нормальных у всех детей, составляя $0,67 \pm 0,05$ ммоль/л ($p < 0,05$). При расчете коэффициента атерогенности (КА) оказалось, что у новорожденных с

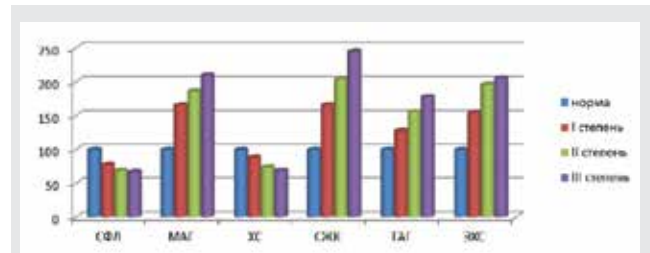


РИС. 1.

Количественный состав липидов в плазме крови у новорожденных при гипоксии: СЖК – свободные жирные кислоты; ТАГ – триацилглицеролы; ЭХС – эфиры холестерина; МАГ – моноацилглицеролы; ХС – холестерин; СФЛ – суммарные фосфолипиды; достоверность отличия показателей по отношению к исходному уровню $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 1.

Фракционный состав фосфолипидов, %, плазмы крови новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Показатель	Здоровые новорожденные	Новорожденные с ЦИ		
		I степень	II степень	III степень
Лизофосфолипиды	$2,23 \pm 0,11$	$3,342 \pm 0,21^*$	$6,01 \pm 0,31^*$	$6,14 \pm 0,62^*$
Сфингомиелин	$11,97 \pm 0,78$	$12,97 \pm 1,23$	$19,01 \pm 1,67^*$	$19,76 \pm 1,24^*$
Фосфатидилхолин	$35,62 \pm 2,21$	$46,23 \pm 3,01^*$	$47,54 \pm 2,56^*$	$51,01 \pm 2,91^*$
Фосфатидилсерин	$5,12 \pm 0,29$	$5,99 \pm 0,52$	$6,92 \pm 0,47^*$	$6,98 \pm 0,43^*$
Фосфатидилинозит	$3,21 \pm 0,15$	$2,31 \pm 0,15^*$	$2,45 \pm 0,19^*$	$2,12 \pm 0,19^*$
Фосфатидилэтаноламин	$39,98 \pm 2,01$	$31,99 \pm 1,67^*$	$24,17 \pm 1,65^*$	$17,67 \pm 1,82^*$

Примечание: * – достоверность различия по отношению к контрольной группе при $p < 0,05$.

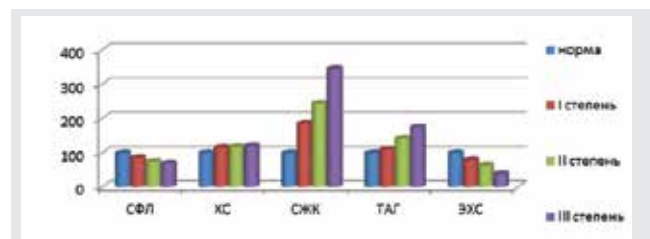


РИС. 2.

Количественный состав липидов в эритроцитах у новорожденных с гипоксией.

Примечание: достоверность отличия показателей по отношению к исходному уровню $p < 0,05$.

ТАБЛИЦА 2.

Фракционный состав фосфолипидов, %, эритроцитов новорожденных с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС

Показатель	Здоровые новорожденные	Новорожденные с ЦИ		
		I степень	II степень	III степень
Лизофосфолипиды	$0,17 \pm 0,01$	$1,14 \pm 0,07^*$	$1,18 \pm 0,11^*$	$1,99 \pm 0,16^*$
Сфингомиелин	$15,26 \pm 1,23$	$21,23 \pm 2,03^*$	$22,56 \pm 1,87^*$	$25,43 \pm 2,54^*$
Фосфатидилхолин	$39,07 \pm 1,76$	$38,98 \pm 1,88$	$33,45 \pm 1,73^*$	$33,12 \pm 1,54^*$
Фосфатидилсерин	$7,03 \pm 0,43$	$6,56 \pm 0,34$	$5,98 \pm 0,43^*$	$4,67 \pm 0,45^*$
Фосфатидилинозит	$2,08 \pm 0,17$	$2,07 \pm 0,16$	$2,73 \pm 0,21^*$	$3,18 \pm 0,20^*$
Фосфатидилэтаноламин	$37,93 \pm 1,67$	$32,56 \pm 1,62^*$	$30,15 \pm 1,54^*$	$29,04 \pm 1,46^*$

Примечание: * – достоверность различия по отношению к норме при $p < 0,05$.

ЦИ он превышает установленные нормативы, составляя при ЦИ I степени $2,02 \pm 0,12$, II степени – $1,69 \pm 0,15$ и III степени – $1,78 \pm 0,15$. При этом наибольшая представленность повышенных значений КА отмечена у детей с III степенью ЦИ – 78% ($p < 0,05$).

Содержание апополипротеина В, осуществляющего транспорт холестерина в клетку, уменьшалось по мере нарастания тяжести ЦИ: у детей 1-й группы (с I степенью ЦИ) оно составило $59,01 \pm 6,03$, 2-й группы – $51,98 \pm 5,77$ и 3-й группы – $32,06 \pm 5,88$ ммоль/л.

При проведении хроматографии липидов плазмы крови новорожденных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС различной степени тяжести установлено, что липидный обмен претерпевал существенные изменения (таблица 1). У новорожденных с ЦИ легкой степени регистрировалось повышение удельного веса свободных жирных кислот на 65,1% ($p < 0,05$), триацилглицеролов на 27,7% ($p < 0,05$), эфиров холестерина на 54,6% ($p < 0,05$) и моноацилглицеролов на 65,7% ($p < 0,05$). Уровень других фракций липидов (суммарных фосфолипидов и холестерина) был достоверно ниже нормы на 22,4% и 11,4% соответственно (рис. 1).

Выявлено, что мембранодеструктивные процессы затрагивали не только плазму крови, но и эритроциты новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (таблица 2). Полученные результаты показывают, что в эритроцитах новорожденных с ЦИ легкой степени регистрировалось повышение удельного веса свободных жирных кислот на 85,2% ($p < 0,05$) и холестерина на 16,1% ($p < 0,05$). Уровень эфиров холестерина и суммарных фосфолипидов снижался относительно нормы на 20,8% и 14,4% ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2).

Установлено, что при гипоксии в эритроцитах новорожденных отмечается резкий рост фракции липидов, обладающих детергентным действием, таких как лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты. Особенно высоким их уровень был при третьей степени гипоксии, что, безусловно, существенно уменьшало функциональные возможности эритроцитов, выражающиеся в нарушении кислород-транспортной функции эритроцитов.

Заключение

Таким образом, у новорожденных, перенесших ante- и/или интранатальную гипоксию, отмечаются существенные трансформации липидного обмена, выражающиеся в изменении состава липидов плазмы крови и эритроцитов (с накоплением уровня хаотропных фракций фосфолипидного бислоя мембран эритроцитов – лизоформ фосфолипидов и свободных жирных кислот). Установленный и подтвержденный нами факт одного из важнейших компонентов патогенеза гипоксии новорожденных позволит в дальнейшем концептуально трансформировать подходы к профилактике и лечению этого угрожающего жизни патологического состояния. В частности, обоснованность и необходимость включения в состав комплексной терапии последствий перинатальной гипоксии лекарственных средств, обладающих антиоксидантным, антигипоксическим действием и способностью регулировать липидный метаболизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е.Н. Состояние здоровья новорожденных, родившихся у женщин с плацентарной недостаточностью и инфекцией. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2009. № 5. С. 14-19.
Baybarina E.N. Sosotoyanie zdorov'ya novorozhdennykh, rodivshikhsya u zhenshin s placentarnoy nedostatochnost'yu i infekciey. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2009. № 5. S. 14-19.
2. Сухих Г.Т., Юсупова А.Н., Павлова Ю.В., Ерофеева Л.В. Перспективы формирования национального законодательства в сфере охраны репродуктивного здоровья граждан в РФ. Акушерство и гинекология. 2010. № 5. С. 3-5.
Sukhikh G.T., Yusupova A.N., Pavlova Yu.V., Erofeeva L.V. Perspektivy formirovaniya nacional'nogo zakonodatel'stva v sfere okhrany reproduktivnogo zdorov'ya grazhdan v RF. Akusherstvo i ginekologiya. 2010. № 5. S. 3-5.
3. Дегтярев Д.Н., Байбарина Е.Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. Т. 56. № 6. С. 6-10.
Degtyarev D.N., Baybarina E.N. Perekhod na novye pravila registracii rozhdeniya detey v sootvetstvi s kriteriyami, rekomendovannymi Vsemirnoy organizatsiey zdavoookhraneniya: istoricheskie, medico-ekonomicheskie i organizatsionnye aspekty. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2011. T. 56. № 6. S. 6-10.
4. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 896 с.
Volodin N.N. Neonatologiya: nacional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2013. 896 s.
5. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 228 с.
Pal'chik A.B., Shabalov N.P. Gipoksicheski-ishemicheskaya encefalopatiya novorozhdennykh. M.: MEDpress-inform, 2009. 228 s.
6. Котлукова Н.П., Хузина О.М., Немировский В.Б., Матюнина Е.А. Фетальные и неонатальные нарушения сердечного ритма и проводимости. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2007. № 2. С. 5-12.
Kotlukova N.P., Khuzina O.M., Nemirovskiy V.B., Matyunina E.A. Fetal'nye i neonatal'nye narusheniya serdechnogo ritma i provodimosti. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2007. № 2. S. 5-12.
7. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: автореф. дис. ... док. мед. наук. Н. Новгород, 2009. 42 с.
Kozlova E.M. Osobennosti pozdnego neonatal'nogo perioda u novorozhdennykh, pereneshikh tyazheluyu perinatальную гипоксию: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. N. Novgorod, 2009. 42 s.
8. Ледайкина Л.В. Патогенетические аспекты формирования и фармакологической коррекции гипоксии новорожденного: автореф. дис. ... док. мед. наук. Саранск, 2013. 32 с.
Ledyaykina L.V. Patogeneticheskie aspekty formirovaniya i farmakologicheskoy korrektsii gipoksii novorozhdenno: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. Saransk, 2013. 32 s.
9. Радаева Т.М., Ганеев К.Г., Чекалова С.А. Перинатальные поражения нервной системы. Клиника. Диагностика. Лечение. Н. Новгород: Изд. НГМА, 2009. 132 с.
Radaeva T.M., Ganeev K.G., Chekalova S.A. Perinatal'nye porazheniya nervnoy sistemy. Klinika. Diagnostika. Lechenie. N. Novgorod: Izd. NGMA, 2009. 132 s.
10. Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика, прогнозирование и коррекция неврологических нарушений у детей с перинатальными гипоксическими поражениями головного мозга, их ранними и отдаленными последствиями: автореф. дис. ... док. мед. наук. Иваново, 2009. 41 с.
Samsonova T.V. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika, prognozirovaniye i korrektsiya nevrologicheskikh narusheniy u detey s perinatal'nymi gipoksicheskimi porazheniyami golovnogo mozga, ikh rannimi i otdalennymi posledstviyami: avtoref. dis. ... dok. med. nauk. Ivanovo, 2009. 41 s.

УДК: 616.89-053.2

РАННИЙ ДЕТСКИЙ АУТИЗМ – ПРОБЛЕМЫ И ТРУДНОСТИ ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОМ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ

Ж.В. Альбицкая,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Альбицкая Жанна Вадимовна – e-mail: zhanna051267@gmail.com

Проблема раннего детского аутизма в настоящее время является одной из наиболее актуальных, что обусловлено, прежде всего, огромным ростом статистических показателей распространенности данного диагноза по всему миру. В статье рассматриваются клинические проявления раннего детского аутизма, описываются основные симптомы и синдромы раннего детского аутизма, на которые необходимо обращать внимание детским специалистам (педиатрам, неврологам) при первичном обращении таких пациентов, а также дается обобщенная характеристика диагностических проблем при выявлении раннего детского аутизма у детей в возрасте от 1 до 3 лет и основные дифференциально-диагностические критерии.

Ключевые слова: ранний детский аутизм, диагностика, коммуникативные нарушения, задержка психического и речевого развития, стереотипии, пищевые нарушения, эмоциональная сфера.

The problem of early infantile autism in children is currently one of the most urgent, due to the huge growth of statistical indicators of the prevalence of this diagnosis worldwide. The article discusses the clinical manifestations of early infantile autism, describes the main symptoms and syndromes of early infantile autism, which are necessary to pay attention to children's specialists (paediatricians, neurologists) in the primary treatment of such patients, as well as give a generalized description of the diagnostic problems in identifying early infantile autism in children aged 1 to 3 years and the main differential diagnostic criteria.

Key words: early infantile autism, diagnosis, communication disorders, delayed speech and mental development, stereotypes, nutritional disorders, emotional sphere.

Актуальность

Проблема раннего детского аутизма (РДА) является одной из наиболее актуальных в мире и привлекает особое внимание врачей различных специальностей на протяжении многих десятилетий, начиная с 30–40-х годов прошлого века до настоящего времени [1, 2, 3, 4]. После работ Л. Каннер и Н. Аспергер вышло множество публикаций о раннем детском аутизме, но они не ознаменовали существенного прогресса в понимании проблемы аутизма. В настоящее время вновь возник значительный интерес, обусловленный, прежде всего, огромным ростом статистических показателей распространенности диагноза РДА по всему миру. По данным Всемирной организации аутизма в 2008 г. 1 случай аутизма приходился на 150 детей, а по результатам исследований 2012 года Центра по контролю заболеваемости и профилактике (CDC) и Государственного агентства по эпидемиологии (США) – 1 случай на 88 детей, что на 23% больше, чем предыдущая оценка [5, 6]. Известно, что важнейшей проблемой профилактики глубоких нарушений социального взаимодействия ребенка с РДА является ранняя диагностика, но на практике в России организация медико-социальной помощи детям с РДА не соответствует стандартам, принятым в мире: диагностика расстройства производится поздно (в большинстве случаев после 5 лет, часто в 6–7 лет), несмотря на то что диагноз РДА «...может и должен быть поставлен в первые 24 месяца...» [7, 8]. В настоящее время врачи общей практики (педиатры, неврологи) обычно не принимают участия в

раннем выявлении заболевания по причине недостаточности знаний об основных ранних симптомах аутизма. Общеизвестно, что в нашем обществе рейтинг врачей первичного звена выше, чем психиатра. Следовательно, именно эти специалисты должны первоначально заметить отклонения в развитии ребенка, так как основные жалобы большинства родителей практически точно соответствуют критерия РДА по МКБ-10 [9, 10]. Несвоевременная диагностика утяжеляет течение основного заболевания и увеличивает риск формирования коморбидных расстройств. В дальнейшем сопровождение ребёнка с аутизмом требует серьезных материальных, медицинских и социальных ресурсов со стороны государства и семьи. Раннее выявление таких расстройства даёт возможность эффективного профессионального «вмешательства», что заметно поможет минимизировать аутистические проявления в поведении. Существует корреляция начала терапии между возрастом и тяжестью проявления симптомов РДА и поведенческих нарушений во взрослом возрасте [11, 12, 13]. Наш клинический опыт свидетельствует, что около 20% детей с РДА, терапия которых была начата в возрасте 2–3 лет, в школьном возрасте смогли заниматься по программе общеобразовательной школы, 60% – по программе коррекционной школы. Таким образом, для 80% детей с рано диагностированным аутизмом были доступны интеграционные формы обучения. Из числа пациентов, которым диагноз аутизма был выставлен после достижения 6-летнего возраста, коррекционную

школу посещали с целью социальной адаптации только 25% детей. Большинство поздно диагностированных детей вынуждены были заниматься по индивидуальным программам вне школы. Похожая ситуация складывается во многих странах мира, где диагноз РДА выставляется в дошкольном возрасте лишь у 50–60% пациентов [14]. Проведя анализ особенностей этапной организации диагностической и лечебно-коррекционной помощи больным с РДА мы установили, что выявление, обследование и диагностика данных состояний в возрасте 1,5–2 лет практически не происходит. На раннем этапе развития ребенка (до 2 лет) такие характерные для РДА нарушения, как отрешенность ребенка от окружающего мира, отторжение тактильного контакта, невыразительность эмоциональных реакций и мимики, позднее формирование сюжетной игры, грубая задержка развития речи, трудности в общении со сверстниками, инверсия цикла сна и бодрствования и пищевые расстройства, практически нестораживают ни родителей, ни врачей. Как правило, подобные нарушения оцениваются ретроспективно, в 4–5-летнем возрасте, когда таких детей приводят к психиатру с жалобами на грубое отставание в психоречевом развитии или на нарушение поведения. В связи с вышесказанным назрела необходимость более широкого распространения знаний об основных симптомах раннего детского аутизма у детей до трёх лет среди педиатров и детских врачей смежных специальностей.

Критерии ранней диагностики аутизма у детей (клинический опыт).

Детский аутизм относится к группе первазивных (охватывающих все сферы психической деятельности) расстройств развития. В международной классификации болезней (МКБ-10) РДА относится к группе нарушений, обозначенных как «общие расстройства развития», которые определяются следующим образом: «группа расстройств, характеризующаяся качественными аномалиями в социальном взаимодействии, общении и ограниченным, стереотипным, повторяющимся набором интересов и деятельности». Детей с аутизмом характеризует особый склад личности, основной характеристикой которого является интроверсия, т. е. преобладание внутреннего мира, фиксация на внутренних переживаниях, погруженность в них и специфическое отношение к окружающей жизни. Именно об этом в свое время писал Е. Bleuler: «...жизнь в мире собственных грез и фантазий...». Нарушения при аутизме представлены группой симптомов («триада Wing»), при наличии которых выставляется диагноз РДА: это нарушение социального поведения, коммуникативных способностей и повторяющееся (стереотипное) поведение. Рассматривать все три симптома возможно только в тесной взаимосвязи друг с другом. При раннем детском аутизме способность к коммуникации и установлению социальных связей нарушена. Дети специфически реагируют на любые попытки вступить с ними в контакт. В раннем возрасте такой ребенок часто производит впечатление глухого – он не откликается на своё имя, не реагирует на различные звуки, внешне он практически никак не реагирует на присутствие близких, игнорирует присутствие людей рядом с собой, не смотрит в глаза. У таких детей бедная, маловыразительная мими-

ТАБЛИЦА.

Тревожные симптомы раннего детского аутизма у детей от 1 года до 3 лет

1 год	1,52 года	2-3 года
- отсутствие зрительного контакта - отсутствие радостного выражения лица - отсутствие обмена звуками между ребенком и родителями - отсутствие реакции на имя и голос - задержка появления лепета до 9 мес. - отсутствие доречевых жестов - остановка в развитии речи на 36 мес. после произнесения первых слогов и слов - нарушения сна	- не знает названий предметов домашнего обихода - не имитирует слова и действия - не говорит как минимум 15-30 слов - не принимает участия в одевании - не отзывается на имя - не вступает в контакт - нет указательного жеста, «бедный» зрительный контакт, взгляд «мимо» - расстройства пищевого поведения - страх громких звуков и шумов (бытовых приборов) - закрывает уши	- нет фразовой простой речи - отсутствие указательного жеста, звукоподражания, - не выполняет инструкции - нет контакта со сверстниками - не использует понятия «я», «ты», «они» «завороженность созерцанием» - стереотипные игры, поведение, эхолалии - агрессия и аутоагрессия - отсутствие чувства эмпатии - стремление к постоянству, игровые «ряды», отсутствие «ролевой» игры - нарушения пищевого поведения - стереотипные игры, поведение - отсутствие навыков самоопрятности

ка, застывшее выражение лица, часто называемое «зачарованность созерцанием». Дети не пользуются указательными жестами для привлечения взрослого к совместному эмоциональному переживанию от увиденного. Важно отметить, что аутичный ребёнок сам не способен адекватно воспринимать социальные сигналы окружающих людей – он смотрит на руку взрослого, а не на предмет, в сторону которого ему указывают. Дети с РДА лишены эмпатии (сопереживание эмоционального состояния другого человека) и, как следствие, не могут адекватно понимать и свое собственное эмоциональное состояние, и эмоции и чувства других людей. Аутичный ребёнок, испытывая боль, проявляет это плачем, криком или мимикой страдания, но, как правило, не обращается за утешением к матери; он также не умеет обращаться с просьбой к членам семьи, предпочитая самостоятельно удовлетворять свои актуальные потребности – открывать холодильник, извлекая необходимый продукт, включать телевизор, компьютер и т. д. Коммуникативные нарушения при детском аутизме первым образом проявляются в нарушениях речевого развития. Как правило, дети начинают говорить намного позже своих сверстников, но впоследствии практически не используют речь для общения с детьми и близкими. При произнесении слов «мама» и «папа» они не применяют их целенаправленно, часто произносят автоматически, не пытаясь привлечь к себе внимание. Важно отметить, что практически у всех детей с РДА после появления первых слогов и слов в возрасте 11–15 месяцев наступает мутизм на период от 6 месяцев до

1 года, после чего у ребенка появляется «лепетная» речь или «птичий язык». К трем годам у части детей происходит усиление речевой активности, которая выражается в простом повторении слова за окружающими, то есть в речи постоянно присутствуют «эхолалии». О себе ребенок, как правило, говорит во втором или третьем лице и никогда не употребляет местоимение «я». Высказывания детей содержат отрывки из мультфильмов, книг, песен. Большая часть аутичных детей в раннем возрасте вообще не пользуется речью. Вместо речи аутичный ребенок использует вокализации, похожие на «пение», «мычание» или «дельфиний визг». Одним из ведущих критериев является неспособность ребенка на полноценную и «ролевую» игровую деятельность, так как у него отсутствует воображение, способность понимать и представлять себе чувства и намерения других людей и саму суть игры. Поэтому аутичный ребенок раннего возраста не способен даже на имитативную игру (изобразить по просьбе какое-либо действие.). Дети предпочитают играть мелкими деталями, коллекционируют их, выстраивают игрушки в ряды или пирамидки, как вертикальные, так и горизонтальные, перекладывают игрушки из одной емкости в другую, длительно переливают воду, весь день крутят в руках веревочку или перебирают тряпочки, рвут бумагу. Специфическим поведенческим паттерном при аутизме является увлеченность ребенка различными мелкими предметами (детали конструктора, маленькие машинки, пазлы, палочки и листочки на прогулке, бумажные комочки, ключи, тубики). В некоторых случаях внимание ребенка привлекает не столько сам предмет, сколько отдельные его свойства. Например, ребенок манипулирует только игрушками прямоугольной формы и отвергает круглые, в других случаях его интересуют определенные звуки, которые он многократно извлекает из предметов, постукивая или вращая ими. Постоянство и «застываемость» на определенных действиях – одни из самых частых симптомов, которые замечают родители. Например, ребенок, надев шапку, не даёт её снять с себя в помещении; привыкнув к определенной одежде и обуви (по цвету, качеству, форме, сезонности), с упорством отвергает другие; запомнив купленную в определенном месте игрушку, с истерикой требует повторения покупки каждый раз, проходя мимо. Важным диагностическим критерием для диагностики РДА являются стереотипии, к которым относятся привычка длительно хлопать в ладоши или раскачиваться из стороны в сторону, хождение на носочках, игра с собственной тенью или перебирание пальцев перед глазами, потрясывания кистями рук, бег по кругу – «манежный бег». От таких действий детей оторвать практически невозможно.

Нарушение пищевого поведения – важный диагностический симптом, проявляющийся в стойком нежелании ребенка изменять привычным вкусовым ощущениям, не пробовать новые продукты, придерживаться определенного режима питания. Если ребенка с раннего возраста кормили протёртой пищей, то в дальнейшем он отказывается от других видов еды, часто предпочитая пищу одной консистенции, цвета, формы. В определенных случаях пищевой рацион ребенка может состоять исключительно из 2–3 продуктов, что в результате приводит к

нарушениям со стороны желудочно-кишечного тракта (запорам).

Заключение

Таким образом, исходя из вышеизложенного и на основании нашего клинического опыта можно сделать выводы, что диагноз раннего детского аутизма должен быть заподозрен уже при достижении ребенком 1,5–2 лет, когда определяются признаки очевидной задержки психомоторного и речевого развития со специфическими паттернами или значительные нарушения в социальном взаимодействии, игре, поведении и пищевых особенностях. Речь идет, прежде всего, о совместной работе педиатров, неврологов, психологов и психиатров, учитывая то, что междисциплинарное взаимодействие в детском возрасте имеет давние традиции. Единство основных процессов функционирования всего организма ребенка, высшей нервной деятельности и психических процессов должно обуславливать тесную связь всех детских специалистов. Использование вышеназванных критериев поможет врачам первичного звена своевременно оценить отклонения в развитии ребенка, направить родителей по правильному пути и выделить группы специфического риска из общей популяции детей в возрасте 18–36 месяцев. Раннее выявление основных симптомов РДА при междисциплинарном взаимодействии и своевременно начатая медицинская и психолого-педагогическая коррекция существенно снижают уровень инвалидизации у детей с аутизмом и улучшают социальную адаптацию. Решение проблемы раннего детского аутизма невозможно без междисциплинарного подхода, помогающего решить в связи с ранней диагностикой важнейшие задачи – профилактика глубоких нарушений социальной адаптации ребенка, снижение показателей инвалидности и возможность интеграции ребенка с аутизмом в общество.



ЛИТЕРАТУРА

1. Kanner L. Problems of nosology and psychodynamics in early infantile autism. *Am J Orthopsychiatry*. 1949. Vol. 19. № 3. P. 416–26.
2. Asperger H. Die «Autistischen Psychopaten» im Kindesalter. *Arch. Psych. Nervenkrankh.* 1944. Bel. 117. P. 76–136.
3. Башина В.М. Аутизм в детстве. М.: Медицина, 1999. С. 21–26.
4. Bashina V.M. *Autizm v detstve*. M.: Medicina, 1999. S. 21–26.
4. Ремшмидт Х. Аутизм. Клинические проявления, причины и лечение. М. 2003. 120 с.
- Remshmidt X. *Autizm. Klinicheskie proyavleniya, prichiny i lechenie*. M. 2003. 120 s.
5. Филиппова Н.В., Барыльник Ю.Б. Эпидемиология аутизма: современный взгляд на проблему. *Соц. и клин. психиатрия*. 2014. Т. 24. № 3. С. 96–100.
- Filippova N.V., Barilnik Yu.B. *Epidemiologiya autizma: sovremenniy vzglyad na problemu. Soc. i klin. psikiatriya*. 2014. T. 24. № 3. S. 96–100.
6. Filipek P.A., Accardo P.J., Ashwal S. et al. Practice parameter: screening and diagnosis of autism: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology*. 2000. Vol. 55. P. 468–479.
7. Wing L. *Early childhood autism*. 2-nd ed. Oxford. 1976. 342 p.
8. Лебединская К.С., Никольская О.С. Клинико-психологическая классификация. Диагностика раннего детского аутизма. М.: Просвещение, 1991. С. 21–25.
- Lebedinskaya K.S., Nikol'skaya O.S. *Kliniko-psikhologicheskaya klassifikatsiya. Diagnostika rannego detskogo autizma*. M.: Prosveshchenie, 1991. S. 21–25.

9. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Пер. на русский язык под ред. Ю.С. Нуллера и С.Ю. Циркина. ВОЗ. Россия. СПб.: Адис, 1994. 304 с.

Mezhdunarodnaya klassifikaciya bolezney (10-y peresmotr). Klassifikaciya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. Klinicheskie opisaniya i ukazaniya po diagnostike / Per. na russkiy yazyk pod red. Yu.S. Nullera i S.Yu. Cirкина. VOZ. Rossiya. SPb.: Adis, 1994. 304 s.

10. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of

Mental Disorders (4th edn) (DSM-IV). Washington. DC: APA.

11. Rutter M. Progress in Understanding Autism: 2007–2010. J. Autism Dev. Disorders. 2011. Vol. 41. № 4. P. 395–404.

12. Jepson B. Understanding autism. The physiological basis and biomedical intervention options of autism spectrum disorders. Utah. 2003. 47 с.

13. Honda H. Early intervention system for preschool children with autism in the community. Autism. 2002. Vol. 6. № 3. P. 239–257.

14. Myers S.M., Johnson C.P. Management of children with autism spectrum disorders. Pediatrics. 2007. Vol. 120. № 5. P. 1162–1182.

УДК: 616.31-08-053.2/5+616.8-008

ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ И ОКАЗАНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

С.Ю. Косюга, Я.М. Осинкина, Ж.В. Альбицкая,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Косюга Светлана Юрьевна – e-mail: osinkina_y@mail.ru

В статье дается представление о проблеме оказания стоматологической помощи детям с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы (ЦНС), в том числе детским церебральным параличом (ДЦП) и эпилепсией. Представлены обзор исследований, посвященных данной тематике, и актуальность дальнейшего изучения этого вопроса.

Ключевые слова: перинатальные поражения нервной системы, детский церебральный паралич, стоматологическое здоровье, стоматологическая помощь.

The article gives insight on the problem of providing dental care to children with consequences of perinatal lesions of the Central nervous system (CNS), including cerebral palsy and epilepsy. Presents a review of studies devoted to this subject and the necessity of further examination of this issue.

Key words: perinatal lesions of the nervous system, cerebral palsy, oral health, dental care.

Лидирующее положение среди неврологических заболеваний в течение последних десятилетий занимают перинатальные поражения нервной системы. Частота перинатальной патологии в популяции составляет 15–20%, в структуре заболеваний новорожденных и детей первого года жизни – 60–80% и продолжает неуклонно расти [1].

Применение современных медицинских технологий позволило существенно снизить уровень младенческой смертности. На этом фоне стала еще более актуальной проблема инвалидности, возникающая вследствие перинатального поражения головного мозга [2].

Клиническая картина отдаленных последствий перинатальных поражений центральной нервной системы очень разнообразна, она проявляется неврозоподобными состояниями, вегетативными расстройствами и нарушением поведения на фоне микроочаговой неврологической симптоматики. Наиболее неблагоприятным исходом перинатальной патологии является детский церебральный паралич [3].

До середины двадцатого века дети, страдающие от церебрального паралича, как правило, не доживали до зрелого возраста. В настоящее время, благодаря постоянному совершенствованию медицинского обслуживания, реабилитационных и вспомогательных технологий, от 65 до 90% таких детей могут рассчитывать на нормальную взрослую жизнь. Такое увеличение продолжительности жизни часто

сопровождается увеличением медицинских и функциональных проблем, которые могут возникать в относительно раннем возрасте [4].

Данная категория больных обоснованно требует повышенного внимания и ответственности со стороны врача во время стоматологического приема, что определяется распространенностью заболевания, неблагоприятным взаимовлиянием патологий и тяжестью возможных осложнений.

Проведенные рядом ученых исследования, посвященные изучению стоматологического статуса детей с перинатальными поражениями ЦНС, свидетельствуют о высокой распространенности и интенсивности кариозных и некариозных поражений твердых тканей зубов, патологии тканей пародонта, зубочелюстных деформаций. Зубочелюстные аномалии и дефекты зубных рядов у данной категории пациентов сочетаются с высоким уровнем частоты функциональных нарушений – жевания, глотания и речи [5].

Платонова Н.В. в 2007 году, исследуя стоматологический статус детей с ограниченными возможностями, указывает, что гигиеническое состояние полости рта данной категории больных зависит от ограничения двигательной функции верхних конечностей, снижения скоростных возможностей, связанных с особенностями мелкой моторики кистей рук, быстрой утратой приобретенных мануальных навыков по

уходу за полостью рта, углеводистой направленностью рациона питания и отсутствием контроля и помощи со стороны родителей. Установлен низкий уровень гигиенических стоматологических знаний у детей-инвалидов школьного возраста. Анализ местных факторов риска возникновения основных заболеваний полости рта показал сниженную структурно-функциональную резистентность эмали зубов, более высокие значения индексов гигиены, наличие изменений состава и свойств смешанной слюны [6]. В том числе в работе Р.Р. Галеевой в 2015 году было отмечено, что вследствие патологических процессов в зубочелюстной системе и организме в целом у детей с ДЦП в ротовой жидкости уровень магния, фосфора, ТБК-активных продуктов повышается, кальция и белка – снижается, наблюдаются гипосаливация, повышенная вязкость слюны и смещение pH в кислую сторону [7].

Исследования В.Р. Огонян за 2003 год показали, что у детей, страдающих церебральным параличом, выявлена высокая распространенность факторов риска развития основных стоматологических заболеваний: болезни матери, профессиональные вредности и нарушения течения беременности; нарушения течения родов; искусственное вскармливание ребенка с первых дней или с 3 месяцев; хронические заболевания и функциональные расстройства органов пищеварения, мочеполовой и других систем организма; отсутствие регулярного гигиенического ухода за зубами ребенка. Во всех возрастных группах распространенность и интенсивность стоматологических заболеваний была достоверно выше у детей с более тяжелыми формами церебрального паралича [8].

В Московском государственном медико-стоматологическом университете был изучен ортодонтический статус детей, страдающих различными формами детского церебрального паралича. В ходе исследования данного вопроса ученые пришли к выводам, что выявленные у данного контингента больных зубочелюстные аномалии в виде задержки прорезывания молочных и постоянных зубов, сужения и удлинения зубных рядов, сочетания вертикальной и сагитальной резцовой дизокклюзии, дистальной окклюзии и нарушения всех функций зубочелюстной системы можно считать характерными патогномоничными проявлениями ДЦП в челюстно-лицевой области. Предупреждение и исправление перечисленных зубочелюстных аномалий должно являться частью медицинской и социальной реабилитации больных ДЦП [9].

В последние годы увеличивается популяция больных эпилепсией. Эпилепсия занимает третье место среди неврологических заболеваний центральной нервной системы и составляет в разных странах от 0,8 до 1,2%. Одной из основных причин развития симптоматических эпилепсий являются перинатальные поражения головного мозга. Согласно литературным данным, эпилепсией страдает около 1/3 больных ДЦП, что утяжеляет течение заболевания и ухудшает качество жизни [10].

В результате стоматологического обследования у больных эпилепсией выявлены высокая распространенность кариеса и его осложнений, пороки развития зубов в виде системной гипоплазии, большое количество зубочелюстных аномалий. В ходе исследования Е.П. Зиньковской, проведенного в 2007 году, в структуре индекса КПУ у больных

эпилепсией выявлено доминирующее число удаленных зубов. Также автор обращает внимание на снижение скорости стимулированного слюноотделения ($0,67 \pm 0,05$ мл/мин) и смещение pH ротовой жидкости в кислую сторону ($6,54 \pm 0,04$ ед. pH) [11].

У большинства детей с эпилепсией отмечают неудовлетворительную гигиену полости рта, что является одной из причин развития хронического катарального гингивита – наиболее часто встречающегося заболевания пародонта среди данной категории пациентов. Однако гингивиты у данной группы больных плохо поддаются общепринятому медикаментозному лечению даже при тщательном уходе за полостью рта. При изучении особенностей кариозного процесса было показано, что наибольшая его интенсивность характерна для детей с парциальными формами эпилепсии. Во временных зубах множественный кариес протекает остро, с образованием большого количества непигментированных полостей, распространяющихся по поверхности зуба (плоскостная форма). В постоянных зубах выявляют кариозные полости с нетипичной локализацией на бугорках моляров и премоляров [12].

У пациентов с эпилепсией регистрируют снижение минеральной плотности костной ткани в среднем на 10–20%. Внезапно возникающие, периодически повторяющиеся судорожные приступы могут приводить к травмам, локальным изменениям зубов или слизистой оболочки полости рта. Патологическая стираемость эмали зубов и травматическое поражение зубов больше характерны для пациентов с генерализованными формами эпилепсии, что связано с сильным сжатием челюстей при эпилептическом припадке. Травма зубов выражается множественными сколами твердых тканей в пределах эмали зуба, реже в пределах эмали и дентина [13].

Показано, что уровень стоматологического здоровья по всем стоматологическим показателям у больных эпилепсией с умеренными изменениями личности выше, чем у больных с выраженными изменениями личности [11].

Стоматологическую помощь детям с нарушением нервно-психического развития оказывают с учетом социальных, умственных и эмоциональных задержек в их развитии. Таким больным на приеме свойственны неустойчивость внимания, гиперактивность и переменчивое поведение. Говорить необходимо медленно, употреблять понятные термины, повторяя сказанное несколько раз. Давать инструкции необходимо по очереди. Каждое посещение нужно делать коротким, к более сложным процедурам переходить только после того, как ребенок адаптировался к обстановке в стоматологическом кабинете. Назначать посещения лучше на первую половину дня, когда пациент более адекватен и спокоен, а врач и медперсонал более собраны и активны [14].

В системе стоматологической диспансеризации детей-инвалидов с нарушением опорно-двигательного и нейромышечного аппарата В.В. Корчагиной в 2001 году и В.Р. Огонян в 2003 году предложены схемы, основанные на учете активности кариеса зубов или индивидуализированные в зависимости от формы детского церебрального паралича. В предложенных схемах стоматологической диспансеризации, авторы акцентируют внимание на индивидуальную стоматологическую профилактику у детей-инвалидов с

участием их родителей. Детей, в анамнезе которых отмечаются пре-, интра- и постнатальные факторы развития патологии ЦНС, необходимо с рождения включать в группу риска развития основных стоматологических заболеваний, а также в программу неонатальной стоматологической профилактики [8, 13].

Н.В. Платоновой в 2007 году предложена школьная методика медико-гигиенического воспитания для детей, страдающих детским церебральным параличом, эффективность которой была доказана повышением уровня гигиенических знаний, улучшением гигиенического состояния полости рта, снижением интенсивности кариеса зубов [6].

А.А. Куроптурсуновым в 2014 году были изучены особенности стоматологического приема детей с детским церебральным параличом, на основе которых разработаны практические рекомендации по ведению детей с данной патологией [15].

В результате исследований Н.В. Тарасовой в 2006 году, посвященных особенностям оказания стоматологической помощи детям с умственной отсталостью вследствие резидуально-органического поражения нервной системы, был представлен ряд практических рекомендаций. В процессе диагностики автор рекомендует первостепенное значение отдавать осмотру, пальпации, рентгенологическому исследованию зубов и альвеолярного отростка, при хирургической патологии полости рта диагностические мероприятия дополнять лабораторными методами исследования (общий и развернутый анализ крови). Применение седативных лекарственных препаратов перед стоматологическим вмешательством эффективно и целесообразно у детей с легкой умственной отсталостью, страдающих дентофобией. С целью предупреждения во время проведения лечебных манипуляций эпилептического приступа у детей, больных эпилепсией, рекомендуется использовать для премедикации 0,5%-й раствор сибазона парентерально. Также для премедикации у пациентов с диагнозом «умеренная и тяжелая умственная отсталость, отягощенная эмоционально-волевыми нарушениями», целесообразно использовать нейролептические лекарственные препараты (таблетированный аминазин и 2,5% раствор аминазина) [16].

По данным других научных исследований авторы предлагают различные комплексы для лечения и профилактики кариеса и зубочелюстных аномалий. Так, Л.В. Захаровой в 2007 году был предложен и применен при лечении кариеса у лиц с ДЦП многокомпонентный лекарственный фитопрепарат, позволяющий проводить лечение без препарирования тканей зубов. Фитопрепарат, состоящий из экстрактов календулы, чистотела и тысячелистника, а также экдистерона и глицерина, не оказывает сенсibilизирующего действия на организм, обладает обезболивающим и антисептическим эффектами [17].

С.В. Чуйкин, Н.В. Кудашкина, Р.Р. Галеева изучили и доказали эффективность применения жевательного фитосредства с шалфеем лекарственным на основе пчелиного воска в комплексной профилактике и лечении стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом [7].

С.В. Ерзиной в 2005 году была разработана схема этиопатогенетической терапии хронического катарального гингивита у детей, страдающих детским церебральным параличом. Автор обращает внимание на то, что дети с данной

патологией не могут эффективно использовать современные предметы гигиены полости рта (электрическую зубную щетку, флосс и зубочистку) по причине двигательных нарушений. Поэтому данной категории пациентов для гигиены полости рта при самостоятельном использовании рекомендована мануальная зубная щетка. Для местного лечения хронического катарального гингивита наряду с гигиеной полости рта и профессиональным снятием зубных отложений автор рекомендует нанесение геля для десен «Метрогил Дента» на область десневой бороздки 2 раза в день в течение 5 дней; а в последующие 5 дней аппликации геля «Солкосерил» 1 раз в день. После нанесения лекарственных препаратов необходимо проводить миогимнастику для мышц, окружающих зубные ряды, и дыхательную гимнастику. Для предупреждения развития деструктивных поражений пародонта у детей с ДЦП, больных хроническим катаральным гингивитом, рекомендовано проведение повторных курсов комплексной этиопатогенетической терапии кратностью 2 раза в год, через 6 месяцев [5].

В своих исследованиях Д.Б. Слуцкий в 2005 году, изучавший ортодонтический статус детей, страдающих различными формами детского церебрального паралича, разработал и обосновал программу ортодонтического лечения зубочелюстных аномалий у данной группы пациентов. Учитывая изменение тонуса мышц челюстно-лицевой области и нарушения функций зубочелюстной системы, характерных для всех форм ДЦП, врач-ортодонт совместно с логопедом и методистом ЛФК разрабатывает каждому больному, в зависимости от характера нарушений, курс специальной лечебной гимнастики. Все дети, страдающие ДЦП, в том числе и те, у кого отсутствуют зубочелюстные аномалии, должны состоять на диспансерном учете у ортодонта до второго этапа формирования постоянного прикуса [9].

Ведутся исследования, посвященные оказанию медицинской, в том числе и стоматологической, помощи детям, страдающим эпилепсией. Перед принятием решения о проведении лечебных манипуляций у данной категории больных врач-стоматолог должен провести тщательный сбор анамнеза, так как наличие в нем эпизодов эпилептического статуса служит основанием отнесения ребенка к группе высокого риска. Для снижения риска приступов и побочных эффектов до и после стоматологического лечения пациент должен принять антиэпилептические препараты. Врачу необходимо обращать внимание на возможность межлекарственного взаимодействия между антиэпилептическими препаратами и анестетиками. Большинство общих и местных анестетиков обладают про- и антиконвульсивными свойствами и могут быть использованы у заранее подготовленных к медицинским манипуляциям пациентов. Тем не менее, следует помнить, что данной категории больных следует с осторожностью назначать кетамин и энфлуран, которые ассоциируются с высоким риском приступов [18].

Исходя из частоты и вида эпилептических приступов, В.К. Леонтьевым и Л.П. Кисельниковой в 2010 году предлагаются три вида оказания стоматологической помощи детям, страдающим данным заболеванием:

1. лечение детей с ремиссией основного заболевания проводят в условиях поликлиники с учетом особого психоневрологического статуса и побочных эффектов антиконвульсантов;

2. плановое стоматологическое лечение детей с генерализованными эпилептическими припадками (не чаще 1 раза в неделю) лучше проходить в стоматологических кабинетах на базе стационара, куда они периодически госпитализируются для коррекции медикаментозной терапии. При необходимости врач-стоматолог может согласовать лечение пациента с педиатром, возможно назначение средств премедикации или повышение дозы антиконвульсантов на время санации полости рта;

3. лечение детей с часто повторяющимися приступами желательно проводить под общим обезболиванием [14].

Для оптимизации гигиены полости рта в условиях стационарного лечения психически больных, в том числе и больных эпилепсией, Е.П. Зиньковской в 2007 году предложено внедрить ирригатор полости рта. Эффективность его применения была доказана методом локальной pH-метрии [11].

Проведение лечебных, в том числе стоматологических, процедур у детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы сопряжено со значительными сложностями. В частности, трудности в работе с пациентами психо-неврологического профиля возникают в случае их неспособности к самообслуживанию, самостоятельному передвижению и при наличии трудностей в общении, связанных с нарушением интеллекта или логопедическими проблемами. Ситуация осложняется наличием у ребенка отклонений в нервно-психическом развитии и эмоциональной неустойчивости. Именно поэтому условия общего стоматологического обслуживания для данной категории больных крайне несовершенны. Количественное преобладание кариозных и удаленных зубов над здоровыми свидетельствует о неудовлетворительном качестве и несвоевременности стоматологической помощи, оказываемой этим пациентам [12].

Таким образом, в системе комплексных лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с последствиями перинатальных поражений ЦНС важно участие стоматологов для своевременного лечения и профилактики заболеваний органов полости рта.

ЛИТЕРАТУРА

- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А. Заболеваемость детского населения России. М.: Педиатрб, 2013. 280 с.
- Baranov A.A., Al'bickiy V.Yu., Modestov A.A. *Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii*. M.: Pediatr, 2013. 280 s.
- Александрова В.А., Братова Е.А. Перинатальные поражения центральной нервной системы и их последствия в практике педиатра: Учебное пособие для врачей. СПб.: МАПО, 2008. 70 с.
- Aleksandrova V.A., Bratova E.A. *Perinatal'nye porazheniya central'noy nervnoy sistemy i ikh posledstviya v praktike pediatri*. Uchebnoe posobie dlya vrachev. SPb.: MAPO, 2008. 70 s.
- Барашнев Ю.И., Бубнова Н.И., Сорокина З.Х. Перинатальная патология головного мозга: предел безопасности, ближайший и отдаленный прогноз. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1998. № 4. С. 6-12.
- Barashnev Yu.I., Bubnova N.I., Sorokina Z.Kh. *Perinatal'naya patologiya golovnogo mozga: predel bezopasnosti, blizhaishiy i otdalenniy prognoz*. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 1998. № 4. С. 6-12.
- Nieuwenhuisen C., Donkervoort M., Nieuwstraten W. et al. Transition Research Group South West Netherlands. Experienced problems of young adults with cerebral palsy: targets for rehabilitation care. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2009. Vol. 90 (11). P. 1891-1897.
- Ерзина С.В. Комплексная этиопатогенетическая терапия хронического катарального гингивита у детей, больных детским церебральным параличом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005.
- Erzina S.V. *Kompleksnaya etiopatogeneticheskaya terapiya khronicheskogo kataral'nogo gingivita u detey, bol'nykh detskim cerebral'nym paralichom*: Avtoref. dis....kand. med. nauk. Novosibirsk, 2005.
- Платонова Н.В. Стоматологический статус и особенности гигиенического воспитания детей с ограниченными возможностями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2007.
- Platonova N.V. *Stomatologicheskii status i osobennosti gigienicheskogo vospitaniya detei s ogranichennymi vozmozhnostyami*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Arkhangel'sk, 2007.
- Галеева Р.Р. Оптимизация комплексной профилактики и лечения стоматологических заболеваний у детей с детским церебральным параличом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2015.
- Galeeva R.R. *Optimizaciya kompleksnoy profylaktiki i lecheniya stomatologicheskikh zabolevaniy u detey s detskim cerebral'nym paralichom*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Ufa, 2015.
- Огонян В.Р. Эффективность программы стоматологической диспансеризации детей, страдающих церебральным параличом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2003.
- Ogonyan V.R. *Effektivnost' programmy stomatologicheskoy dispanserizacii detey, stradaushikh cerebral'nym paralichom*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Volgograd, 2003.
- Слущкий Д.Б. Состояние зубочелюстной системы у детей, страдающих различными формами детского церебрального паралича: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005.
- Sluckiy D.B. *Sostoyanie zubochelestnoy sistemy u detey, stradaushikh razlichnymi formami detskogo cerebral'nogo paralicha*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Moskva, 2005.
- Карлов В.А. Эпилепсия и современность. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 11. С. 4-5.
- Karlov V.A. *Epilepsiya i sovremennost'*. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. № 11. С. 4-5.
- Зиньковская Е.П. Особенности состояния полости рта у больных эпилепсией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2007.
- Zin'kovskaya E.P. *Osobennosti sostoyaniya polosti рта u bol'nykh epilepsiyey*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Tver', 2007.
- Елизарова В.М., Крапивкин А.В., Богданова-Гайдукова Е.В. Оценка стоматологического статуса детей с различными формами эпилепсии. Кафедра. 2006. Т. 6. № 3. С. 37-40.
- Elizarova V.M., Krapivkin A.V., Bogdanova-Gaydukova E.V. *Ocenka stomatologicheskogo statusa detey s razlichnymi formami epilepsii*. Kafedra. 2006. T. 6. № 3. С. 37-40.
- Детская терапевтическая стоматология: национальное руководство / под ред. В.К. Леонтьева, Л.П. Кисельниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 896 с.
- Detskaya terapevticheskaya stomatologiya: nacional'noe rukovodstvo / pod red. V.K. Leont'eva, L.P. Kisel'nikovoy. M.: GEOTAR-Media, 2010. 896 s.
- Кисельникова Л.П. Детская терапевтическая стоматология: учебное пособие. М.: Литтерра, 2010. 208 с.
- Kisel'nikova L.P. *Detskaya terapevticheskaya stomatologiya: uchebnoe posobie*. M.: Litterra, 2010. 208 s.
- Куруптурсунов А.А. Особенности ведения стоматологического амбулаторного приема у детей с детским церебральным параличом. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2014. № 4. Т. 4. С. 371-372.
- Kuruptursunov A.A. *Osobennosti vedeniya stomatologicheskogo ambulatornogo priema u detey s detskim cerebral'nim paralichom*. Bulleten' medicinskih internet-konferency. 2014. № 4. Т. 4. С. 371-372.
- Тарасова Н.В. Особенности оказания стоматологической помощи детям с умственной отсталостью вследствие резидуально-органического поражения нервной системы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Красноярск, 2006.
- Tarasova N.V. *Osobennosti okazaniya stomatologicheskoy pomoschi detyam s umstvennoy otstalost'yu vsledstvie rezidual'no-organicheskogo porazheniya nervnoy sistemy*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Krasnoyarsk, 2006.
- Захарова И.В. Лечение деструктивных форм кариеса у лиц с детским церебральным параличом с применением фитотерапевтических средств: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2007.
- Zakharova I.V. *Lechenie destruktivnykh form kariesa u lic s detskim cerebral'nim paralichom s primeneniem fitoterapevticheskikh sredstv*: Avtoref. dis.... kand. med. nauk. Moskva, 2007.
- Котов А.Е. Медицинские манипуляции у больных с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010. № 4. С. 23-31.
- Kotov A.E. *Medicinskie manipulyacii u bol'nykh s epilepsiyey*. Epilepsiya i paroksizmal'nie sostoyania. 2010. №4. С. 23-31.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

По материалам публикации: **А.В. Горелов.** Лечение острых бактериальных кишечных инфекций у детей. Медицинский вестник. 2007. № 10. С. 14.

По данным ВОЗ ежедневно на земном шаре регистрируется около 11 млрд случаев острых кишечных инфекций (ОКИ), смертность от острых диарей составляет около 1,7 млн в год, причем большую часть пациентов с этим диагнозом составляют дети. В нашей стране официально регистрируется более 0,5 млн случаев ОКИ в год.

Известно большое число различных возбудителей ОКИ, среди которых вирусы, бактерии, простейшие и грибы. Для нашей страны наиболее характерны такие бактериальные возбудители ОКИ, как шигеллы, сальмонеллы и кампилобактеры, также отмечаются заболевания, вызванные эшерихиями (патогенными кишечными палочками) и другими микроорганизмами.

Симптоматика заболевания может в разных случаях различаться по интенсивности. Наиболее характерные симптомы: рвота, повышение температуры, боли в животе и жидкий стул. В связи с тем, что проницаемость кишечника у детей повышена, инфекции обычно сопровождаются интоксикацией.

Терапия ОКИ должна быть комплексной и включать в себя несколько этапов. При поступлении пациента с подозрением на кишечную инфекцию необходимо быстро поставить диагноз, исключить другую патологию и предположить возможную этиологию заболевания. Точное установление возбудителя требует проведения лабораторных анализов и не всегда оказывается возможным. Поэтому назначение препаратов для этиотропной терапии на первых этапах болезни может вызывать определенные сложности у врача. Этиотропная терапия, направленная на устранение возбудителя инфекции, имеет первостепенное значение. К сожалению, перечень антибиотиков, которые можно использовать в случае ОКИ, довольно ограничен. Многие препараты, эффективные при лечении взрослых, оказывают токсическое действие на организм ребенка и плохо переносятся. Применение некоторых из них, например аминогликозидов, требует проведения определенных лабораторных анализов. Ряд возбудителей ОКИ, например «госпитальные» сальмонеллы, не чувствительны к действию большинства антибиотиков. Под действием антибиотиков широкого спектра действия зачастую происходят выраженные, грубые нарушения микрофлоры кишечника, и в нем формируются условия, благоприятные для персистенции сальмонелл и шигелл. С другой стороны, существуют иные антимикробные препараты, например, производные нитрофуранов.

Помимо терапии антибиотиками всем больным ОКИ необходимо проводить регидратацию. Оральную регидратацию проводят всем пациентам с рвотой и диареей, а в самых тяжелых случаях приходится восполнять потерю воды внутривенно.

Применение энтеросорбентов во многих случаях оказывается довольно эффективным, особенно при кишечной инфекции вирусной этиологии. Сорбирующие агенты свя-

зывают и выводят из организма различные токсины, вирусные частицы, продукты метаболизма патогенных бактерий, тем самым уменьшая интоксикацию. А вот применение некоторых закрепляющих препаратов, традиционно используемых взрослыми (например, лоперамида), недопустимо. Их действие направлено на подавление перистальтики кишечника, что не оказывает в этом случае терапевтического действия, зато способствует всасыванию токсинов.

После перенесенной ОКИ рекомендуется провести комплекс процедур, направленных на восстановление нормальной деятельности кишечника. Среди них — специальные диеты, ферментотерапия, коррекция дисбактериоза с применением пре- и пробиотиков и пробиотических продуктов питания.

При ОКИ инвазивного типа, а также при тяжелых формах заболевания, независимо от этиологии, геморрагических колитах и детям младшего возраста, особенно относящимся к группе риска, в первую очередь показано применение антибиотиков. Стартовые препараты (1-го ряда) назначаются эмпирически при обращении пациента к врачу, когда точная этиология заболевания еще не известна. При выборе препарата 1-го ряда необходимо обращать внимание на спектр антимикробной активности, особенности фармакокинетики, его стоимость и, конечно, возможные побочные реакции и безопасность применения у детей. В настоящее время хорошо зарекомендовал себя нифуроксазид (Энтерофурил), который относится к производным нитрофуранов. Этот антимикробный препарат активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, среди которых стафилококки, стрептококки, шигеллы, сальмонеллы, эшерихии. Препарат практически не всасывается, действуя в просвете кишечника, что позволяет свести к минимуму возможные системные побочные эффекты. При применении на ранних стадиях ОКИ нифуроксазид (Энтерофурил) оказывает бактериостатическое и бактерицидное действие, препятствуя дальнейшему развитию инфекции. Особого внимания заслуживает тот факт, что нифуроксазид (Энтерофурил), в отличие от подавляющего большинства препаратов с подобным действием, обладает биоценоз-сберегающим эффектом. Это означает, что его использование при лечении кишечных инфекций сводит к минимуму риск развития дисбактериоза и позволяет быстро восстановить нормальную микрофлору кишечника после окончания терапии. Нифуроксазид (Энтерофурил) может использоваться для лечения грудных детей в возрасте от одного месяца. До сих пор не были выявлены случаи резистентности к препарату патогенных бактерий — возбудителей ОКИ. Можно заключить, что в настоящее время применение нифуроксазида (Энтерофурила) в качестве стартового препарата при терапии ОКИ у детей является целесообразным.



ПРЕИМУЩЕСТВА МУЛЬТИПРОБИОТИЧЕСКОГО КОМПЛЕКСА «БАК-СЕТ» ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

М.Д. Субботина, Т.М. Чернова,

кафедра инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича
Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Острые кишечные инфекции (ОКИ) продолжают занимать ведущее место в инфекционной патологии детского возраста, уступая только острым респираторным заболеваниям и гриппу. По данным ВОЗ в мире ежегодно болеют ОКИ более 1 миллиарда человек, из которых 65–70% составляют дети до 5 лет.

В этиологической структуре инфекционных диарей в последние годы все большую роль стали играть вирусы (ротавирусы, норовирусы и др). Среди бактериальных возбудителей одно из ведущих мест продолжают занимать сальмонеллы, эшерихии, представители условно-патогенной микрофлоры (УПМ).

Практически у всех детей с инфекционными диареями отмечаются изменения состава кишечной микробиоты (снижение индигенной флоры, избыточный рост условно-патогенной флоры), что существенно влияет на клиническую симптоматику и тяжесть заболевания, а также на длительность элиминации возбудителей из кишечника. Нерациональное использование антибактериальных препаратов при кишечных инфекциях приводит к усугублению дисбиотических нарушений, формированию синдрома мальабсорбции, манифестации пищевой аллергии, способствует затяжному течению ОКИ, возникновению рецидивов и реинфекции.

Одним из средств для коррекции качественных и количественных нарушений состава кишечной микрофлоры, возникающих у детей на фоне инфекционных диарей, являются пробиотики.

Пробиотики – это непатогенные для человека бактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, обеспечивающие восстановление нормальной микрофлоры.

Несомненным преимуществом поликомпонентных пробиотиков является суммация полезных свойств, присущих отдельным штаммам микроорганизмов, и, как следствие, повышение биологической активности препарата. Кроме того, появляется возможность избирательного заселения кишечника ребенка наиболее адекватными для микробиоты видами бактерий.

В 2014 году на российском рынке появился новый мультипробиотический комплекс «Бак-Сет», изготовленный на основе оригинальных штаммов микроорганизмов, включенных в перечень европейского качества. Исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH=2 в течение двух часов продемонстрировали их высокую жизнеспособность. Кроме того, к несомненным достоинствам препарата относятся гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий до конца срока годности, способ хранения – не требуется хранение в холодильнике, отсутствие в составе лактозы, ароматизаторов и ГМО.

В соответствии с возрастными особенностями состава кишечной микробиоты пробиотический комплекс выпускается в двух сбалансированных формах – Бак-Сет беби и Бак-Сет форте. Бак-Сет беби содержит 7 штаммов микроорганизмов (*L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *S. thermophilus*), а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающий действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения. Состав Бак-Сет форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *Str. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*), что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

Цель настоящего клинического наблюдения: оценить эффективность и безопасность мультипробиотического комплекса «Бак-Сет» в терапии острых кишечных инфекций у детей.

Материал и методы

В открытом сравнительном проспективном клиническом наблюдении приняли участие 83 ребенка с острыми кишечными инфекциями в возрасте от 1 месяца до 14 лет. В большинстве случаев ОКИ протекали по типу энтерита или гастроэнтерита (58%), реже – топоческим диагнозом были энтероколит (24%), колит (12%) или гастроэнтероколит (6%).

Этиологический диагноз подтверждали на основании клинко-эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований.

Лечение всех больных ОКИ включало этиотропные (антибактериальные, противовирусные), патогенетические и симптоматические средства. Наблюдаемые дети были рандомизированы на две группы. Пациенты I группы (40 человек) дополнительно к стандартной терапии получали мультипробиотик «Бак-Сет»: до 3 лет – по 1 саше 1 раз в сутки, старше 3 лет – по 1 капсуле 1 раз в сутки в течение 10 дней. 43 ребенка II группы в составе комплексной терапии получали монопробиотик лактобактерин.

Эффективность и безопасность терапии оценивали по динамике клинических симптомов (нормализация температуры тела, прекращение рвоты и диареи, восстановление аппетита) при ежедневном осмотре до выздоровления, длительности бактерио- и вирусывыделения, определении уровней фекального кальпротектина (ФК) и С-реактивного белка в сыворотке крови, показателям копроцитограммы и дисбактериоза кишечника.

На протяжении всего наблюдения проводился мониторинг нежелательных явлений, при возникновении которых применение препарата могло быть прекращено.

Статистическая обработка результатов проведена на персональном компьютере с помощью пакетов программы Microsoft Excel 2010. Для параметрических переменных определяли среднее значение показателя по группе пациентов (M), стандартного отклонения (s). Различия средних величин считались достоверным при уровне значимости $p < 0,05$, соответствующем достоверной вероятности 0,95 и более.

Результаты и их обсуждение

Заболевание протекало преимущественно в среднетяжелой форме у 72,3% больных, легкая форма отмечена у 27,7% детей. У всех больных отмечались признаки поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Рвота отмечалась у 68 детей (81,9%) с частотой от 1 до 3 раз в сутки – у 25 больных (36,8%), от 4 до 10 раз в сутки – у 43 больных (63,2%). Нелокализованные абдоминальные боли отмечались у половины больных, локализованные в левой подвздошной области – у 7,3%, явления метеоризма – у 46 детей (55,4%). Одновременно или через несколько часов после рвоты появлялась диарея с частотой от 5 до 12 раз в сутки, у 31,3% детей визуально определялись патологические примеси в стуле (слизь, зелень).

У 50 детей (72,3%) наблюдались умеренные симптомы интоксикации (беспокойство, слабость, вялость, снижение аппетита и др.). Развитие токсикоза с эксикозом I ст. выявлено у 39 больных (47,0%), II ст. – у 44 больных (53,0%).

При ОКИ вирусной этиологии (52,8% наблюдаемых детей) во всех случаях выявлялись катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей в виде фарингита и/или ринита, которые в большинстве случаев возникали с 1–2-го дня заболевания, а у 1/3 больных предшествовали развитию кишечных расстройств.

В остром периоде заболевания у 52,8% детей в гемограмме отмечались лейкопения с лимфоцитозом, у 47,2% больных – лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом, ускоренная СОЭ.

У пациентов с вирусными диареями выявлено умеренное повышение ФК от 50 до 100 мкг/г, тогда как при бактериальных диареях этот показатель увеличивался более значительно – от 100 до 550 мкг/г, превышая референтные значения более чем в 10 раз.

Нами получено статистически значимое увеличение показателей С-реактивного белка при кишечных инфекциях бактериальной этиологии (до 50 мг/л – при норме до 5 мг/л), что обусловлено воспалением в кишечной стенке. При вирусных диареях показатели С-реактивного белка составили от 5 до 20 мг/л.

У всех больных в копроцитограмме отмечались жирные кислоты, нейтральный жир, крахмал, перевариваемая клетчатка, йодофильная флора, свидетельствующие о недостаточности всасывания в тонкой кишке и дисбиотических нарушениях. У 26 детей (31,3%) наряду с признаками нарушения переваривания и всасывания в копроцитограмме определялись лейкоциты и эритроциты, покрывающие все поле зрения.

При изучении количественного и качественного состава микрофлоры кишечника у больных ОКИ установлено, что до начала лечения у 81,9% больных имели место дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника. У 38 больных (45,8%) в высоких концентрациях (10^8 – 10^{10} КОЕ/г)

высеивались представители условно патогенной микрофлоры (УПМ): наиболее часто выявлялись клебсиеллы, золотистый стафилококк, протей, энтеробактер и др. При этом различий в структуре УПМ в зависимости от бактериальной или вирусной этиологии ОКИ не наблюдалось, однако у детей в возрасте до 3 лет золотистый стафилококк определялся в 3 раза чаще, чем у детей старшего возраста (рис. 1).

Проведенное клиническое наблюдение показало, что у детей, получавших Бак-Сет, уже через сутки от начала лечения наблюдалось улучшение консистенции стула, к 3-му дню от начала терапии отмечалась нормализация частоты и характера стула, к 3–4-му дню наблюдения исчезали диспептические проявления, к 5-му дню лечения в

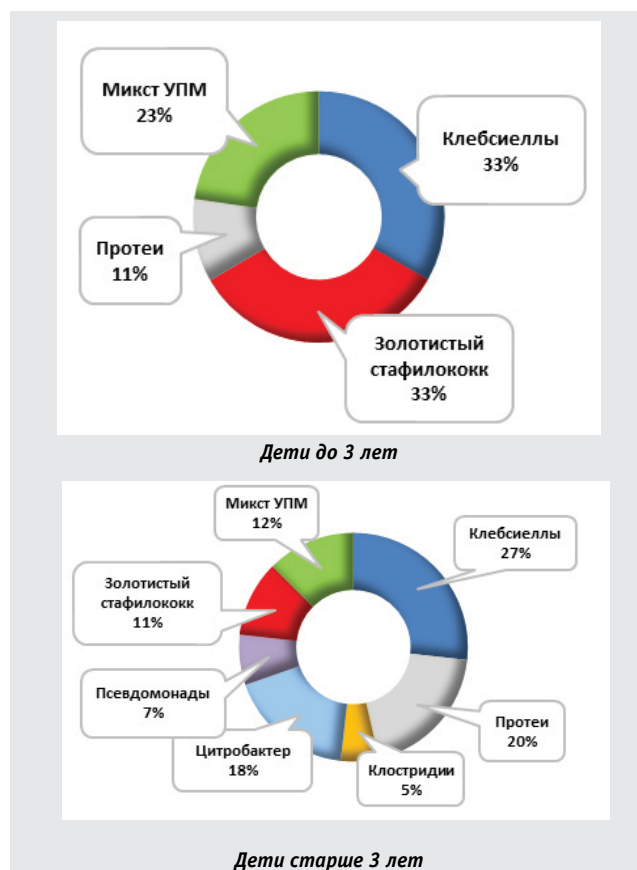


РИС. 1.
Возрастные особенности выявляемой УПМ при ОКИ у наблюдаемых детей.

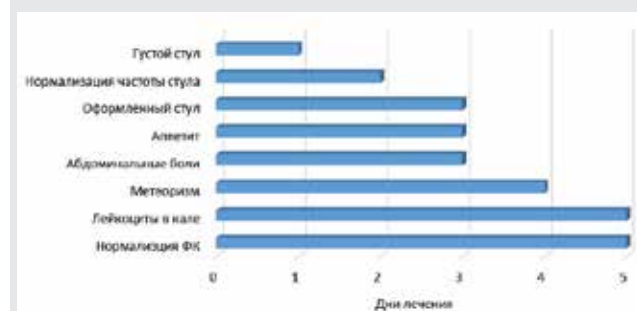


РИС. 2.
Динамика основных симптомов ОКИ у детей на фоне пробиотика «Бак-Сет».

копроцитограмме уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания, отмечалась нормализация содержания фекального кальпротектина.

При анализе клинических данных в обеих группах установлено, что средняя продолжительность болевого синдрома у детей I группы составила $1,71 \pm 0,11$ дня ($2,21 \pm 0,09$ дня в группе сравнения), явлений метеоризма – $2,51 \pm 0,13$ дня ($3,28 \pm 0,11$ дня в группе сравнения), диарейного синдрома – $4,21 \pm 0,23$ дня ($6,35 \pm 0,31$ в группе сравнения). Уже к третьему дню лечения у 80,0% детей, получавших Бак-Сет, появился аппетит, а у детей, получавших лактобактерин, за это время аппетит улучшился только в 46,5% случаев. Различия в средней продолжительности лихорадки и рвоты оказались статистически недостоверными.

К пятому дню лечения у больных I группы выявлено: исчезновение молочницы; уменьшение аллергических проявлений; нормализация показателя ФК и С-реактивного белка; улучшение показателей гемограммы. В группе сравнения за тот же период положительная динамика этих показателей зафиксирована лишь у 24 (55,8%) детей.

В копроцитограмме на фоне лечения Бак-Сетом уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания у 36 (90,0%) детей, в группе сравнения – у 22 (51,2%) детей.

После проведенного лечения у детей I группы выявлены положительные сдвиги в состоянии микробиоценоза кишечника. Количество больных с нормальной концентрацией бифидобактерий отмечалось у 32 (80,0%), лактобактерий – у 34 (85,0%). Ни в одном случае на фоне при-

менения Бак-Сета не зарегистрировано нежелательных явлений.

В то же время во II группе у всех детей дисбиотические изменения в микрофлоре кишечника прогрессировали.

Заключение

Таким образом, в процессе исследования установлено, что развитие ОКИ у детей проявляется резким угнетением всех трех наиболее значимых аутохтонных представителей микробиоты кишечника – бифидо- и лактобактерий, молочнокислых стрептококков.

Полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность и высокий профиль безопасности мультипробиотического комплекса «Бак-Сет». В группе, получавшей Бак-Сет, средняя продолжительность диарейного синдрома была на 2,14 дня меньше, чем в группе сравнения. У 80% детей основной группы уже к 3-му дню восстанавливался аппетит, в то время как в группе сравнения за это время аппетит улучшился только у 46,5% пациентов. В состоянии микробиоценоза кишечника в основной группе отмечалась положительная динамика в виде нормализации количества бифидобактерий у 80,0%, лактобактерий – у 85,0%, снижении количества гемолизирующих, неподвижных и лактозонегативных бактерий у 90,0% детей. Наблюдалась высокая пробиотическая активность препарата.

Результаты данной работы позволяют рекомендовать мультипробиотик «Бак-Сет» для включения в комплексное лечение ОКИ у детей с целью интенсификации этиотропной терапии и улучшения микробиоценоза кишечника.



ДИЕТОТЕРАПИЯ ПРИ ПИЩЕВОЙ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

В.А. Ревякина, К.Г. Шарапова, Е.Ю. Березина,
Т.Б. Сенцова, О.Ю. Моносова, А.М. Зотова,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва

Многолетние и многочисленные отечественные и зарубежные исследования убедительно доказывают, что научно обоснованная и правильно составленная диета существенно повышает эффективность лечения пищевой аллергии у детей, позволяет снизить лекарственную нагрузку на организм ребенка, способствует более быстрому достижению ремиссии и обеспечивает профилактику рецидивов.

Чрезвычайно важно при составлении диеты адекватно заменить элиминированные, то есть исключенные из рациона ребенка, продукты натуральными или специализированными продуктами, поскольку независимо от периода болезни диета должна обеспечивать физиологические потребности детей в энергии, основных пищевых веществах и микронутриентах. При необходимости использования лечебной смеси требуется очень точный ее индивидуальный подбор.

Авторы провели исследование, направленное на клинико-иммунологическую оценку эффективности различных диетических продуктов у детей, с atopическим дерматитом, в основе которого лежит пищевая аллергия.

Они наблюдали за 54 пациентами обоего пола в возрасте от 1,5 месяцев до 3 лет с atopическим дерматитом, причиной развития которого служила пищевая аллергия. 31 ребенок был в возрасте до года, а 23 – от 1 года до 3 лет. По тяжести заболевания преобладали дети со среднетяжелым и тяжелым течением.

Дети получали различные диетические продукты (гидролизаты белка коровьего молока, «Нэнни классика»), оценка эффективности которых проводилась на основании динамики клинических проявлений, аллергологических и иммунологических показателей. Диетотерапия проводилась в составе комплексного лечения, куда были включены антигистаминные препараты в возрастной дозировке, наружная терапия. Все препараты назначались в зависимости от возраста, периода, фазы, стадии и распространенности кожных проявлений.

Из рациона детей исключались продукты, наиболее вероятные в отношении причинной значимости в развитии аллергии. В частности, при наличии явных клинических реакций на молочные продукты они исключались из питания ребенка (или матери). В тех случаях, когда ребенок

находился на грудном или смешанном вскармливании, кормящей матери назначалась гипоаллергенная диета.

На момент осмотра и в динамике оценивали индекс SCORAD (шкала, предложенная Европейской группой экспертов).

Повторное обследование проводилось через 3 месяца от начала лечения, оценивалась эффективность проводимой диетотерапии по клиническим проявлениям и результатам аллергологического и иммунологического исследования.

Аллергологическое обследование включало определение общего IgE в сыворотке крови, также проводилось количественное определение уровней специфических IgE и IgG антител в сыворотке крови к пищевым аллергенам (белок коровьего молока, α -лактоальбумину, в-лактоглобулину, казеину, соевому белку, белку козьего молока).

В оценку иммунологического статуса входило определение цитокинов (IL-4, IL-5, IL-10) в сыворотке крови.

Для решения поставленной цели больных (54) распределили по группам в зависимости от выявленных в сыворотке крови специфических IgE и IgG антител к пищевым аллергенам и назначенных диетических продуктов. Часть детей получала полностью безмолочную диету,

часть – гидролизаты, и часть – смеси на основе козьего молока.

В процессе исследования было доказано, что диетотерапия с использованием различных специализированных продуктов является эффективным методом лечения atopического дерматита, ассоциированного с пищевой аллергией. Установлено, что на гипоаллергенной безмолочной диете у детей с аллергией к белку коровьего молока происходит достоверное снижение специфических IgG-антител к этому белку и его фракциям, как показателей пищевой непереносимости, по сравнению со специфическими IgE-антителами, т. е. истинной atopией. Аналогичная ситуация наблюдалась у больных, получающих гидролизированные (сывороточные) смеси. У детей, получающих смесь на основе козьего молока, наблюдалось значимое уменьшение как специфических IgE-антител, так и специфических IgG-антител к изучаемым пищевым аллергенам.

Результаты исследования позволили сделать основной вывод о том, что алгоритм выбора эффективной диетотерапии у детей с atopическим дерматитом, связанного с пищевой аллергией, зависит от результатов аллергологической диагностики и конкретной клинической ситуации.



РОЛЬ ВИТАМИНА К В МЕТАБОЛИЗМЕ КАЛЬЦИЯ

О.И. Волох, Ю.А. Бережная,

Общество с ограниченной ответственностью «ПепсиКо Холдингс», г. Москва

Кальций является одним из важнейших микроэлементов в организме человека, принимающих участие во многих физиологических процессах: передача нервного импульса, свертывание крови, мышечное сокращение, регуляция роста и дифференцировки клеток и других [1–4]. Наиболее общеизвестной функцией кальция является его роль в формировании и поддержании структуры костной ткани: вместе с фосфатом кальций входит в состав основных минеральных веществ костей и зубов – оксипапатита и дентина. Оптимальное обеспечение организма кальцием во все периоды жизни человека является необходимым условием нормального развития скелета, достижения им необходимой прочности и хорошей сохранности [4].

Из общего количества кальция, присутствующего в организме, 98,9% находятся в костях, 0,51% находится в зубах, 0,51% в мягких тканях, 0,08% в плазме крови и внеклеточной жидкости. Концентрация общего кальция в плазме крови в норме находится в пределах 2,2–2,6 ммоль/л, поддержание концентрации в данных пределах имеет исключительно важное значение. Так, снижение концентрации кальция в плазме приводит к нарушениям минерализации костей, утрате мышечного тонуса, повышенной возбудимости двигательных нейронов и тетаническим судорогам. В связи с тем, что 98,9% общего кальция организма находится именно в костях, выполняющих роль «буферной емкости» для кальция, процесс минерализации является одним из ключевых элементов для поддержания баланса кальция в организме человека.

В процессе минерализации скелетной и зубной ткани есть еще по меньшей мере несколько участников: это белок остеокальцин и витамин К [6–7]. Метаболическая роль витамина К обусловлена его участием в процессе так называемого γ -карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в составе ряда белков, что придает им способность связывать ионы кальция [8]. К таким белкам относятся протромбин и другие белковые факторы свертывания крови, в связи с чем функция витамина К в процессах гемокоагуляции хорошо изучена. К этой же группе белков относится и остеокальцин. Неколлагеновый белок костного матрикса, остеокальцин характеризуется способностью взаимодействовать с кристаллами гидроксиапатита в кости. Остеокальцин синтезируется остеоцитами, остеобластами и одонтобластами. Остеокальцин участвует в регуляции минерализации костей и является маркером клеточного метаболизма [5, 14]. Находясь в неактивном (некарбоксилированном) состоянии остеокальцин, не способный связывать кальций, циркулирует в кровяном русле. После карбоксилирования с участием витамина К остеокальцин приобретает специфическое сродство к иону кальция [9], а также сродство к гидроксиапатиту. Находясь в карбоксилированной форме, остеокальцин связывает кальций и, связываясь с гидроксиапатитом костного матрикса, является посредником при переносе кальция в кость (остеокальцин в карбоксилированной форме обнаруживается преимущественно во внеклеточном костном матриксе). Кроме того, витамин К оказывает существенное

влияние на ряд других параметров обмена веществ костной ткани, в частности на экскрецию кальция с мочой, характеризующую скорость резорбции скелета [10, 11], на продукцию простагландина E2 [12] и интерлейкина-6 [13].

Витамин К относится к группе жирорастворимых витаминов. В природе существует две формы витамина К – К1 (филлохинон), который синтезируется в растениях (шпинате, капусте, разных видах салата и зелени), и витамин К2, который продуцируется различными микроорганизмами (в том числе микробиотой кишечника). Источниками витамина К2 являются кисломолочные продукты. Авитаминоз может наблюдаться в случае нарушения всасывания витамина К в кишечнике либо при приеме антикоагулянтов.

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что остеокальцин и витамин К являются регуляторами процесса минерализации костей и зубов и гомеостаза кальция в организме. Витамин К является незаменимым активатором процесса связывания кальция остеокальцином и переноса кальция в костный матрикс. В случае дефицита витамина К могут развиваться геморрагический синдром, нарушения роста и развития костей (в период интенсивного роста), снижение минеральной плотности костей и зубов, а также остеопороз в более позднем возрасте. В период интенсивного роста у детей и подростков особенно важно отслеживать статус кальция и витамина К в организме, вводя в их рацион продукты, богатые данными нутриентами. Примером такого продукта может служить творог «Агуша»: одна стограммовая порция творога содержит 15% рекомендуемой суточной потребности в кальции и 50% суточной в витамине К (изоформа витамин К2) для детей от 6 мес. [15].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белаковский М.С., Спиричев В.Б. Кальций и потребность в нем человека. *Вопр. питания.* 1988. № 6. С. 4-8.
2. Спиричев В.Б. Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза. *Вопр. питания.* 2003. № 1. С. 34-43.
3. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе профилактики остеопатий у детей. *Вопр. детской диетологии.* 2003. № 1. С. 40-49.
4. Спиричев В.Б., Шатнюк В.М., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. *Наука и технология.* Новосибирск: Сибирское университетское изд-во, 2004.
5. Спиричев В.Б., Конь И.Я. Биологическая роль жирорастворимых витаминов. *Итоги науки и техники. Физиология человека и животных.* М. 1989. Т. 37. 227 с.
6. Binkley N.C., Suttie J.W. Vitamin K nutrition and osteoporosis. *J Nutr.* 1995. Jul. № 125 (7). P. 1812-1821.
7. Weber P. The role of vitamins in the prevention of osteoporosis--a brief status report. *Int J Vitam Nutr Res.* 1999. May. № 69 (3). P. 194-197.
8. Ross P.D. Osteoporosis: epidemiology and risk assessment. *J Nutr Health Aging.* 1998. № 2 (3). P. 178-183.
9. Lombardi G., Perego S., Luzi L., Banfi G. A four-season molecule: osteocalcin. *Updates in its physiological roles. Endocrine.* 2015. Mar. № 48 (2). P. 394-404.
10. Shiraki M., Shiraki Y., Aoki C., Miura M. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2000. Mar. № 15 (3). P. 515-521.
11. Weber P. Management of osteoporosis: is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res.* 1997. № 67 (5). P. 350-356.
12. Каратабанова НА., Спиричев В.Б., Соколова СВ. и др. *Вопр. питания.* 1983. № 5. С. 32-38.
13. Reynolds T.M., Marshall P.D., Brain A.M. *Acta Orthop. scand.* 1992. Vol. 83. P. 635-638.
14. Витамины / под общ. ред. М.И. Смирнова. М.: Медицина, 1974. 495 с.
15. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432 -08: Н О Р М Ы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.



НАЗАЛЬНЫЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ: ПОВЫШАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Д.П. Поляков,

к. м. н., ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

Обратимая назальная обструкция вследствие увеличения объема нижних носовых раковин является универсальным патофизиологическим механизмом при большинстве видов ринита. В связи с этим местные сосудосуживающие капли и спреи занимают лидирующие места в рейтингах продаж в аптечной сети во всем мире [1, 2].

Если среди пациентов назальные деконгестанты приобрели однозначную популярность, с одной стороны, в силу крайне высокой эффективности в отношении такого мучительного симптома, как назальная обструкция, и быстрого наступления эффекта, с другой – общедоступностью и относительной дешевизной этих безрецептурных лекарственных средств, то отношение к этой группе препаратов во врачебной профессиональной среде более противоречиво. Известные побочные эффекты и нежелательные явления, связанные с действием деконгестантов (цитотоксический эффект, местное раздражающее действие, системные симпатомиметические эффекты, синдром «рикошета», медикаментозный ринит), вызывают и обоснованный негативизм у специалистов [3]. Кроме того,

торможение механизма мукоцилиарного транспорта связывается не только с самим веществом – симпатомиметиком, а с консервантами, входящими в состав препарата – бензалкония хлоридом. Необратимый цитотоксический эффект бензалкония проявляет себя даже в минимальных (0,005%) концентрациях [4].

Несомненная эффективность данных препаратов и, вместе с этим, множество доказанных рисков и нежелательных явлений, развивающихся при их применении, продиктовали поиск веществ, способных нивелировать негативные последствия терапии. Результатом подобных исследований в течение последних двух десятилетий стало создание комбинированных препаратов, включающих, помимо деконгестанта, химические соединения, оказывающие регенеративное и цитопротективное действие на слизистую оболочку полости носа. Среди этих соединений: гиалуроновая кислота, декспантенол, изотонические растворы морской воды.

Наиболее изученным из них в настоящее время остается декспантенол. Он трансформируется в организме в

пантотеновую кислоту, которая, в свою очередь, помимо регенерирующего и метаболического эффектов, обладает собственно противовоспалительным действием. В экспериментальных, а затем в клинических исследованиях группа авторов под руководством W. Hosemann и M. Wigand продемонстрировала стимулирующее действие данного вещества на поврежденную слизистую оболочку [5, 6]. Доказано и выраженное цитопротективное действие вещества при комбинации с назальными деконгестантами. Так, при воздействии ксилометазолина 0,05% и 0,1% в сочетании с декспантенолом на культуру клеток человеческого амниона *in vitro* имело место достоверное ($p < 0,001$) ускорение клеточного роста по сравнению с лабораторной пробой без декспантенола. В том же исследовании зарегистрировано ускорение частоты биения ресничек в биоптатах слизистой оболочки пациентов, получавших комбинацию препаратов, по сравнению с монотерапией [7]. Компенсация повреждающего действия назальных деконгестантов за счет эффектов пантотеновой кислоты позволяет снизить риск развития синдрома «рикошета» и, тем самым, медикаментозного ринита. При остром рините использование комбинации «ксилометазолин + декспантенол» сокращает курс лечения по сравнению с ксилометазолином [8]. Частота развития эффекта «рикошета» среди пациентов с аллергическим ринитом при использовании монопрепарата ксилометазолина и комбинации оксиметазолина с декспантенолом в исследовании Jagade Mahan V. с соавт. (2008) составила 82,98% и 6,25% соответственно [9]. В литературе также описан опыт применения сочетания ксилометазолина и декспантенола в послеоперационном периоде после эндоназальных хирургических вмешательств: эффективность данной комбинации, оцененная по снижению суммарного сопротивления полости носа, статистически достоверно превосходила таковую при монотерапии ксилометазолином [10].

Путем профилактики передозировки интраназальных средств является использование спреев с дозирующими помпами, что позволяет стандартизировать количество вводимого вещества, минимизировать проглоченную

фракцию и последующее системное резорбтивное действие при всасывании препарата в желудке.

Таким образом, использование комбинированных препаратов, содержащих в своем составе альфа-2-адреномиметики с наименьшей местной и системной токсичностью (в т. ч. ксилометазолин), и декспантенол, отказ от использования цилиотоксичных вспомогательных веществ-консервантов (бензалкония хлорид) в сочетании с современными механизмами доставки во многом нивелируют «классические» побочные действия местных сосудосуживающих средств, повышая эффективность и безопасность терапии практически всех видов ринита.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лопатин А.С. Назальные деконгестанты: старые препараты и новые формы. Доктор.ру. 2011. № 6 (65). С. 17-23.
2. Benard-Laribiere A., Jove J., Lassalle R. et al. Drug use in French children: a population-based study. Arch Dis Child. 2015. May 14. pii: archdischild-2014-307224.
3. Naclerio R.M., Bachert C., Baraniuk J.N. Pathophysiology of nasal congestion. Int J Gen Med. 2010. № 3. P. 47-57.
4. Mickenhagen A., Siefer O., Neugebauer P., Stennert E. The influence of different alpha-sympathomimetic drugs and benzalkoniumchlorid on the ciliary beat frequency of *in vitro* cultured human nasal mucosa cells. Laryngorhinootologie. 2008. Jan. № 87 (1). P. 30-38.
5. Hosemann W., Gode U., Langer F., Wigand M.E. Experimental studies of wound healing in the paranasal sinuses. II. Spontaneous wound healing and drug effects in a standardized wound model. HNO. 1991. Feb. № 39 (2). P. 48-54.
6. Hosemann W., Wigand M.E., Gode U. et al. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1991. № 248 (7). P. 390-394.
7. Klocker N., Verse T., Rudolph P. The protective effect of dexpanthenol in nasal sprays and ciliary-toxic studies *in vitro*. Laryngorhinootologie. 2003. Mar. № 82 (3). P. 177-182.
8. Kehrl W., Sonnemann U., Dethlefsen U. Advance in therapy of acute rhinitis-comparison of efficacy and safety of xylometazoline in combination xylometazoline-dexpanthenol in patients with acute rhinitis. Laryngorhinootologie. 2003. Apr. № 82 (4). P. 266-271.
9. Jagade Mahan V., Langade Deepak G., Pophale Rupesh R., Prabhu Arun. Oxymetazoline and dexpanthenol in nasal congestion. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2008. № 60. P. 393-397.
10. Kehrl W., Sonnemann U. Improving wound healing after nose surgery by combined flvlnistration of xylometazoline and dexpanthenol. Laryngorhinootologie. 2000. № 79 (3). P. 151-154.



ОНКОЛОГИЯ

Код специальности ВАК: 14.01.12

УДК: 618.146-006.6-073(470.34)

РОЛЬ СКРИНИНГА В ОЦЕНКЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

О.В. Железин, С.В. Сметанина, С.В. Долгова,

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Сметанина Светлана Валерьевна – e-mail: smetanina-svetlana@rambler.ru

Онкологическая патология шейки матки развивается постепенно из предшествующих поражений, поэтому существует реальная возможность предотвращения рака путем своевременной диагностики и лечения предопухолевых процессов. Проведен анализ результатов цитологического обследования женщин на скрининг рака шейки матки за 10 лет в Нижегородской области. Определены основные факторы, снижающие его эффективность.

Ключевые слова: рак шейки матки, скрининг, ранняя диагностика, организация.

Cervical cancer pathology develops gradually from previous defeats, so there is a real opportunity to prevent cancer through timely diagnosis and treatment of precancerous processes. The analysis of the results of cytological screening of women in the screening of cervical cancer over 10 years in the Nizhny Novgorod region. The main factors that reduce its effectiveness.

Key words: cervical cancer, screening, early diagnosis, organization.

Рак шейки матки (РШМ) широко распространен и является важной проблемой здравоохранения. В современной онкологии рак шейки матки является одной из немногих нозологических форм злокачественных новообразований, имеющих длительный период развития и надежно распознаваемую преклиническую фазу [1–4], что удовлетворяет всем требованиям для проведения популяционного скрининга.

Анализ литературы [5–14] показывает, что при правильно организованном, документированном и широко проводимом цитологическом скрининге эффективность его достаточно высока.

В Нижегородской области активное применение цитологического исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах стало внедряться с 1978 года на основании приказа МЗ СССР № 1253 от 30.12.1976 г. «О мерах по улучшению цитологической диагностики злокачественных новообразований». На сегодняшний день в целях ранней диагностики злокачественных новообразований шейки матки в централизованной цитологической лаборатории продолжается работа по обследованию женского населения, начиная с 18-летнего возраста.

Цель исследования: оценить эффективность цитологического исследования.

Задачи исследования:

1. Оценить информативность цитологического материала, полученного при скрининге рака шейки матки с приме-

нением традиционного инструмента, щеточки Cervex-brush, и комбинации цервикальной щетки Cytobrush и деревянного шпателя Эйра.

2. Анализ диагностических ошибок цитологического отделения.

3. Оценить риск развития РШМ в группе женщин при наличии положительного цитологического заключения о злокачественном поражении шейки матки и отрицательном результате гистологического исследования.

Материалы и методы

Материалом данного исследования явились собственные данные цитологических исследований по выявлению онкопатологии шейки матки в условиях централизованной цитологической лаборатории ГБУЗ НО НОКОД за период 2006–2015 гг.

При анализе эффективности цитологического скрининга использовалась база данных и архивный материал лаборатории, что позволило осуществлять быстрый поиск нужного бланка, сравнивать полученные результаты при повторном взятии материала и изучать патологический процесс в динамике.

Приводим результаты (таблица) обследования прикрепленного женского населения за период 2006–2015 гг. в условиях централизованной цитологической лаборатории ГБУЗ НО НОКОД, проводимого в системе медицинских учреждений Нижегородской области.

ТАБЛИЦА.

Результаты обследования здоровых женщин, полученные за 10 лет, проводимого в системе медицинских учреждений 45 районов Нижегородской области

Женщины, прошедшие обследование на онкопатологию шейки матки		Выявленная патология			
		CIN II	CIN III	Подозрение на рак	% выявляемости онкопатологии
2006	162571	47	47	21	0,06%
2007	158170	72	82	59	0,13%
2008	156857	147	114	30	0,19%
2009	168080	174	132	21	0,19%
2010	175080	196	129	33	0,20%
2011	170161	194	119	33	0,20%
2012	197330	226	127	27	0,19%
2013	198380	351	161	52	0,28%
2014	207887	197	119	47	0,18%
2015 год	197 760	142	76	23	0,12%

С 2006 по 2015 г. обследовано 1 792 276 женщин. В 1 098 073 случаях (61,2%) цитологические препараты признаны адекватными, в 603 195 (33,7%) – недостаточно адекватными, в 91 008 (5,1%) – неадекватными. Процент количества недостаточно адекватных препаратов по лечебным учреждениям колеблется от 9,4 до 48,2%, что обусловлено рядом организационных причин: несоблюдение условий при заборе материала на исследование, отсутствие специальных приспособлений (Cytobrush, Cervex-brush) для взятия материала. Существует тенденция к уменьшению количества неадекватных препаратов – до 1,8% в 2015 году.

Среди обследованных здоровых пациенток признаны здоровыми 1 475 042 женщины (82,31%); легкая дисплазия эпителия шейки матки (CIN I) была обнаружена в 3761 наблюдении (0,21%), умеренная дисплазия (CIN II) – в 1746 случаях (0,1%), тяжелая дисплазия (CIN III) – у 1106 женщин (0,06%), цитологически рак шейки матки был выявлен у 346 больных (0,02%). Неопухолевые (фоновые) заболевания шейки матки выявлены в 200 734 случаях (11,2%), они были представлены, главным образом, цервикальной эктопией, гиперкератозом многослойного плоского эпителия и хроническим цервицитом. Описательный ответ был дан в 109 541 наблюдении (6,1%).

При анализе полученных данных установлено:

1. Выявляемость CIN разной степени выраженности и РШМ ежегодно остается примерно на одном уровне.

2. Увеличение выявляемости предопухолевых и опухолевых поражений шейки матки отмечено при увеличении охвата скринингом женского населения.

3. Фоновые заболевания составляют достаточно высокий процент в скрининговых исследованиях.

Больным с цитологическим диагнозом CIN II–III и рака шейки матки производилась биопсия, однако результаты гистологического исследования были получены централизованной цитологической лабораторией (ЦЦЛ) в 49% наблюдений. При сравнении данных цитологического и гистологического исследований наибольшее количество совпадений диагнозов отмечалось при CIN III и РШМ.

За 10 лет в 18 верифицированных случаях цитологическому диагнозу CIN II соответствовал гистологический диагноз – cancer in situ; в 7 случаях цитологическому диагнозу «плоскоклеточный рак шейки матки» соответствовал гистологический диагноз – CIN II с микрофокусами CIN III.

При ретроспективном анализе основной причиной цитологической гиподиагностики было малое количество диагностического материала, гипердиагностики – гистологическая гиподиагностика, так как все случаи в течение последующих двух лет имели клинические проявления онкозаболевания.

Выводы

1. Цитологический скрининг в комплексе с другими направлениями профилактической работы продолжает оставаться приоритетным направлением противораковой борьбы и демонстрирует свою эффективность.

2. Качество цитологических исследований зависит:

- от полноценности забранного материала;
- от систематического анализа и оценки результатов цитологических исследований;
- от дальнейшего совершенствования системы повышения профессионального уровня специалистов-цитологов;
- от тесного взаимодействия между специалистами, участвующими в скрининге: гинекологами, цитологами, гистологами и онкологами, подкрепленного как организационными мерами, так и техническими средствами.



ЛИТЕРАТУРА

- Волошина Н.Н., Волошин Н.А. Скрининг и профилактика рака шейки матки. Запорожье. 2010. С. 81-113.
Voloshina N.N., Voloshin N.A. Skringing i profilaktika raka sheyki matki. Zaporozh'e. 2010. S. 81-113.
- Залуцкий И.В., Вишневецкая Е.Е., Курьян Л.М. Вопросы онкологии. 2006. Т. 52. № 1. С. 74 - 77.
Zaluckiy I.V., Vishnevskaya E.E., Kur'yan L.M. Voprosy onkologii. 2006. T. 52. № 1. S. 74 - 77.
- Новикова Е.Г., Каприн А.Д., Трушина О.И. Взгляд онкогинеколога на скрининг рака шейки матки. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 5. С. 39-43.
Novikova E.G., Kaprin A.D., Trushina O.I. vzglyad onkoginekologa na skringing raka sheyki matki. Rossiyskiy vestnik akushera-ginegologa. 2014. T. 14. № 5. S. 39-43.
- Полонская Н.Ю., Юрасова И.В., Егорова О.В. Профилактические осмотры и цитологический скрининг шейки матки. М.: Академия, 2008.
Polonskaya N.Yu., Yurasova I.V., Egorova O.V. Profilakticheskie osmotry i citologicheskiiy skringing sheyki matki. M.: Akademiya, 2008.
- Ковчур П.И., Бахидзе Е.В. Эффективность применяемой модели скрининга и ранней диагностики рака шейки матки в Карелии. Вопросы онкологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 298-305.
Kovchur P.I., Bakhidze E.V. Effektivnost' primenyaemoy modeli skringinga i ranney diagnostiki raka sheyki matki v Karelii. Voprosy onkologii. 2014. T. 60. № 3. S. 298-305.
- Хасанов Р.Ш. Рак шейки матки и цитологический скрининг в республике Татарстан. Российский онкологический журнал. 2002. № 1. С. 41-42.
Khasanov R.Sh. Rak sheyki matki i citologicheskiiy skringing v respublike Tatarstan. Rossiyskiy ongologicheskiiy zhurnal. 2002. № 1. S. 41-42.
- Anttila A., Nieminen P. Cervical cancer screening program ein Finland. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2209-2214.
- Arbyn M., Oyen H. Van. Cervical cancer screening in Belgium. Eur. J. Cancer. - 2000. Vol. 36. № 17. P. 2191-2197.
- Ballegooijen M., Hermens R. Cervical cancer screening in the Netherlands. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2244-2246.
- Diane Solomon, Nancy Breen, Timothy McNeel. Cervical cancer screening rates in the United States and the potential impact of implementation of screening guidelines. CA: Cancer J. Clin. 2007. Vol. 57. № 2. P. 105-111.
- Dillner J. Cervical cancer screening in Sweden. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2255-2259.
- Levi F. Cervical cancer mortality in young women in Europe: Patterns and trends. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2266-2271.
- Riza E. Cervical cancer screening in Greece. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2277-2282.
- Real O. Cervical cancer screening in the central region of Portugal. Eur. J. Cancer. 2000. Vol. 36. № 17. P. 2247-2249.

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ У ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

Е.Б. Шахов¹, Н.В. Канишева², А.М. Ермолаева²,
Д.Н. Парунов², Е.М. Захарова², О.И. Павлова²,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»

Шахов Евгений Борисович – e-mail: es-ngma@yandex.ru

Введение. Женщины с местно-распространенным раком шейки матки (РШМ) зачастую получают паллиативный вариант лечения с применением селективной химиоэмболизации маточных артерий (ХЭМА). **Материал и методы.** В ГБУЗ НО «Нижегородский областной онкологический диспансер» обследованы 10 больных с местно-распространенным РШМ. Группу 1 составили 6 (60%) пациенток с первично выполненной ХЭМА. Группу 2 – 4 (40%) больных, у которых ХЭМА выполнялась после сеансов лучевой терапии (ЛТ) и системной химиотерапии (СХТ). Всем пациенткам выполнялась магнитно-резонансная томография для оценки эффективности лечения. **Результаты.** Через три месяца в группе 1 у всех пациенток после первичной ХЭМА, дополненной курсом ЛТ и СХТ, наблюдался достоверный регресс опухоли. В это же время в группе 2 мы не наблюдали достоверного уменьшения размеров новообразования. **Выводы.** При проведении паллиативного лечения местно-распространенного РШМ целесообразно выполнять ХЭМА. ХЭМА наиболее эффективна в качестве первого этапа лечения с последующим проведением курсов ЛТ и СХТ.

Ключевые слова: рак шейки матки, химиоэмболизация, паллиативное лечение, регресс опухоли.

Introduction. Women with locally advanced cervical cancer often treated with palliative uterine artery chemoembolization. **Material and methods.** Ten women with locally advanced cervical cancer has been investigated. The Group 1 has been consisted of 6 (60%) patients with primary uterine artery chemoembolization. In the Group 2 were 4 (40%) women in whom the endovascular procedure was performed after courses of chemoradiotherapy. Tumor size changes were evaluated using the magnetic resonance imaging. **Results.** After 3 months in the Group 1 patients a significant regression of the tumor size was observed. In the Group 2 there were no a significant regression of the tumor size. **Выводы.** Palliative uterine artery chemoembolization may be used in patients with locally advanced cervical cancer. Primary uterine artery chemoembolization is more effective, than endovascular procedure after courses of chemoradiotherapy.

Key words: cervical cancer, chemoembolization, palliative treatment, regression of the tumor.

Введение

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований женских половых органов. Причем современная статистика показывает неуклонный рост числа заболевших местно-распространенным РШМ среди женщин молодого возраста [1, 2]. Необходимо помнить о том, что лечение такого грозного вида онкопатологии по радикальной программе зачастую ограничено возможностями классического хирургического лечения, а также лучевой и системной химиотерапии при больших объемах опухоли, её прорастании в соседние органы, наличии угрожающих жизни состояний [3].

С внедрением в широкую клиническую практику методики селективной эндоваскулярной доставки химиопрепарата к патологическим тканям у пациентов с местно-распространенными злокачественными новообразованиями шейки матки стало возможным добиваться стойкого регресса опухоли, позволяющего в дальнейшем увеличить эффективность лучевого и системного химиотерапевтического воздействия [4].

Эндоваскулярные вмешательства могут осуществляться как на начальном, так и на завершающем этапе лечения – после ранее проведенных курсов химиотерапии и лучевой терапии.

Цель исследования: оценить эффективность селективной химиоэмболизации маточных артерий, осуществляемой на начальном и завершающем этапах нерадикального лечения пациенток с местно-распространенным раком шейки матки.

Материал и методы

В период с июня по сентябрь 2015 года в ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» были госпитализированы 10 больных с местно-распространенным раком шейки матки. Средний возраст пациенток составил $46,8 \pm 8,5$ года. Стадия заболевания у всех анализируемых нами больных была оценена по международной классификации TNM как T₃N₀M₀. При госпитализации клиническая картина пациенток была представлена болями внизу живота, однократными обильными или мажущими кровянистыми выделениями из половых путей, не связанными с менструальным циклом.

Всем женщинам с РШМ было проведено полное клинико-инструментальное исследование.

При влагалищном исследовании: смешанная форма рака шейки матки выявлялась у 8(80%) пациенток, экзофитная – у 1 (10%) больной. В одном случае диагностировалась эндофитная форма опухоли.

При гистологическом исследовании: аденокарцинома выявлялась у 3 (30%) пациенток с РШМ, плоскоклеточный рак – у 7 (70%) больных.

Акцент был сделан на детальное изучение и анализ результатов предоперационного и раннего послеоперационного магнитно-резонансного томографического (МРТ) исследования. МРТ выполнялась на высокопольном томографе Optima 450 W (General Electric, США) с использованием стандартных протоколов импульсных последовательностей (Sag T1 FSE, Sag T2 FSE, Cor STIR с жироводавлением, Ax DWI Multiphase, Sag T1 FSE+C, Ax LAVA Multiphase, Ax T2 FRFSE) до, спустя 1 и 3 месяца после рентгенохирургического вмешательства. Для более четкой визуализации новообразования МРТ-исследования выполнялись с контрастным усилением. Для дифференцировки новообразования осуществляли внутривенное введение 15 мл контрастного вещества «Омнискан». Анализировались сагиттальный (СР), вертикальный (ВР) и поперечный размеры (ПР) новообразования шейки матки, полученные в процессе МРТ. В ходе магнитно-резонансной томографии оценивалась степень раковой инфильтрации параметральной клетчатки, а также выраженность распространения опухоли на соседние органы (мочевой пузырь, прямая кишка) и своды влагалища. Изучалось состояние регионарных лимфатических узлов.

В наше исследование были включены только те пациентки с местно-распространенным РШМ, хирургическое лечение которых не было возможным в виду распространенности процесса.

Все обследованные нами больные были условно разделены на две группы. Группу 1 составили 6 (60%) пациенток, которым первично выполнялась химиоэмболизация маточных артерий (ХЭМА) с последующей лучевой терапией (ЛТ), а во вторую очередь (через 1,5–2 месяца после интервенции) осуществлялась системная химиотерапия (СХТ). Группу 2 составили 4 (40%) женщины, у которых ХЭМА выполнялась вторично через 1,5–2 месяца после проведения сеансов ЛТ и СХТ.

Эндоваскулярный этап вмешательства проводился на мобильной цифровой С-образной дуге Fluorostar 7900 (General Electric, США). Селективная ХЭМА осуществлялась последовательно. Вначале проводилась химиоинфузия препарата гемцитабин по 500 мг в левую и правую маточную артерии в течение 60 минут, а затем выполнялась нетотальная окклюзия левой и правой маточных артерий эмболизационным материалом PVA от 300 до 1180 микрон или кровоостанавливающей гемостатической губкой.

Сеансы лучевой терапии проводились пациентам 5 раз в неделю на линейном ускорителе электронов Phillips 6 МэВ (Германия). Разовая очаговая доза (РОД) составляет 2 Гр. Суммарная очаговая доза (СОД) – 40 Гр.

Системная химиотерапия выполнялась с использованием препаратов доцетаксел (75 мг/м²), паклитаксел (175 мг/м²) и карбоплатин AUC 5-6.

Статистическая обработка данных была выполнена с помощью лицензированной программы STATISTICA 13. Результаты были представлены в виде $M \pm sd$, где M – среднее значение, sd – среднее квадратичное отклонение. Для оценки результатов использовался непараметрический статистический анализ полученных данных при помощи парного критерия Вилкоксона для сравнения двух зависимых переменных. Статистически достоверными считались значения $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования

В группе 1 у пяти обследованных нами пациентов в первые три месяца после первичной ХЭМА, дополненной курсом ЛТ и СХТ по данным магнитно-резонансной томографии, наблюдали достоверное уменьшение размеров опухоли (рис. 1). Наиболее заметная динамика прослеживалась в отношении сагиттального и поперечного размеров опухоли (СР исходно $5,6 \pm 2,1$ мм; СР через три месяца $3,0 \pm 1,1$ мм; $p = 0,043$; ПР исходно $5,2 \pm 1,3$ мм; ПР через три месяца $2,7 \pm 2,0$; $p = 0,043$).

Чрезвычайно важным для нас явился тот факт, что у одной пациентки спустя три месяца после проведенных ранее ХЭМА, ЛТ и СХТ наблюдали полный ответ на химиотерапию и ЛТ в виде МРТ-критериев исчезновения новообразования шейки матки (рис. 2).

В группе 2 у всех обследованных нами пациентов, перенесших ХЭМА после проведения сеансов ЛТ и СХТ, не наблюдали достоверного уменьшения размеров опухоли в ранние послеоперационные сроки (рис. 3).

В одном случае было выявлено увеличение СР и ВР опухоли спустя три месяца после вторичной ХЭМА (СР до операции 9,0 мм; ВР через три месяца 4,5 мм; $p = 0,285$; СР до операции 9,4 мм; ВР через три месяца 5,1 мм; $p = 0,285$).

Летальных исходов и осложнений в процессе проведения ХЭМА, а также этапов ЛТ и СХТ у наших пациенток не было.

Обсуждение

В настоящее время эндоваскулярная химиоэмболизация маточных артерий получила широкое распространение в лечении новообразований шейки матки. Инфузия химически активного вещества, сопровождающаяся последующей эмболизацией артериального сосуда, питающего пораженный злокачественной опухолью орган, приводит к некрозу опухоли и замедлению ее роста [6–10].

В нашем исследовании в группе 1 мы получили достоверный, подтвержденный МРТ-исследованием частичный ответ на химиотерапию у 5 (83 %) больных и полный ответ – у одного пациента. В группе 2 у 3 (75%) больных отмечалась недостоверная регрессия опухоли. В одном случае наблюдалось прогрессирование опухолевого роста.

Положительная динамика, наблюдаемая в группе 1, может быть объяснена тем, что наиболее выраженный регресс опухоли выявляется именно при первичном выполнении ХЭМА, дополненной в последующем курсами ЛТ и СХТ. Регионарная неоадьювантная химиотерапия оказывает более мощное, по сравнению с системным введением цитостатических препаратов, разрушающее воздействие на раковые клетки [1].

Очевидно, что ХЭМА, выполняемая пациенткам с РШМ после проведения сеансов ЛТ и СХТ, имела менее значимый эффект в связи с активацией защитных механизмов

опухоли, способствующих снижению эффективности регионарной химиотерапии и уменьшению порога чувствительности раковых клеток к ишемии [3].

Выводы

У пациенток с местно-распространенным раком шейки матки в случае невозможности осуществления лечения по радикальной программе целесообразно выполнять эндоваскулярную селективную химиоэмболизацию маточных артерий.

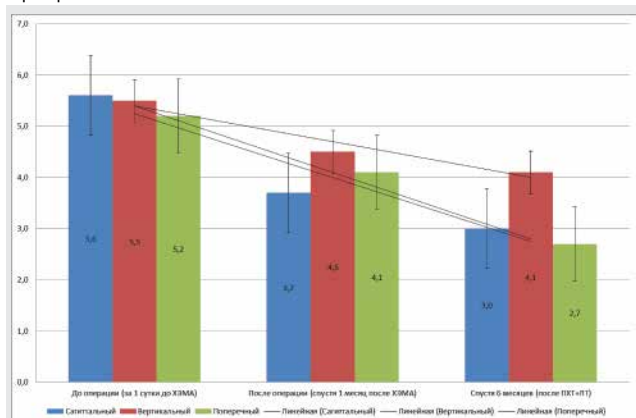


РИС. 1.
Динамика МРТ-размеров опухоли в группе 1.

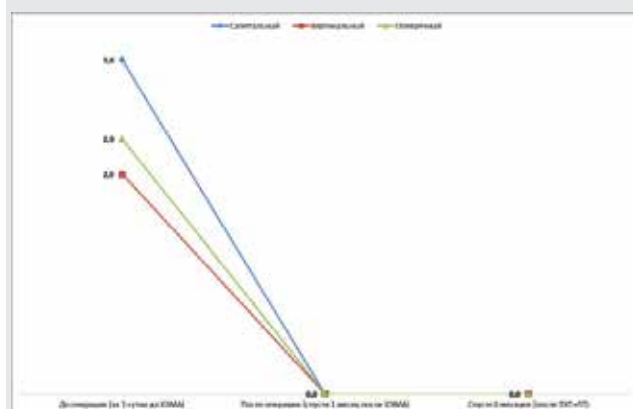


РИС. 2.
МРТ-критерии исчезновения образования шейки матки.

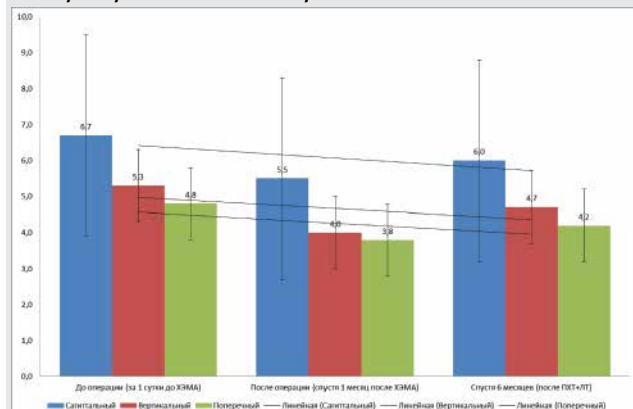


РИС. 3.
Динамика МРТ-размеров опухоли в группе 2.

Химиоэмболизация маточных артерий является безопасным комплексным методом лечения пациенток с местно-распространенным раком шейки матки.

Эндоваскулярную химиоэмболизацию маточных артерий целесообразно осуществлять в качестве первого этапа лечения с последующим проведением курсов лучевой терапии и системной химиотерапии.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Налгиева Ф.Х., Шаназаров Н.А. Проблема лечения осложненного рака шейки матки на современном этапе. Фундаментальные исследования. 2011. № 11 (1). С. 221-226.
Nalgieva F.Kh., Shanazarov N.A. Problema lecheniya oslozhnennogo raka sheyki matki na sovremennom etape. Fundamental'nyie issledovaniya. 2011. № 11 (1). S. 221-226.
2. Таразов П.Г. Методы регионарной химиотерапии опухолей различных локализаций. Практическая онкология. 2015. Т. 16. № 4. С. 131-139.
Tarazov P.G. Metody regionarnoy khimioterapii opukholey razlichnykh lokalizatsiy. Prakticheskaya onkologiya. 2015. T. 16. № 4. S. 131-139.
3. Косенко И.А., Матылевич О.П., Дударев В.С. и др. Эффективность комплексного лечения местно-распространенного рака шейки матки с использованием химиоэмболизации маточных артерий. Онкология. 2012. № 1. С. 15-19.
Kosenko I.A., Matylevich O.P., Dudarev V.S. i dr. Effektivnost' kompleksnogo lecheniya mestno-rasprostrannogo raka sheyki matki s ispol'zovaniem khimioembolizatsii matochnykh arteriy. Onkologiya. 2012. № 1. S. 15-19.
4. Долгушин Б.И. Интервенционная радиология в онкологии: история развития и современное состояние проблемы. Практическая онкология. 2015. Т. 16. № 4. С. 119-130.
Dolgushin B.I. Intervencionnaya radiologiya v onkologii: istoriya razvitiya i sovremennoe sostoyanie problemy. Prakticheskaya onkologiya. 2015. T. 16. № 4. S. 119-130.
5. Петров В.И., Недогода С.В. Медицина, основанная на доказательствах: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 144.
Petrov V.I., Nedogoda S.V. Medicina, osnovannaya na dokazatel'stvakh: uchebnoe posobie. M.: GEOTAR-Media, 2009. S. 144.
6. Bode M.K., Tikkakoski T., Johansson J. Lymphoma of the cervix. Imaging and transcatheter arterial embolization. Acta Radiologica. 2002. Vol. 43. P. 431-432.
7. Таразов П.Г., Суворова Ю.В., Некласова Н.Ю. Артериальная эмболизация при злокачественных опухолях матки, осложненных кровотечением. Акушерство и гинекология. 1996. № 3. С. 39-42.
Tarazov P.G., Suvorova Yu.V., Neklasova N.Yu. Arterial'naya embolizatsiya pri zlokachestvennykh opukholyakh matki, oslozhnennykh krvotocheniem. Akusherstvo i ginekologiya. 1996. № 3. S. 39-42.
8. Суворова Ю.В., Таразов П.Г., Жаринов Г.М. Артериальная эмболизация при хроническом кровотечении у больных раком матки. Вопросы онкологии. 1996. Т. 42. № 4. С. 59-61.
Suvorova Yu.V., Tarazov P.G., Zharinov G.M. Arterial'naya embolizatsiya pri khronicheskom krvotochenii u bolnykh rakom matki. Voprosy onkologii. 1996. T. 42. № 4. S. 59-61.
9. Столярова И.В., Винокуров В.Л. Современные возможности химиолучевой терапии в лечении распространенного рака матки // VII Российский онкологический конгресс 25-27 ноября 2003 г: мат-лы конгр. Москва, 2003. 198 с.
Stolyarova I.V., Vinokurov V.L. Sovremennye vozmozhnosti khimioluchevoy terapii v lechenii rasprostrannogo raka matki // VII Rossiyskiy onkologicheskiy kongress 25-27 noyabrya 2003 g: mat-ly kongr. Moskva, 2003. 198 s.
10. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки. Практическая онкология. 2002. № 3. С. 25-29.
Ermakova N.A. Rol' khimioterapii na razlichnykh etapakh lecheniya raka sheyki matki. Prakticheskaya onkologiya. 2002. № 3. S. 25-29.

УДК: 618.19-006.6-06:[612.017]-06:616-008]-07(045)

СОСТОЯНИЕ ГОМЕОСТАЗА И ИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Э. Федоров¹, И.Н. Павлова², М.Ю. Чебуркаева³,¹ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»,²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II»,³МУЗ «Городская поликлиника № 3», г. Саратов*Федоров Владимир Эдуардович – e-mail: v.e.fedorov@yandex.ru*

В данной работе исследована взаимосвязь состояния иммунной системы с характером течения рака молочной железы (РМЖ). На уровне системного функционирования выявлены различия в состоянии иммунной системы у больных со II B (с отсутствием метастазов) и III A (появление метастазов) стадиями РМЖ. Различия отмечены при постановке диагноза, до и после оперативного лечения. Оценка состояния иммунной системы до и после проведенного лечения может быть использована в качестве дополнительного критерия прогноза РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, иммунная система, метастазирование.

We have studied the relationship of the immune system with the character of the flow of breast cancer (breast cancer). At the level of functioning of the system revealed differences in the immune system in patients with II B and III A stages of breast cancer. Differences observed at all time points: at diagnosis, before and after surgery. Evaluation of the immune system before and after treatment can be used as an additional criterion prognosis of breast cancer.

Key words: breast cancer, immune system, metastasis.

Большинство авторов считают, что неопластические клетки всегда оказывают угнетающее действие на иммунную систему больных, обуславливая ее прогрессирующую депрессию [1–9].

По мнению ряда авторов [10–13] развитие злокачественного новообразования приводит к нарушению функций лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов. При этом количество лимфоцитов в крови коррелирует с уровнем иммунодепрессии, которая, в свою очередь, соответствует степени распространенности злокачественного процесса.

В литературе имеются многочисленные работы [14–19], посвященные изучению иммунологического статуса рака молочной железы (РМЖ). Н. Glinska et al. [20] еще в 1985 году сообщали, что уровень лимфоцитов в крови влияет на его прогнозирование больше, чем возраст и состояние менструальной функции больных. По мнению этих исследователей, появление лимфопении после мастэктомии ниже $1,5 \cdot 10^9$ г/л является одним из самых важных признаков раннего рецидива.

Для клиницистов оценка уровня иммунодепрессии особенно важна не только поэтому, но и для прогнозирования послеоперационных осложнений, выработки эффективных способов их профилактики и лечения.

Следует отметить, что категория женщин, страдающих данными новообразованиями, изначально имеет скудную, стертую клиническую картину и создается впечатление, что состояние гемограммы, биохимических тестов и иммунный статус начинают явно изменяться только в самых запущенных случаях. Так ли это?

Когда и в какой период болезни начинаются подобные изменения – этот вопрос остается наиболее интересным и наименее изученным.

В связи с этим в клинике факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета решено разобраться в данном вопросе, определить начало иммунодепрессии у женщин, страдающих РМЖ. Поэтому целью исследования стало изучение иммунных реакций при различных стадиях данных неоплазий.

Цель исследования:

1. Изучение гемограмм, биохимических тестов и показателей клеточного иммунитета при РМЖ в динамике.
2. Анализ иммунограмм при различных стадиях РМЖ.
3. Сравнительная характеристика полученных данных с показателями группы сравнения.

Материал и методы

В клинику факультетской хирургии и онкологии Саратовского государственного медицинского университета, находящуюся на базе онкологического отделения Дорожной клинической больницы г. Саратова, в 2013 году поступили 264 пациентки с диагнозом РМЖ.

Помимо физикального осмотра, при поступлении у данных больных применяли разнообразные методы диагностики: выполняли маммографию, ультразвуковое исследование молочных желез, тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием пунктатов из опухоли и увеличенных лимфатических узлов.

Для уточнения степени тяжести больных, стадии заболевания, для оценки его запущенности использовали также рентгенографию легких, ультразвуковое исследование печени и зон возможного регионарного распространения процесса, компьютерную томографию, ядерно-магнитный резонанс, сцинтиграфию скелета, ЭКГ. Однако главным и, в большинстве, единственным

клиническим симптомом являлось наличие опухолевидного образования в молочной железе.

По классификации TNM РМЖ без метастазов наблюдается у женщин до IIB стадии ($n=68$), а начиная с IIIA стадии ($n=44$) уже предполагается метастазирование. Биохимические и гематологические показатели крови в данной ситуации позволяют сразу же определить сопоставимость сравниваемых групп: сходства и различия, а также выявить даже слабо выраженные, клинически негативные нарушения обмена веществ в группах.

Общий анализ крови ($n=264$) является обязательным при госпитализации. В клинике его определяли на автоматическом анализаторе Mindray BC-3200 у 112 (42,4%) пациенток, поскольку именно эти женщины составляли обследуемые группы РМЖ IIB и IIIA стадий.

Аналогично у 112 (42,4%) женщин проанализированы результаты биохимических исследований. Для этого использовался многоканальный фотометр Clima-15. Особое внимание уделяли следующим тестам: уровню в крови протеинов (биуретовый метод, норма 65–85 г/л), общему билирубину (метод Ендрассика-Грофа, норма 8,5–20,5 мкмоль/л), АлАТ, АсАТ (УФ-кинетический метод, норма 40 Е/л), креатинину, мочеvine (фотометрический метод, норма 2,5–8,3 ммоль/л и 44–97 мкмоль/л соответственно), глюкозе (глюкозооксидазный метод, норма 3,5–5,5 ммоль/л), общему холестерину (ферментативно-колориметрический метод – CHOD-PAP, норма <5,0 ммоль/л), потому что именно они наилучшим способом характеризовали общий статус больных, тяжесть их состояния, а также степень анестезиологического риска.

У этих же 112 женщин перед операцией исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета. Поскольку у 68 лиц была IIB стадия заболевания, а у 44 женщин – IIIA, образовались две сравнительные группы: до и после начала метастазирования.

Общая характеристика этих групп была схожей. У 99 (88,4%) женщин был репродуктивный возраст до 45 лет. У 13 (11,6%) – менопаузальный и постменопаузальный (возраст – старше 55 лет).

Третью группу сравнения составили 40 больных с доброкачественными опухолями молочных желез: фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) и фиброаденомами (ФА). По возрасту, который в среднем составил $56 \pm 1,2$ года, она была сопоставима с основными.

Сопутствующая патология во всех трех группах была представлена чаще всего гинекологическими заболеваниями у женщин репродуктивного периода как в основных, так и в группе сравнения. У остальных больных чаще всего встречались гипертоническая болезнь, ИБС. Другие заболевания встречались редко, менее чем у 2%. Данные показатели в сравниваемых группах были сопоставимы.

Все больные прооперированы, послеоперационный период протекал без осложнений.

Иммунологическое обследование как в основной, так и в группе сравнения производилось до химиолучевой терапии и хирургического вмешательства. Оно включало в себя: а) определение субпопуляционного состава лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD20^+$ -клетки) периферической крови методом прямой иммунофлюоресцен-

ции с помощью моноклональных антител на проточном цитофлюориметре (единицы измерения – %); б) определение Ig A, G, M с помощью набора реагентов «Иммуноскрин – G, M, A – ИФА-БЕСТ» методом ИФА (единицы измерения – мг/л); в) ИРИ рассчитывался как отношение $CD4^+$ к $CD8^+$ -клеткам.

Результаты исследования

При сравнении обследуемых групп при РМЖ отмечалось незначительное снижение уровня в крови лейкоцитов до $5,6 \pm 0,4$ и лимфоцитов до $1,32 \pm 0,1$ у больных с метастатической стадией по сравнению с контрольной (таблица 1).

Уровень эритроцитов в крови также имел тенденцию к снижению до $3,85 \pm 0,48$ (в группе сравнения – $4,25 \pm 0,24$), а уровень гемоглобина был снижен приблизительно одинаково в обеих онкологических группах – $118,5 \pm 1,2$ г/л и $118,8 \pm 3$ г/л (группа сравнения – $4,25 \pm 0,24$ г/л и 128 ± 9 г/л соответственно).

Уровень в крови тромбоцитов составил $212,8 \pm 14,4$ и $206 \pm 12,1 \cdot 10^9$ /л соответственно, что ниже, чем в группе сравнения ($246 \pm 12,3 \cdot 10^9$ /л).

То, что подавляющее большинство полученных данных гомограммы находились в пределах нормального референтного интервала и были статистически недостоверны, говорит о не очень существенных различиях в трех сравниваемых группах.

Получается, что только один критерий – уровень тромбоцитов – можно использовать для прогноза течения неопластического процесса, потому что при IIIA стадии РМЖ данный показатель получился статистически достоверным. Он же может свидетельствовать о расстройствах еще и в свертывающей системе. Это делает его особенно важным для прогнозирования как общих, так и местных послеоперационных осложнений.

В таблице 2 представлены результаты биохимических исследований у больных обеих сравниваемых групп.

Как следует из таблицы 2, уровень общего белка снижался с $77 \pm 5,2$ г/л в группе сравнения до $57 \pm 2,5$ г/л при IIB стадии РМЖ и до $62 \pm 5,9$ при IIIA стадии РМЖ.

Уровень билирубина повышался с $16 \pm 5,3$ мкмоль/л в группе сравнения до $24,5 \pm 2,5$ мкмоль/л при IIB и до $35,6 \pm 2,3$ мкмоль/л при IIIA РМЖ.

Креатинин в крови увеличивался: у женщин с доброкачественными опухолями он составлял 56 ± 12 мкмоль/л, при стадии IIB – 75 ± 20 мкмоль/л, а при стадии IIIA РМЖ – 83 ± 16 мкмоль/л.

С увеличением стадии заболевания активность трансаминаз также увеличивалась: АлАТ – с 51 ± 12 до 65 ± 15 ед/л, АсАТ – с 52 ± 10 до 68 ± 14 ед/л по сравнению с их уровнем при доброкачественных процессах в молочной железе: АлАТ – 24 ± 6 ед/л и АсАТ – 28 ± 4 ед/л соответственно.

Уровень глюкозы, хотя и колебался в пределах нормы, увеличивался: у женщин с доброкачественными опухолями он составил $3,6 \pm 0,5$ ммоль/л, при стадии IIB – $4,1 \pm 0,7$ ммоль/л, а при стадии IIIA – $4,9 \pm 0,4$ ммоль/л.

Холестерин в крови повышался с $3,1 \pm 0,1$ ммоль/л в группе сравнения до $3,9 \pm 0,2$ ммоль/л при IIB и IIIA стадиях РМЖ, хотя данные показатели также, как и глюкоза, укладываются в нормальные пределы.

ТАБЛИЦА 1.
Гематологические показатели в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Показатели (уровень в крови*)	Группа сравнения, n=40	Основная группа (стадии РМЖ)	
		IIВ, n=68	IIIA, n=44
Лейкоциты	6,64±0,9	5,8±0,9	5,6±0,4
Лимфоциты	2,05±0,5	1,39±0,4	1,32±0,1
Тромбоциты	246±12,3	212,8±14,3	206±12,1**
Эритроциты	4,25±0,24	3,14±0,24	3,85±0,48
Гемоглобин	128±9	118,5±1,2	118,8±3

Примечание: * – единицы измерения общепринятые.

** – статистически достоверные отличия от больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2.
Биохимические показатели в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Показатели (Уровень в крови)	Обследуемые группы		
	сравнения	основная	
		РМЖ	РМЖ
	ФКМ и ФА, n=40	IIВ стадия, n=68	IIIA стадия, n=44
Общий белок (г/л)	77±5,2	57±2,5*	62±5,9*
Билирубин(мкмоль/л)	16±5,3	24,5±2,5*	35,6±2,3*
Креатинин(мкмоль/л)	56±12	75±20	83±16
АлАТ (ед/л)	24±6	51±12*	65±15*
АсАТ(ед/л)	28±4	52±10*	68±14*
Глюкоза (ммоль/л)	3,6±0,5	4,1±0,7	4,9±0,4
Холестерин (ммоль/л)	3,1±0,1	3,9±0,2	3,9±0,4

Примечание: * – статистически достоверные отличия от больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 3.
Показатели клеточного иммунитета ($M \pm m$)

Показатели (единицы измерения, %)	Группа сравнения ФКМ и ФА, n=40	Основная группа	
		РМЖ	РМЖ
		IIВ стадия, n=68	IIIA стадия, n=44
CD3 ⁺ -клетки	72±2,1	65±1	52±2,01*
CD4 ⁺ -клетки	38±2,2	32±4,6	24,4±1,6*
CD8 ⁺ -клетки	22±1,9	24±1,2	28±2,02
ИРИ (CD4 ⁺ /CD8 ⁺)	1,72±0,1	1,33±0,1	0,87±0,07*
CD25 ⁺ -клетки	3,45±0,4	5,0±0,3*	5,5±0,8*

Примечание: * – статистически достоверные отличия от больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 4.
Показатели гуморального иммунитета ($M \pm m$)

Показатели (единицы измерения, мг/л)	Обследуемые группы		
	сравнения	основная	
		РМЖ IIВ, n=68	РМЖ IIIA, n=44
	ФКМ и ФА, n=40		
CD20 ⁺ -клетки	19,1±0,1	17±0,1	16±0,1*
Ig A	3,4±2,01	3,0±1,6	2,7±1,3
Ig G	14,8±5,1	14,3±4,3	13,2±4,1
Ig M	1,1±0,1	1,1±0,3	1±0,1

Примечание: * – статистически достоверные отличия от больных с доброкачественными заболеваниями молочной железы ($p < 0,05$).

Практически все показатели, полученные при обследовании больных IIВ и IIIA стадий, статистически достоверны, поэтому полученные результаты вполне могут быть использованы для дальнейших обоснований и выводов. Это позволяет обратить на них внимание при прогнозировании не только течения онкологического процесса, но также общих послеоперационных осложнений и при оценке степени риска самой операции.

В иммунограммах пациенток исследуемых групп (таблица 3) исходные показатели всех звеньев иммунитета были изменены по сравнению с таковыми у женщин с доброкачественными заболеваниями молочной железы: уровень CD3⁺-клеток, CD4⁺-клеток был достоверно снижен при IIIA стадии РМЖ, а уровень в крови CD8⁺-клеток и CD25⁺-клеток, наоборот, повышался с 24±1,2 до 28±2,02 и с 5,0±0,3 до 5,5±0,8. Показатель ИРИ у больных метастатической стадией снижался в 2 раза – до 0,87±0,07, тогда, как в группе сравнения составлял 1,72±0,1, а у больных IIВ стадией – 1,33±0,1. Все это указывает не только антиопухолевую депрессию, но и на снижение противомикробной защиты, что также следует учитывать в послеоперационном периоде при оценке процесса заживления ран.

Со стороны гуморального иммунитета у пациенток данных группы также отмечаются изменения (таблица 4): снижение CD20⁺-клеток до 16±0,1 и иммуноглобулинов А до 2,7±1,3, G – до 13,2±4,1, М – до 1±0,1 по сравнению с контролем.

В результате обобщения всех полученных данных установлено, что у больных РМЖ со IIВ и IIIA стадиями достоверное снижение числа тромбоцитов в периферической крови при повышении уровня билирубина и трансаминаз в крови может быть использовано как в оценке степени тяжести онкологического процесса, так и в прогнозировании послеоперационных осложнений после мастэктомии.

Особенности иммунных реакций при РМЖ состоят в том, что у женщин при данных стадиях снижен уровень CD3⁺- и CD4⁺-, CD20⁺-клеток, повышен уровень CD25⁺-клеток, а также понижен индекс ИРИ (иммунореактивный индекс). Уровень в крови иммуноглобулинов и CD20⁺-клеток также постепенно снижается по сравнению с доброкачественными заболеваниями. Это опять же можно использовать при оценке тяжести неопластического процесса и в диагностике послеоперационных осложнений в организме женщины, поскольку отклонения данных показателей от нормы наиболее выражены у больных с метастатической третьей стадией заболевания.

Выводы

1. Колебания внутренней среды и иммунные реакции при РМЖ имеют сложный, но последовательный характер, а проявляются как снижением, так и увеличением показателей гомеостаза и иммунитета.

2. На ранних стадиях РМЖ при локальном онкологическом процессе изменения гемограммы, биохимического статуса, а также иммунологическая депрессия носят скрытый характер, не имеющих клинических эквивалентов.

3. Клинические проявления метастазирования сопровождаются более выраженной прогрессирующей гомеостатической реакцией, что соответствует началу иммунодепрессии при РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимфходжаева Л.Т., Зирияходжаев А.Д. Особенности клеточных, гуморальных и активационных маркеров иммунной системы, а также биофизических параметров поверхностных мембран лимфоцитов периферической крови у больных раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 1. С. 17-23.
Alimfkhodzhaeva L.T., Zikiryakhodzhaev A.D. Osobennosti kletochnykh, gumoral'nykh i aktivatsionnykh markerov immunnoy sistemy, a takzhe biofizicheskikh parametrov poverkhnostnykh membran limfocitov perifericheskoy krovi u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy. Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2010. № 1. S. 17-23.
2. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Иммунология злокачественного роста: монография. Киев: Наукова думка, 2005. С. 15-25.
Berezhnaya N.M., Chekhun V.F. Immunologiya zlokachestvennogo rosta: monografiya. Kiev: Naukova dumka, 2005. S. 15-25.
3. Земсков А.М., Земсков В.М., Ворновский В.А. Типовые реакции иммунной системы при патологических процессах. Физиология человека. 2001. Т. 27. № 1. С. 113-121.
Zemskov A.M., Zemskov V.M., Vornovskiy V.A. Tipovye reakcii immunnoy sistemy pri patologicheskikh processakh. Fiziologiya cheloveka. 2001. T. 27. № 1. S. 113-121.
4. Златник Е.Ю., Загора Г.А., Капуза Е.А. и др. Применение реаферона в комплексном лечении больных генерализованным раком молочной железы. Паллиативная медицина и реабилитация. 2002. № 2. С. 83.
Zlatnik E.Yu., Zakora G.A., Kapuza E.A. i dr. Primenenie reaferona v kompleksnom lechenii bol'nykh generalizovannym rakom molochnoy zhelezy. Palliativnaya medicina i reabilitatsiya. 2002. № 2. S. 83.
5. Севастьянова Н.В., Исаева Т.М., Уразова Л.Н. Особенности иммунологических и вирусологических показателей у онкологических больных. Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 4. С. 446-448.
Sevast'yanova N.V., Isaeva T.M., Urazova L.N. Osobennosti immunologicheskikh i virusologicheskikh pokazateley u onkologicheskikh bol'nykh. Voprosy onkologii. 2001. T. 47. № 4. S. 446-448.
6. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Принципы применения иммуномодуляторов при заболеваниях, связанных с нарушением иммунной системы. Успехи клинической иммунологии и аллергологии. М. 2000. Т. 1. С. 22-37.
Khaitov R.M., Pinegin B.V. Principy primeneniya immunomodulyatorov pri zabolevaniyakh, svyazannykh s narusheniem immunnoy sistemy. Uspekhi klinicheskoy immunologii i allergologii. M. 2000. T. 1. S. 22-37.
7. Masood S. Prognostic factors in breast cancer: Use of cytologic preparation. Diagn. Cytopathol. 1995. Vol. 5. P. 388-395.
8. Pierga J. Y. Clinical significance of immunocytochemical detection of tumour cells using digital microscopy in peripheral blood and bone marrow of breast cancer patients. Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. P. 1392-1400.
9. Zenone T., Souillet G. Cancer and primary humoral immunodeficiency. Bull. Cancer. 1997. Vol. 84. P. 813-821.
10. Гадецкая Н.А., Гривцова Л.Ю., Кадагидзе З.Г. Субпопуляции В-лимфоцитов у больных раком молочной железы: Лес-специфические В-клетки. Маммология. 2006. № 2. С. 63-67.
Gadeckaya N.A., Grivcova L.Yu., Kadagidze Z.G. Subpopulyacii V-limfocitov u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy: Lec-spezificheskie V-kletki. Mammologiya. 2006. № 2. S. 63-67.
11. Кадагидзе З.Г., Заботина Т.Н., Короткова О.В. Особенности иммунологического статуса у онкологических больных. Медицинская иммунология. 2002. Т. 4. № 2. С. 296.
Kadagidze Z.G., Zabolina T.N., Korotkova O.V. Osobennosti immunologicheskogo statusa u onkologicheskikh bol'nykh. Medicinskaya immunologiya. 2002. T. 4. № 2. S. 296.
12. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий. Клиническая лабораторная диагностика. 1999. № 6. С. 25-31.
Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Kozlov I.G. CD-markery v praktike kliniko-diagnosticheskikh laboratoriy. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1999. № 6. S. 25-31.
13. Чернецова А.Ф., Зотов П.Б., Наумов М.М. Показатели иммунной системы больных распространенным раком молочной железы // Мат-лы VIII Росс. онкол. конгр. Москва, 2004. С. 204.
Chernecova A.F., Zotov P.B., Naumov M.M. Pokazateli immunnoy sistemy bol'nykh rasprostranennym rakom molochnoy zhelezy // Mat-ly VIII Ross. onkol. kongr. Moskva, 2004. S. 204.
14. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Кологривова Е.Н. Особенности иммунного статуса больных раком молочной железы с клиническими проявлениями иммунной недостаточности. Российский аллергологический журнал. 2008. Прил. № 1. С. 149-150.
Kukharev Ya.V., Stakheeva M.N., Kologrivova E.N. Osobennosti immunnogo statusa bol'nykh rakom molochnoy zhelezy s klinicheskimi proyavleniyami immunnoy nedostatochnosti. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal. 2008. Pril. № 1. S. 149-150.
15. Мотавкин Н.С. Иммунодиагностика и иммунотерапия рака молочной железы. Владивосток. 2001.
Motavkin N.S. Immunodiagnostika i immunoterapiya raka molochnoy zhelezy. Vladivostok. 2001. S. 127.
16. Селихова Ю.Б. Характеристика иммунной и кроветворной системы у больных раком молочной железы на различных этапах противоопухолевой терапии: автореф. дис.... канд. мед. наук. 14.00.14. - Новосибирск. 2008. 114 с.
Selikhova Yu.B. Kharakteristika immunnoy i krovetvornoy sistemy u bol'nykh rakom molochnoy zhelezy na razlichnykh etapakh protivopukhlevoy terapii: avtoref. dis.... kand. med. nauk 14.00.14. - Novosibirsk. 2008. 114 s.
17. Чернецова Л.Ф. Сравнительный анализ структуры и динамики иммунологических синдромов у онкологических больных. Тюменский медицинский журнал. 2000. № 2. С. 22-23.
Chernecova L.F. Sravnitel'nyy analiz struktury i dinamiki immunologicheskikh sindromov u onkologicheskikh bol'nykh. Tyumenskiy medicinskiy zhurnal. 2000. № 2. S. 22-23.
18. Уткин О.В., Бабаев А.А., Алясова А.В. и др. Экспрессия альтернативных форм мРНК CD95 антигена при раке молочной железы. Иммунология. 2000. № 5. С. 8-9.
Utkin O.V., Babaev A.A., Alyasova A.V. i dr. Ekspressiya al'ternativnykh form mRNK CD95 antigena pri rake molochnoy zhelezy. Immunologiya. 2000. № 5. S. 8-9.
19. Slonimskaya E. Immune parameters in patients with proliferative diseases and breast cancer: a comparative study. Archive of oncology. 1999. Vol. 7 (2). P. 59-62.
20. Glinska H., Radziszewska J., Trabka E. 5-lethnie pezyia chorych na raka a ogolna liczba lumfocytow kiwi obwodo wej. Pol. Pzz. chir. 1985. Vol. 58. № 6. P. 449-456.

УДК: 616.24:616-057

ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОМОРБИД ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ПЫЛЕВОЙ ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

И.А. Макаров, И.А. Потапова,

ФБУН «Нижегородский научно-исследовательский институт гигиены и профпатологии»

Макаров Игорь Аркадьевич – e-mail: recept@nniigp.ru

Проанализированы 64 истории болезней профессиональных легочных больных, погибших от злокачественных новообразований различной локализации. В 53,1% случаев причиной смерти стал рак легких, в 10,9% – рак желудка. И тот и другой возникали у больных силикозом, пневмокониозом, ХОБЛ. Сделан вывод, что наиболее вероятным катализатором онкогенного процесса как в легком, так и в желудке явился диоксид кремния.

Ключевые слова: профессиональная легочная патология, злокачественные новообразования, диоксид кремния.

The authors analyzed 64 case records of patients with occupational lung pathology along with diagnosed oncological neoplasms of different sites. Lung cancer was found in 53,1% of cases and stomach cancer was revealed in 10,9% of cases. These both diseases occurred in patients with silicosis, pneumoconiosis, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). It may be concluded that dioxide of silicon is most possible catalyst of oncological process both in lung and in stomach.

Key words: occupational lung pathology, oncological neoplasms, dioxide of silicon.

Введение

На протяжении последнего десятилетия отечественными и зарубежными специалистами-пульмонологами уделяется значительное внимание проблемам диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Это обусловлено тем, что многие промышленные ингаляционные поллютанты (аэрозоли тяжелых металлов, сажа и угольная пыль, соединения кремния, пары смол и масел и т. д.) при длительном систематическом воздействии на органы дыхания обладают не только раздражающим, но и достаточно выраженным канцерогенным эффектом. В результате ХОБЛ очень часто ассоциирована с другими нозологическими формами, среди которых одной из самых опасных является онкологическое заболевание [1, 2].

Цель исследования: уточнение структуры и частоты развития сопутствующей онкологической патологии у профессиональных легочных больных.

Материал и методы

Исследования проведены у 64 профессиональных больных с пылевой легочной патологией (54 мужчины и 10 женщин), на фоне которой возникли злокачественные новообразования (ЗНО). Все обследованные больные были заняты в металлургической, машиностроительной и горнодобывающей промышленности с высокой запыленностью на рабочем месте. Имевшаяся у них легочная патология включала в себя силикоз или пневмокониоз (31 мужчина и 6 женщин), хроническую обструктивную болезнь легких (19 мужчин и 2 женщины), хронический необструктивный бронхит (ХНОБ) (4 мужчин и 2 женщины).

В ходе исследования были изучены время возникновения профессионального легочного заболевания с момента начала работы в условиях повышенной запыленности,

время возникновения онкологического коморбида, исход его лечения, кроме того учитывалось отношение обследуемого к курению.

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 $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Полученные данные представлены в таблице. Как видно, наиболее частыми онкологическими осложнениями профессиональной легочной патологии явились злокачественные новообразования бронхо-легочной системы, составившие 53,1% от общего числа обнаруженных опухолей. На втором по распространенности месте находятся онкологические заболевания желудочно-кишечного тракта, 50% которых имели локализацию в желудке, 50% – в различных отделах кишечника. Прочие новообразования были единичными.

Наибольший интерес для врачей-профпатологов представляют ЗНО легких, которые считаются осложнением профессионального хронического воспалительного процесса. В проведенном исследовании ЗНО легких ($n=34$) возникали в возрасте $64,9 \pm 2,7$ года после $23,9 \pm 3,2$ года работы в условиях повышенной запыленности. При этом в 5,9% случаев онкологический процесс в легких возникал до выведения обследуемого из неблагоприятных производственных условий, у остальных – после прекращения работы в среднем через $12,6 \pm 3,3$ года. ЗНО дыхательной системы развились у лиц с силикозом или пневмокониозом (64,7%) либо с ХОБЛ (35,3%). Среди обследованных с ЗНО легкого 82,4% являлись курильщиками.

ТАБЛИЦА.

Частота обнаружения ЗНО у профессиональных легочных больных

Виды рака	Рак легкого	Рак желудка	Рак ободочной кишки	Рак прямой кишки	Рак печени	Рак почки	Рак мочевого пузыря	Рак мозга	Рак поджелудочной железы	Рак простаты	Рак неутонченной локализации	Саркома бедра	Миеломная болезнь	Всего
Силикоз или пневмокониоз	22	5	2	3	1	–	1	1	–	–	1	–	1	37
ХОБЛ	12	1	1	1	1	2	–	–	2	–	–	1	–	21
ХНОБ	–	1	–	–	–	2	–	2	–	1	–	–	–	6
%	53,1	10,9	4,7	6,2	3,1	6,2	1,6	4,7	3,1	1,6	1,6	1,6	1,6	100

Возникновение ЗНО легкого у части больных сопровождалось усилением одышки, болями в грудной клетке и кровохарканием. При постановке диагноза руководствовались результатами рентгенографии либо компьютерной томографии грудной клетки. Ни у одного из обследованных не было отмечено появления мокроты в виде «малинового желе».

Возраст больных с внелегочной локализацией ЗНО ($n=30$) был сопоставимым – $63,0 \pm 3,2$ года при систематическом воздействии производственных аэрополлютантов в течение $29,0 \pm 3,4$ года. Возникновение новообразований отмечалось через $9,4 \pm 2,9$ года после прекращения работы в профессии. Среди обследованных этой группы 76,7% являлись курильщиками.

По данным Нижегородского областного онкологического диспансера наиболее частыми злокачественными новообразованиями в Нижегородской области являются рак легкого (16,37%), желудка (14,18%), молочной железы (8,0%), ободочной кишки (7,47%) и прямой кишки (5,77%) [3]. Из представленных данных видно, что частота возникновения ЗНО легкого среди профессиональных легочных больных более чем в три раза превышает этот показатель у населения, что свидетельствует об определяющей роли производственных аэрополлютантов в процессе формирования опухоли.

В связи с тем, что основная доля ЗНО у профессиональных больных приходится на ЗНО легкого, частота развития внелегочных новообразований у них несколько ниже, чем у населения.

По данным нижегородских онкологов, у женщин рак легкого не входит в пятерку наиболее частых нозологических форм злокачественных опухолей [4]. Среди обследованных нами профессиональных больных злокачественная опухоль легкого диагностирована у 36,4% женщин с установленным диагнозом силикоза или ХОБЛ, что еще раз подтверждает определяющую роль запыления воздуха рабочей зоны в развитии ЗНО легкого.

Исследование структуры внелегочных ЗНО показало, что у лиц, страдающих силикозом или пневмокониозом, на первом месте по частоте находятся новообразования в желудке (13,5% больных). Данный факт дает возможность предполагать, что диоксид кремния, попадая вместе с мокротой в желудок в виде взвешенных частиц, запускает

местный процесс онкогенеза, т. е. способствует развитию онкологических заболеваний не только легких, но и желудка. Среди больных ХОБЛ и ХНОБ данная нозология отмечена лишь у 1 обследованного в каждой подгруппе.

В ходе настоящей работы было установлено, что все больные с опухолью легкого скончались после проведения операции. При этом основная доля лиц (48,5%) скончалась в течение одного года с момента постановки диагноза, через полтора года – 6,1%, более двух лет прожили 12,1%, более трех лет – 21,2%, более четырех лет – 6,1%, более шести лет – 3,0% и более семи лет – 3,0%.

Среди профессиональных больных с ЗНО внелегочной локализации наилучший лечебный эффект был отмечен у лиц с опухолью почки. Послеоперационный период наблюдения этих больных колеблется от 4 до 18 лет. Все больные данной подгруппы живы после удаления пораженного органа.

Выводы

1. Практически каждый третий профессиональный больной, страдающий легочной патологией, погибает от ЗНО различных органов. В 53,1% случаев источником ЗНО становятся легкие.

2. Значительный процент ЗНО легких свидетельствует об определенной роли в их формировании профессиональных аэрополлютантов.

3. Отчетливой канцерогенной активностью обладает диоксид кремния, способный провоцировать процесс онкогенеза не только в легких, но и в желудке, куда попадает со слюной и мокротой.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шмелев Е.И. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Пульмонология. 2007. № 2. С. 5-9.
Shmelev E.I. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya. Pul'monologiya. 2007. № 2. S. 5-9.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Терапевтический архив. 2013. № 85 (8). С. 43-48.
Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezny' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniya. Terapevticheskiy arkhiv. 2013. № 85(8). S. 43-48.
3. Долгова С.В., Денисенко А.Н. Поволжский онкологический вестник. 2010. № 4. Oncovestnik.ru/index.php/arkhiv/item/521 (дата обращения 15.03.2016).
Dolgova S.V., Denisenko A.N. Povolzhskiy onkologicheskiy vestnik. 2010. № 4. Oncovestnik.ru/index.php/arkhiv/item/521 (data obrascheniya 15.03.2016).
4. <https://studsell.com/view/26880/100000> (дата обращения 15.03.2016).
<https://studsell.com/view/26880/100000> (data obrascheniya 15.03.2016).

УДК: 612.017:616.001.57-006.6-07

ВЛИЯНИЕ НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫХ СИСТЕМ «ХИТОЗАН-НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА», «ХИТОЗАН-ПЧЕЛИНЫЙ ЯД-НАНОЧАСТИЦЫ ЗОЛОТА» НА СТРУКТУРУ И МАССУ ОПУХОЛИ, ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КРЫС С ОПУХОЛЮ РС-1**В.Н. Дыдыкина¹, Ю.Д. Ерёмина¹, А.С. Корягин¹, В.П. Смирнов², Л.А. Смирнова¹,**¹ФГАОУ ВО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»,²ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»*Дыдыкина Вера Николаевна – e-mail: vera-0604@mail.ru*

Целью данного исследования явилось изучение противоопухолевой эффективности наноструктурированных систем «хитозан-наночастицы золота», «хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота» по анализу морфологических изменений и роста опухолевой ткани, а также изучение адаптогенных и прооксидантных свойств наносистем на лабораторных животных с перевиваемой опухолью штамма РС-1. По результатам изучения гистологических срезов опухолевой ткани, определения массы опухоли, активности свободнорадикального окисления в плазме крови и опухолевой ткани, значениям лейкоцитарной формулы и лейкоцитарного коэффициента показаны противоопухолевая, прооксидантная и адаптогенная эффективность наноструктурированных систем.

Ключевые слова: наноструктурированная система, хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота, хитозан-наночастицы золота, штамм опухоли РС-1.

The purpose of this research is the study of anti-tumor efficacy of nanostructured systems, «chitosan-gold nanoparticles», «chitosan-bee venom-gold nanoparticles» analysis morphological changes and growth of tumor tissue, as well as the study of properties of adaptogenic and prooxidant properties of nanosystems in laboratory animals with transplanted tumors RS strain -1. As a result of studying of histological sections of tumor tissue, determining tumor mass, the activity of free radical oxidation in plasma and tumor tissue, the values of leukocyte formula and leukocyte coefficient shows antitumor, prooxidant and adaptogenic effectiveness of nanostructured systems.

Key words: nanostructured system, chitosan-bee venom-gold nanoparticles, gold nanoparticles of chitosan, tumor PC-1.

Введение

Фармацевтические препараты, применяемые в онкологии для химиотерапии, не всегда имеют достаточную широту терапевтического действия. Дозы, необходимые для достижения противоопухолевого эффекта, находятся на грани концентраций, способных вызвать токсический эффект. В связи с этим чрезвычайно важным является поиск терапевтических средств нового поколения с полифункциональными свойствами, которые при малой токсичности проявляли бы противоопухолевый эффект. Несомненный интерес в этом направлении исследований представляет поиск комплексных препаратов с физиологически активными веществами, в частности пчелиным ядом.

Малые дозы пчелиного яда в десятки раз меньше DL50 (летальной дозы), которая составляет 8–10 мг/кг массы лабораторных животных, способны при внутривенном введении повышать неспецифическую резистентность к действиям неблагоприятных факторов среды – гипоксии, ионизирующей радиации и др., а также оказывать терапевтическое действие при целом ряде патологических состояний. Положительные эффекты яда в значительной степени связаны с адаптогенными и антиоксидантными свойствами этого зоотоксина [1, 2]. Важно отметить, что ранее учеными медицинской школы Вашингтонского уни-

верситета успешно был инкапсулирован основной токсин из пчелиного яда – мелиттин и продемонстрировано его применение в качестве противораковой терапии у мышей [3]. Однако исследований противоопухолевых эффектов пчелиного яда, как комплексной многокомпонентной системы, составляющими которой являются ферменты (фосфолипаза A2, гиалуронидаза), полипептиды (мелиттин, апамин, MCD – пептид), биогенные амины, не проводилось.

Следует указать, что из-за высокой антигенной и аллергенной активности пчелиного яда его парентеральное применение ограничено в практической медицине. Данная проблема может быть решена получением комбинированных препаратов на основе пчелиного яда и хитозана (ХТЗ). Хитозан, как продукт деацетилирования полисахарида хитина, экранирует белковые компоненты яда, увеличивая при этом время жизни и действия комплексного препарата. Хитозан способен выполнять функции иммуномодулятора, носителя лекарственных средств, проникать в межклеточное вещество [4, 5]. Также ранее были показаны антиоксидантные свойства хитозана (снижение активности свободнорадикального окисления), в частности при повреждающем действии γ -облучении [6].

Наночастицы золота, в интервале размеров от 3 до 20 нм, стабилизированные хитозаном, не повреждают

структуру компонентов клетки и оказывают антиоксидантное действие [7, 8, 9]. В наноструктурированных системах наночастицы золота выполняют транспортную функцию, хитозан служит стабилизатором системы, а пчелиный яд – биологически активным компонентом.

Цель работы: изучить на лабораторных животных с перевиваемой опухолью штамма РС-1 влияние наноструктурированных систем «хитозан-наночастицы золота», «хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота» на морфологическую структуру опухолевой ткани и массу новообразования, активность свободнорадикальных процессов в опухоли и плазме крови, а также на функциональное состояние организма.

Материал и методы

В работе использовались водные растворы дисперсии хитозан-наночастицы золота, хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота. Хитозан с молекулярной массой $1,3 \times 10^5$ и степенью деацетилирования 0,80–0,82 поставлен ЗАО «БИОПРОГРЕСС» ВНИИБП (Московская область, Щелковский район). Наночастицы золота получали в растворе хитозана при УФ-индуцированном восстановлении золотохлористоводородной кислоты (HAuCl_4). Средний размер наночастиц золота в биопрепарате составлял от 5 до 10 нм [10]. Пчелиный яд получен на пасаках Нижегородской области методом электростимуляции. DL50 яда составила 8–10 мг/кг.

Работа проведена на белых нелинейных крысах-самках 3-месячного возраста массой 150–200 г. Все процедуры на лабораторных животных осуществлялись в соответствии с требованиями Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986); Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1993); Правила лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003) и Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (МЗ № 755 от 12.03.1977).

Перевивание опухоли (0,5 мл 30% взвеси опухолевых клеток в растворе Хенкса) осуществляли подкожно в паховую область справа. Штамм альвеолярного рака печени РС-1 был получен из банка опухолевых штаммов РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Животные были разделены на 4 группы по 5 особей в каждой: 1) интактные (относительная норма); 2) контроль (животные-опухоленосители без лечения); 3) животные-опухоленосители, которым вводили наноконкомплекс «хитозан-наночастицы золота» («ХТЗ-Ау») (доза ХТЗ 100 мг/кг; золото – 0,5 мг/кг); 4) животные-опухоленосители, которым вводили наноконкомплекс «хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота» («ХТЗ-апитоксин-Ау») (доза ХТЗ 100 мг/кг; пчелиный яд – 0,5 мг/кг; золото – 0,25 мг/кг). Препарат вводили спустя две недели после перевивки путем подкожных инъекций в нескольких миллиметрах от периферии опухоли, пятикратно, через день, в объеме 0,25 мл на животное.

На 28-е сутки после окончания курсового введения препаратов определяли массу опухоли путем ее взвешивания. Для изучения спонтанного (в контрольной группе животных) и терапевтического патоморфоза опухоли применялись морфологические методы с использованием стан-

дартных гистологических способов окраски гематоксилином и эозином. С помощью морфометрических методик измеряли площади (5%), занимаемые в плоскости гистологического среза паренхимой опухоли, ее стромы и кровеносных сосудов. Для оценки результатов исследования были выбраны показатели, отражающие наличие в опухолевой ткани вторичных спонтанных регрессивных изменений: некрозов, дистрофии, а также сохраненных клеточных элементов [11]. В крови определяли: количество лейкоцитов при помощи гематологического анализатора Abacus Junior 30 (Diatron, Австрия); индикаторные показатели – процентное содержание лимфоцитов, сегментоядерных нейтрофилов на мазках крови общепринятым методом с окраской мазков по Романовскому-Гимзе [12]. Дополнительно рассчитывали значение лейкоцитарного коэффициента (отношение процента лимфоцитов к относительному содержанию сегментоядерных нейтрофилов), значение которого снижается при стрессе и увеличивается при адаптационной реакции активации [13]. В плазме крови и в опухолевой ткани определяли: содержание одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – оснований Шиффа (ОШ) методом И.А. Волчегорского [14].

Результаты исследований статистически обрабатывали с помощью программы BIOSTAT. Независимые выборки сравнивали с помощью однофакторного анализа, t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Крускала-Уоллиса. При расчете t-критерия Стьюдента применяли поправку Бонферрони, позволяющую установить ошибку первого рода, возникающую при сравнении более чем двух выборок данным методом [15].

Результаты и их обсуждение

По завершению эксперимента была определена масса опухоли. Было установлено, что в контрольной группе животных масса опухолевой ткани составила $66,04 \pm 7,56$ г. В опытных группах, которым проведено введение препаратов «ХТЗ-Ау» и «ХТЗ-апитоксин-Ау», масса опухоли была статистически значимо ниже, чем в контроле (таблица 2).

Поверхность опухоли контрольных животных содержала небольшое количество сосудов, на разрезе опухоль была преимущественно бело-розового цвета, без явных очагов некроза. Микроскопическая картина ткани опухоли контрольных животных представлена на рис. 1. В отдельных зонах опухолевой паренхимы определялись трабекулоподобные структуры в виде неправильных тяжей и балок раковых клеток, что создавало картину альвеолярного гепатоцеллюлярного рака. В других участках неоплазмы опухолевые клетки формировали железистоподобные структуры, что говорит о тубулярном или ацинарном варианте злокачественной опухоли печени.

Паренхима состояла из округлых или неправильной формы различных по размерам и морфологии опухолевых клеток, ядра которых были круглыми, гиперхромными, с крупными ядрышками, обладали заметным полиморфизмом, неодинаковой величиной и единичными митозами, наряду с присутствием круглых одно – или многоядерных «гигантских» клеток с гиперхромными ядрами, что свидетельствовало о выраженной дедифференцировке и катаплазии.

ТАБЛИЦА 1

Морфологические изменения в опухолях лабораторных животных на 28-е сутки после окончания введения наноконплексов

Группы животных	Сохраненные опухолевые клетки, %	Дистрофии, %	Некрозы, %
Контроль	62,15±3,35	5,27±0,37	31,64±3,55
«ХТЗ-Аи»	53,99±3,02	9,82±0,72*	35,13±3,23
«ХТЗ-апитоксин-Аи»	40,18±3,64*,**	16,38±1,60*,**	44,23±4,23*

Примечание: статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольным животным; ** – $p < 0,05$ по отношению к животным-опухоленосителям, получавшим препарат «ХТЗ-Аи».

ТАБЛИЦА 2

Масса и морфологические изменения в опухолях штамма РС-1 лабораторных животных на 28-е сутки после окончания введения наноконплексов

Группы животных	Масса, г	Клетки, %	Сосуды, %	Соединительная ткань, %
Контроль	66,04±7,56	84,62±1,71	1,10±0,21	14,42±1,59
«ХТЗ-Аи»	20,89±5,16*	88,20±1,25	0,95±0,26	10,73±1,15
«ХТЗ-апитоксин-Аи»	13,85±2,44*	88,30±1,44	0,75±0,25	10,03±1,12

Примечание: статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ по отношению к контрольным животным.

ТАБЛИЦА 3

Содержание оснований Шиффа в плазме крови и опухолевой ткани животных-опухоленосителей на 28-е сутки после окончания введения наноконплексов

Группы животных	ОШ (плазма), отн. ед.	ОШ (опухолевая ткань) отн. ед.
Интактные	2,06±0,02	-
Контроль	4,38±0,67*	6,53±1,04
«ХТЗ-Аи»	2,17±0,03**	6,04±0,83
«ХТЗ-апитоксин-Аи»	7,46±0,27*,**,#	7,63±1,18

Примечание: статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ по отношению к интактным животным; ** – $p < 0,05$ по отношению к контрольным животным; # – $p < 0,05$ по отношению к животным-опухоленосителям, получавшим препарат «ХТЗ-Аи».

ТАБЛИЦА 4

Количество лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов крови животных-опухоленосителей и значения лейкоцитарного коэффициента на 28-е сутки после окончания введения наноконплексов

28-е сутки	Кол-во лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$	Лимфоциты, %	Сегментоядерные нейтрофилы, %	Лейкоцитарный коэффициент
Интактные	12,45±1,87	67,20±1,03	9,17±0,57	7,4±1,03
Контроль	12,69±1,13	48,14±2,5 *	22,93±1,03*	2,18±0,41*
«ХТЗ-Аи»	11,21±1,92	55,04±5,89	11,14±3,26 **	5,16±0,90 **
«ХТЗ-апитоксин-Аи»	11,11±1,45	61,78±4,4 **	10,08±1,48 **	6,36±0,87 **

Примечание: статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ по отношению к интактным животным; ** – $p < 0,05$ по отношению к контрольным животным.

Цитоплазма некоторых клеток, составляющих опухолевую паренхиму, содержала ацидофильную или базофильную зернистость, в других клетках она была гомогенной или вакуолизирована. В цитоплазме имело место накопление липоидов или гликогена, что характерно для светлоклеточного рака печени [16]. Границы и контуры отдельных опухолевых клеток не всегда были различимы, что могло свидетельствовать о формировании синцитиальных структур.

Строма опухоли была представлена соединительно-ткаными прослойками, отдельными волокнами, развлекненными структурами с явлениями мукоидного набухания, фибриноидных превращений, миксоматоза, фокусов кровоизлияний. В отдельных участках опухоли фиксировалось огрубение стромы до зрелой волокнистой соединительной ткани, чаще в виде периваскулярного фиброза. В этих зонах обнаруживались очаговые скопления круглых клеток. Кровоснабжение опухолевой ткани осуществлялось кровеносными сосудами, на уровне капилляров, имеющих строение синусоидов, т. е. эндотелий их прилежал непосредственно к раковым комплексам и отдельным клеткам (рис. 1).

В серии опытов с использованием наноструктурированного препарата «ХТЗ-Аи» на поверхности среза опухоли определялись фокусы некрозов и гнойного расплавления. В других зонах была видна плотная масса с прожилками соединительной ткани и кровеносными сосудами.

Микроскопическая картина ткани опухоли опытных животных, получавших препарат «ХТЗ-Аи», представлена на рис. 2а. Паренхима была в состоянии дезинтеграции раковых комплексов, а отдельные клетки характеризовались альтеративными изменениями по типу гиалиново-капельной дистрофии, а ядра – пикнотичны и иногда в состоянии кариорексиса. Сосудистый компонент изменялся: доминирующее число сосудов дилатированы, в просветах красные (эритроцитарные) тромбы, в ряде капилляров – явления плазматизации. Среди жизнеспособной опухолевой паренхимы встречались экстравазаты и зоны геморрагической инфильтрации.

В наружной оболочке опухоли встречались раковые комплексы и отдельные опухолевые клетки. Вся капсула была инфильтрирована сегментоядерными нейтрофилами, обнаруживались зоны мелкофокусных кровоизлияний. Внутренний соединительно-тканый остов опухоли был представлен отдельными пучками коллагеновых волокон, расфрагментированных или истонченных с явлениями мукоидного и фибриноидного набухания. Морфометрические показатели гистологических срезов опухолей представлены в таблицах 1, 2.

В серии экспериментов с использованием препарата «ХТЗ-апитоксин-Аи» поверхность опухоли была с очагами некроза, гнойного воспаления. Ее гистологическая картина представлена на рис. 2б. Клетки опухоли в большинстве полей зрения были дисконплексированы. Тем не менее, половина раковых клеток была жизнеспособна, хотя в их цитоплазме обнаруживались вакуолизация или пылевидная зернистость. Оставшаяся часть опухолевых клеток находилась в состоянии некроза (видны ядерные изменения по типу кариопикноза, кариорексиса

и кариолизиса) или грубых необратимых дистрофических изменений (баллонная дистрофия или крупная базофильная гранулярность в цитоплазме). Изменения стромального компонента опухоли отличались от описанных в контрольной серии опытов. Следовало отметить доминирование площадей, занимаемых лимфогистиоцитарными инфильтратами, которые состояли из диффузно лежащих единичных круглых клеток.

В опухолях животных, которые получали препарат «ХТЗ-Аи», часть сохранных опухолевых клеток находилась в состоянии дистрофии, частота встречаемости таких очагов статистически достоверно выше, чем в опухолях контрольных животных (таблица 1).

У животных-опухоленосителей, которым вводили «ХТЗ-апитоксин-Аи», были выявлены участки некроза, общая площадь которых была достоверно больше соответствующего показателя у животных контрольной группы. Также было показано, что процент дистрофичных клеток в данной группе был статистически значимо выше, а сохранных опухолевых клеток меньше, чем во всех остальных группах (таблица 1).

Следует отметить, что гистологические исследования выявили тенденцию к снижению васкуляризации опухолевой ткани у животных опытных групп, причем эта тенденция была более выражена при применении препарата «ХТЗ-апитоксин-Аи» (таблица 2).

Проведенный анализ состояния процессов перекисного окисления липидов в опухолевой ткани и плазме крови позволил установить, что содержание конечных продуктов липопероксидации (ОШ) в плазме крови у животных, которым вводили наноконкомплекс «ХТЗ-Аи», было статистически значимо ниже, чем у контроля. Это связано с активизацией антиоксидантной системы у этих групп благодаря антирадикальной активности наночастиц золота. В группе животных, получавших наноконкомплекс «ХТЗ-апитоксин-Аи», содержание ОШ было достоверно выше ($p < 0,05$), чем в остальных группах (таблица 3). Известно, что продуцентами активных форм кислорода как в плазме крови, так и ткани являются фагоциты (нейтрофилы, моноциты, макрофаги). Можно полагать, что наличие в наночастицах пчелиного яда, полипептидные компоненты которого проявляют антигенные свойства, индуцируют иммунный ответ организма, активируя фагоциты и, как следствие, продукцию свободных радикалов, которые необходимы для борьбы с опухолевыми клетками. Это допущение подтверждается меньшей массой опухолей в данной группе животных (таблица 1).

Значения индикаторных показателей (количество сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитарного коэффициента) у животных, получавших наноконкомплекс, не имели статистически значимых отличий от животных интактной группы. У контрольных животных-опухоленосителей эти показатели достоверно отличались от значений как интактных, так и животных, получавших препараты (таблица 4). Индикаторные показатели свидетельствуют, что животные контрольной группы находились в состоянии стресса, а животные, получавшие наноконкомплекс, близки к состоянию относительной нормы. Представленные материалы еще

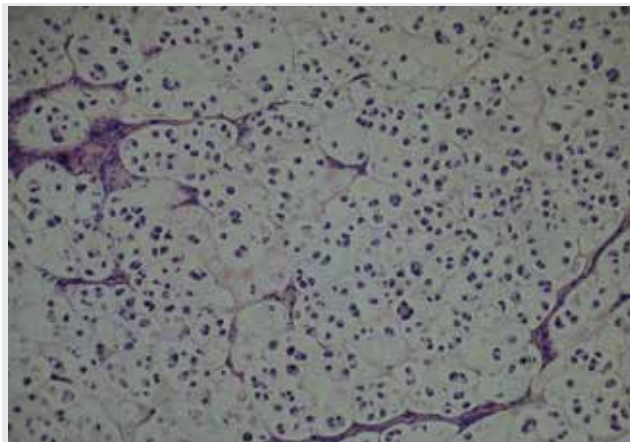


РИС. 1.
Гистологическая картина альвеолярного рака печени штамма РС-1. Контрольная группа. Окраска гематоксилином и эозином (ув.: об. $\times 20$, ок. $\times 10$).

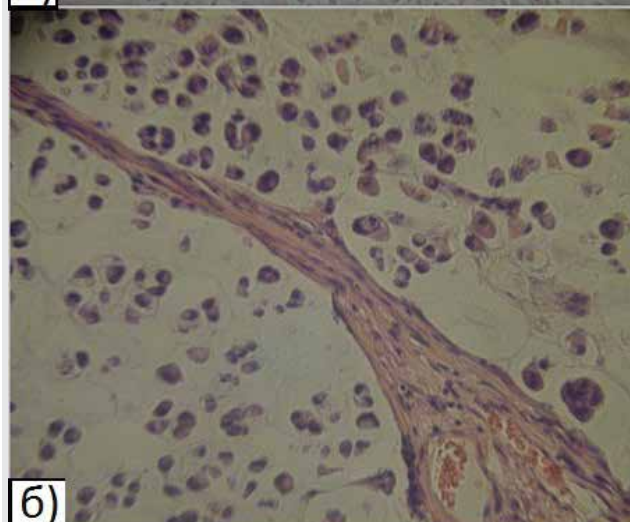
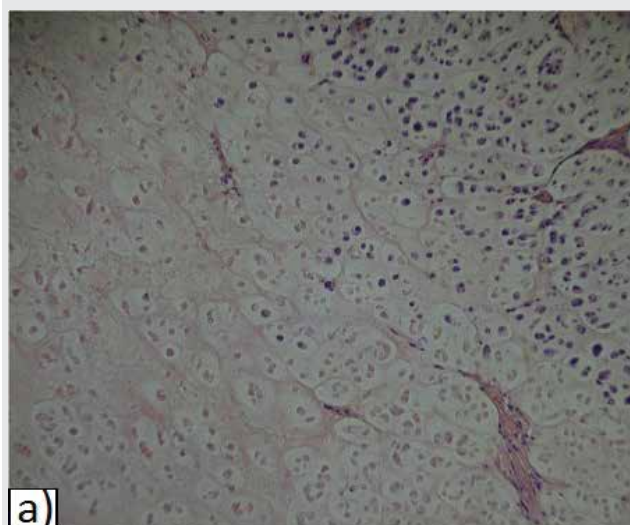


РИС. 2.
Патогистологическая картина альвеолярного рака печени штамма РС-1. Окраска гематоксилином и эозином: а) группы животных, получавших «ХТЗ-Аи» (ув.: об. $\times 20$, ок. $\times 10$); б) группы животных, получавших «ХТЗ-апитоксин-Аи» (ув.: об. $\times 40$, ок. $\times 10$).

раз подтверждают адаптогенные и антирадикальные эффекты наноструктурированных систем, которые были показаны для них при действии других экстремальных факторов, в частности ионизирующей радиации и гипоксии [1, 17].

Заключение

При применении наноструктурированных систем «ХТЗ-Аи», «ХТЗ-апитоксин-Аи» на животных с перевиваемой опухолью штамма РС-1 в опытных группах зафиксированы статистически значимые уменьшения массы опухолей относительно контрольных животных.

Гистологические исследования выявили, что применение системы «ХТЗ-апитоксин-Аи» приводило к снижению васкуляризации опухолевой ткани, более высокому проценту дистрофичных клеток в данной группе и меньшему проценту сохранных опухолевых клеток, чем в контрольной.

Повышенное содержание конечных продуктов липопероксидации (оснований Шиффа) в плазме крови и опухолевой ткани животных, прошедших курс терапии «ХТЗ-апитоксин-Аи», свидетельствует о повышенной продукции фагоцитами активных форм кислорода и успешном разрушении ими опухолевых клеток.

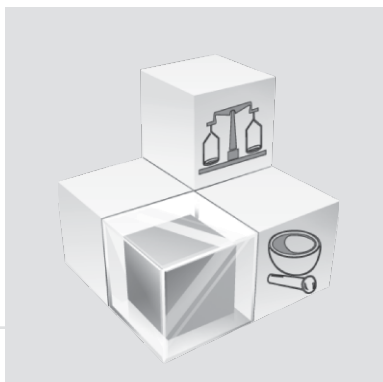
Повышенное количество лимфоцитов и более низкое сегментоядерных нейтрофилов в крови опытных животных относительно контрольных, но не отличающихся от аналогичных значений интактных животных, указывает на адаптогенное действие исследуемых наноструктурированных систем, их способность переводить животных-опухоленосителей из состояния стресса в состояние относительной нормы.

Финансирование исследования: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госзадание № 4.1537.2014К).

ЛИТЕРАТУРА

1. Корягин А.С., Ерофеева Е.А., Александрова О.И. Адаптогенные свойства пчелиного яда при действии экстремальных факторов различной природы. Вестник ННГУ. 2007. № 3. С. 113-115.
Koryagin A.S., Erofeeva E.A., Aleksandrova O.I. Adaptogennye svoystva pchel'nogo yada pri deystvii eksperimental'nykh faktorov razlichnoy prirody. Vestnik NNGU. 2007. № 3. S. 113-115.
2. Крылов В.Н. Пчелиный яд. Свойства, получение, применение: научно-справочное издание. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 1995. 224 с.
Krylov V.N. Pcheliniy yad. Svoystva, poluchenie, primeneniye: nauchno-spravochnoe izdanie. N. Novgorod: Izd-vo NNGU, 1995. 224 s.
3. Soman N.R., Baldwin S.L., Hu G. et al. Schlesinger Molecularly targeted nanocarriers deliver the cytolytic peptide melittin specifically to tumor cells in mice, reducing tumor growth. Journal of Clinical Investigation. 2009. № 119 (9). P. 2830-2842.
4. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение /под ред. К.Г. Скрябина, Г.А. Вихоревой, В.П. Варламова. М.: Наука, 2002. 141 с.
Khitin i khitozan. Poluchenie, svoystva i primeneniye /pod red. K.G. Skryabina, G.A. Vikhorevoy, V.P. Varlamova. M.: Nauka, 2002. 141 s.
5. Ravi Kumar M.N.V., Muzzarelli R.A.A., Muzzarelli C. et al. Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives. Chem. Rev. 2004. № 104. P. 6017-6084.

6. Корягин А.С., Ерофеева Е.А., Якимович Н.О. и др. Анализ антиоксидантных свойств хитозана и его олигомеров. Бюлл. экспер. биологии и медицины. 2006. Т. 142. № 10. С. 444-446.
Koryagin A.S., Erofeeva E.A., Yakimovich N.O. i dr. Analiz antioksidantnykh svoystv khitozana i ego oligopolimerov. Byull. eksper. biologii i biomeditsiny. 2006. T. 142. № 10. S. 444-446.
7. Хлебцов Б.Н. Плазменно-резонансные наночастицы для биомедицинских приложений: Автореф. дисс. ... док. физ.-мат. наук. Саратов, 2010. 48 с.
Khlebcov B.N. Plazmenno-rezonansnye nanochasticy dlya biomeditsinskikh prilozheniy: Avtoref. diss. ... dok. fiz.-mat. nauk. Saratov, 2010. 48 s.
8. Якимович Н.О., Ерофеева Е.А., Александрова Е.А. и др. Антиоксидантные свойства наночастиц золота в условиях нормы и действия ионизирующей радиации. Вестник ННГУ. 2006. № 1 (5). С. 60-68.
Yakimovich N.O., Erofeeva E.A., Aleksandrova E.A. i dr. antioksidantnye svoystva nanochastits zolota v usloviyakh normy i deystviya ioniziruyushey radiatsii. Vestnik NNGU. 2006. № 1 (5). S. 60-68.
9. Якимович Н.О. Синтез и свойства полимерных нанокомпозитов на основе метакрилатов и хитозана, содержащих наночастицы золота, и органо-неорганических композитов на основе поли (титаноксида): Автореф. дисс. ... канд. хим. наук. Н. Новгород, 2008. 28 с.
Yakimovich N.O. Sintez i svoystva polimernykh nanokompozitov na osnove metakrilatov i khitozana, soderzhashchikh nanochasticy zolota, i organo-neorganicheskikh kompozitov na osnove poli (titanoksida): Avtoref. diss. ... kand. khim. nauk. N. Novgorod, 2008. 28 s.
10. Дымкан Л.А., Хлебцов Н.Г. Золотые наночастицы в биологии и медицине: достижения последних лет и перспективы. Acta naturae. 2011. Т. 3. № 2 (9). С. 36-58.
Dymkan L.A., Khlebcov N.G. Zolotyie nanochasticy v biologii i medicinie: dostizheniya poslednikh let i perspektivy. Acta naturae. 2011. T. 3. № 2 (9). S. 3-58.
11. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. Руководство. М.: Медицина, 1990. 384 с.
Avtandilov G.G. Medicinskaya morfometriya. Rukovodstvo. M.: Medicina, 1990. 384 s.
12. Козинец Г.И., Макаров В.И. Исследование системы крови в клинической практике. М.: Триада, 1998. 480 с.
Kozinec G.I., Makarov V.I. Issledovanie sistemy krovi v klinicheskoy praktike. M.: Triada, 1998. 480 s.
13. Гаркави Л.Х. Активационная терапия. Р. н/Д.: Изд-во Ростовского университета, 2006. 256 с.
Garkavi L.Kh. Aktivacionnaya terapiya. R. n/D.: Izd-vo Rostovskogo universiteta, 2006. 256 s.
14. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов ПОЛ в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопросы мед. химии. 1989. № 1. С. 127-131.
Volchegorskiy I.A., Nalimov A.G., Yarovinskiy B.G., Lifshic R.I. Sopostavlenie razlichnykh podkhodov k opredeleniyu produktov POL v heptan-izopropanol'nykh ekstraktakh krovi. Voprosy med. khimii. 1989. № 1. S. 127-131.
15. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika. M.: Praktika, 1999. 459 s.
16. Руководство по патологоанатомической диагностике опухолей человека / под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольянинова, Д.С. Саркисова; 3-е изд. М.: Медицина, 1982. С. 170-171.
Rukovodstvo po patologoanatomicheskoy diagnostike opukholey cheloveka / pod red. N.A. Kraevskogo, A.V. Smol'yaninova, D.S. Sarkisova. 3-e izd. M.: Medicina, 1982, S. 170-171.
17. Koryagin A.S., Mochalova A.E., Salomatina E. V. et al. Adaptogenic effects of chitosan-gold nanocomposites under simulated hypoxic conditions. Inorganic Materials Applied Research. 2013. № 4 (2). P. 127-130.



ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.27.615.19

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЛОЯЛЬНОСТИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ НА ЭКОНОМИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Е.В. Шаленкова, С.В. Кононова,

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Шаленкова Екатерина Владимировна – e-mail: shalencova@yandex.ru

Предложен алгоритм оценки влияния лояльности провизоров и фармацевтов на экономическую аптечную организацию. Определена зависимость рентабельности аптечной организации от лояльности провизоров и фармацевтов. Построена регрессионная модель зависимости рентабельности аптечной организации от лояльности ее специалистов. Модель включает шесть сегментов и позволяет прогнозировать рентабельность аптечных организаций, в том числе вновь открываемых.

Ключевые слова: лояльность, аптечная организация, специалисты аптечной организации, экономическая эффективность, регрессионная модель.

Suggested the algorithm for estimating the influence of pharmacist loyalty on the economic efficiency of pharmacy. Defined the dependence between the pharmacy profitability and the loyalty of its personnel. Built a regression model to describe the dependence of pharmacy profitability on pharmacist loyalty. Provided six segments of the model, which allow to predict the profitability of pharmacies, including newly opened ones.

Key words: loyalty, pharmacy, pharmacy specialists, economic efficiency, regressive model.

Лояльность провизоров и фармацевтов (далее – специалисты) аптечной организации связана с их мотивированностью и таким образом непосредственно влияет на эффективность их деятельности (производительность и качество труда). Специалисты с высоким уровнем лояльности будут работать более производительнее, ответственно и профессионально, достигая больших результатов, по сравнению с сотрудниками с низким уровнем лояльности [1]. Лояльное поведение специалистов является фактором воздействия на экономическую эффективность аптечной организации.

Для оценки влияния лояльности специалистов на экономическую эффективность аптечной организации нами использовалась модифицированная методика, разработанная Ю.М. Вершило [2].

Лояльность специалистов рассматривалась как многокомпонентный внутриорганизационный показатель.

Специалистам предлагалось заполнить оценочную таблицу, состоящую из девяти результативных показателей эффективности и качества работы аптечных организа-

ций и 28 факторов, которые потенциально оказывают влияние на работу любого подразделения аптечной организации и, следовательно, на перечисленные в таблице показатели эффективности.

Все влияющие факторы были подразделены на две группы: внутриорганизационные, зависящие от специалистов, и внеорганизационные факторы, не зависящие от специалистов и относящиеся ко внешним условиям работы аптечной организации.

В качестве внутриорганизационных факторов были выбраны характеристики поведения лояльных специалистов:

1. получение удовлетворения от процесса работы, ощущение справедливости оценки труда;
2. уверенность в завтрашнем дне аптечной организации, выполнении руководством обязательств, стабильности рабочей обстановки;
3. ощущение успешности и благополучия;
4. доброжелательные, корректные, искренние, уважительные отношения с руководством;

5. возможность карьерного роста;
 6. ощущение значимости профессиональной деятельности для здоровья общества, готовность делать добро другим людям;
 7. осознанное выполнение своей работы в соответствии с целями и задачами организации;
 8. получение морального удовлетворения от совместной работы с другими работниками в коллективе и общения с ними;
 9. стремление к развитию профессиональных знаний и получению новой профессиональной информации;
 10. ощущение самостоятельности в принятии решений;
 11. интересный и творческий характер работы, возможность проявить себя и применять свои знания;
 12. удовлетворение непрофессиональных интересов;
 13. ощущение солидарности, принадлежности и необходимости своей организации, готовность работать для ее благополучия;
 14. чувство сопричастности к коллективу, готовность помочь, поддержать, выручить коллегу в любой ситуации;
- К внеорганизационным факторам отнесены следующие:
1. месторасположение аптечной организации;
 2. принадлежность к аптечной сети;
 3. специализация аптечной организации;
 4. эстетичность оформления торгового зала;
 5. особенности выкладки товара;
 6. количество кассовых зон в торговом зале;
 7. наличие и условия предоставления скидок;
 8. наличие социальных цен;
 9. наличие рекламных акций на группы товаров;
 10. уровень доходов, поло-возрастной состав и экономическая активность потребителей;
 11. техническая и информационная поддержка со стороны инженерных отделов аптечной сети, отдела по организации фармацевтической деятельности;
 12. должностные инструкции;
 13. экономический кризис;
 14. качество и количество поставщиков.

В качестве результативных были выбраны следующие показатели:

1. выполнение плана реализации в % товаров аптечного ассортимента и услуг;
2. товарооборот/оборачиваемость в днях;
3. широта и глубина ассортимента;
4. доля лекарственных препаратов в реализации;
5. доля нелекарственной продукции в реализации;
6. товарная нагрузка на одного сотрудника (производительность труда);
7. пропускная способность аптеки;
8. величина среднего чека;
9. количество замечаний контролирующих организаций.

Полученные данные использовались при оценке степени влияния внешних и внутренних факторов на общую рентабельность аптечной организации.

Лояльность специалистов каждой аптечной организации в выражении взвешенной оценки внутренних факторов и взвешенная оценка внешних факторов в баллах рассчитывались по следующей схеме:

1. Расчет средней оценки (O_{cp}) влияния каждого фактора на результативные показатели работы аптечной организации (формула 1).

$$O_{cp} = \Sigma O / n (1),$$

где O – оценка влияния данного фактора на конкретный результативный показатель работы в баллах;

n – общее количество результативных показателей работы ($n=9$).

2. Расчет взвешенной оценки (ВО) влияния каждого фактора на результативные показатели работы аптечной организации (формула 2).

$$BO = O_{cp\ n} * O (2),$$

где $O_{cp\ n}$ – средняя оценка влияния n -го фактора на результативные показатели работы аптечной организации в баллах;

O – оценка выбранного фактора в баллах.

3. Расчет средней взвешенной оценки (BO_{cp}) влияния по каждой группе факторов:

для группы внутренних факторов (формула 3):

$$BO_{cp\ внутр} = \Sigma BO_{внутр} / p (3),$$

где $BO_{внутр}$ – взвешенная оценка влияния фактора из группы внутриорганизационных на результативные показатели работы в баллах;

p – количество внутриорганизационных факторов ($p=14$);

для группы внешних факторов (формула 4):

$$BO_{cp\ внеш} = \Sigma BO_{внеш} / p (4),$$

где $BO_{внеш}$ – взвешенная оценка влияния фактора из группы внеорганизационных на результативные показатели работы в баллах;

p – количество внутриорганизационных факторов ($p=14$).

Расчет средней лояльности специалистов организации проводился по формуле 5:

где L – лояльность специалистов организации в баллах;

$BO_{внутр}$ – взвешенная оценка влияния фактора из группы внутренних на результативные показатели работы подразделения в баллах;

n – количество подразделений ($p=45$).

Рассчитанная средняя лояльность специалистов аптечной сети по результатам средневзвешенных оценок составила 41,75 балла. Средняя лояльность специалистов изучаемой аптечной сети соответствует ожидаемому уровню.

Полученные $BO_{cp\ внутр}$ и $BO_{cp\ внеш}$ сравнивались с рентабельностью каждой аптечной организации, входящей в состав аптечной сети. Для этого рассчитывался коэффициент Пирсона, отражающий силу зависимости рентабельности аптечной организации от $BO_{cp\ внутр}$ и $BO_{cp\ внеш}$.

Сила зависимости рентабельности аптечной организации от $BO_{cp\ внеш}$ составила 0,093. Сила зависимости рентабельности аптечной организации от $BO_{cp\ внутр}$ составила 0,497. Так как знак величины положительный, то исследуемая зависимость прямая.

При количественной оценке корреляции между показателями использовалась градация, предложенная Э.В. Ивантер и А.В. Коросовым [3]. Согласно этой градации сила зависимости рентабельности аптечной организации от $BO_{cp\ внеш}$ очень слабая, а сила зависимости рентабельности аптечной организации от $BO_{cp\ внутр}$ умеренная.

Для построения модели зависимости рентабельности аптечных организаций от лояльности специалистов рентабельность была представлена как линейная регрессионная зависимость от лояльности каждого подразделения. Такая зависимость описывается уравнением (формула 6) [4]:

$$P(L) = L_0 + a_1 L_1 + a_2 L_2 + \dots + a_n L_n \quad (6),$$

где P – прогнозируемое значение уровня лояльности,
 $L_0, L_1, L_2, \dots, L_n$ – значения лояльностей аптечных подразделений,
 $a_0, a_1, a_2, \dots, a_n$ – постоянные коэффициенты,
 n – количество аптечных подразделений, участвовавших в исследовании.

Регрессионная модель зависимости рентабельности каждого аптечного подразделения от лояльности его специалистов (рис.) описывается линейным уравнением (формула 7):

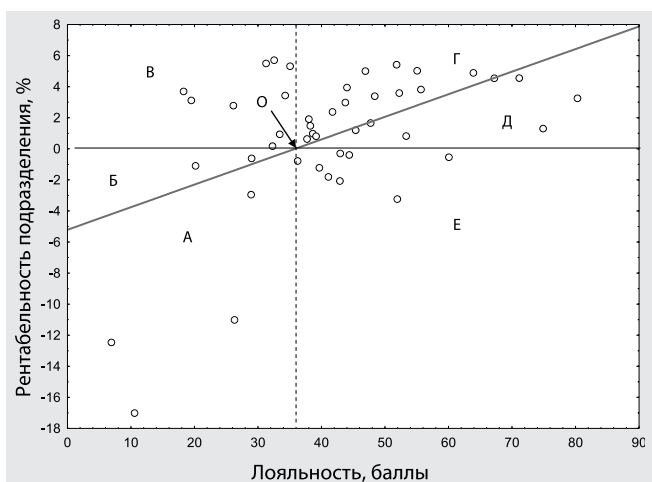


РИС.
Модель зависимости рентабельности подразделений аптечной организации от лояльности их специалистов.

Таким образом, получено шесть сегментов.

- Сегмент А представлен наименее эффективными аптечными организациями. Крайне низкая лояльность специалистов сочетается с отрицательной рентабельностью. Необходимы мероприятия по выяснению и устранению причин острой неудовлетворенности, так как она препятствует эффективной работе организации.

- Сегмент Б представлен организациями, в которых низкая лояльность специалистов сочетается с отрицательной рентабельностью. При увеличении лояльности повысится и рентабельность, достигнув при этом положительных значений. Повышение лояльности будет способствовать переходу организации из разряда убыточных в разряд прибыльных.

Состояние специалистов в аптечных организациях, находящихся в сегментах А и Б, можно считать неудовлетворительным.

- Сегмент В представлен перспективными аптечными организациями, сочетающими низкую лояльность специалистов с положительной рентабельностью. Сотрудники, несмотря на низкую лояльность, работают на результат. Повышение лояльности будет способствовать увеличению положительной рентабельности.

Сотрудники сегментов А, Б и В могут создать текучесть кадров.

- Сегмент Г образуют аптечные организации с оптимальным сочетанием лояльности и положительной рентабельности.

- Сегмент Д представлен аптечными организациями, демонстрирующими высокую лояльность, но с учетом сложившейся в аптечной сети тенденции их рентабельность должна быть выше, чем демонстрируется.

Состояние специалистов в аптечных организациях, находящихся в сегментах Г и Д, можно считать удовлетворительным.

- Сегмент Е образуют аптечные организации, демонстрирующие высокую лояльность при отрицательном значении рентабельности.

- Организации, координаты (рентабельность; лояльность) которых находятся на линии регрессионной зависимости, подчиняются установленной тенденции.

Данная модель позволяет прогнозировать рентабельность вновь открываемых аптечных организаций по результатам исследования лояльности набранных для работы в них специалистов.

Выводы

Взаимосвязь между внутриорганизационными факторами и рентабельностью аптечной организации достоверно более высокая, по сравнению с взаимосвязью между внеорганизационными факторами и рентабельностью. Взаимосвязь между внутриорганизационными факторами и рентабельностью умеренная, взаимосвязь между внеорганизационными факторами и рентабельностью незначительная.

Построена модель, основанная на соотношении величины рентабельности аптечных подразделений от лояльности их специалистов. Модель включает шесть сегментов и позволяет прогнозировать рентабельность аптечных организаций, в том числе вновь открываемых.

В группе А присутствуют работники с индивидуальными настроениями, а также сотрудники, находящиеся в конфликте с руководством аптечной сети по каким-либо причинам. Необходимо разрешение существующего конфликта.

Руководителям аптечных организаций сегмента Е целесообразно разрабатывать и ставить конкретные задачи по поиску путей повышения рентабельности для перевода аптечной организации из разряда «убыточных» в разряд «прибыльных».

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономарева И. Оценка стратегических приоритетов в системе управления мотивацией трудовой деятельности. Кадровик. Кадровый менеджмент. 2010. № 7. С. 70-74.
2. Вершило Ю.М. Преимущества лояльного поведения специалистов. Современные аспекты экономики. 2006. № 11 (124). 0,3 п.л.
3. Ивантер Э.В. Основы биометрии: введение в статистический анализ биологических явлений и процессов. Петрозаводск: Изд-во Петрозаводск. гос. ун-та, 1992. 168 с.
4. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием операционных пакетов STATISTICA и EXEL. М.: ИНФРА-М, 2004. 464 с.
5. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием операционных пакетов STATISTICA и EXEL. М.: FORUM: INFRA-M., 2004. 464 с.

УДК: 615.27

АССОРТИМЕНТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАК ИНСТРУМЕНТ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

Н.Б. Ростова, Н.А. Гудилина,

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Ростова Наталья Борисовна – e-mail: N-Rostova@mail.ru

В настоящее время ассортимент лекарственных препаратов, представленный в аптечных организациях, зачастую решает задачу получения наивысшей доходности от продаж и не всегда соответствует критериям рационального выбора. Однако, в условиях снижения доступности медицинской помощи и необходимости построения системы рационального применения лекарственных препаратов на всех этапах оказания медицинской и лекарственной помощи, согласно Стратегии лекарственного обеспечения населения до 2025 года, необходимо формировать данную систему и на амбулаторном этапе, которая зависит как от уровня компетенций и знаний медицинских и фармацевтических специалистов, так и от ассортимента лекарственных препаратов, представленных в аптечной организации. С целью разработки подходов по формированию ассортимента лекарственных препаратов в аптечных организациях, отвечающих принципам рационального использования лекарств, нами проведено изучение мнения посетителей аптек по вопросам выбора лекарственного препарата (критерии выбора, доверие к специалистам, владение понятиями о характеристиках и свойствах лекарственных препаратов и др.), результаты которого представлены в статье.

Ключевые слова: лекарственное обеспечение, рациональное использование лекарств, подходы к формированию ассортимента лекарственных препаратов.

Currently, the assortment of medicines presented in pharmacy, often solves the problem of getting the highest yield from the sale and doesn't always match the criterions of rational choice. However, in conditions of decline of access to health care and the need to build the system of rational use of medicines at all stages of medical and pharmaceutical care, according to the Strategy of the supply of medicines of the population until 2025, it is necessary to form the system also outpatient treatment, which depends on the level of competences and knowledge of medical and pharmaceutical specialists, and the assortment of medicines presented in the pharmacy. With the aim of developing approaches to forming the assortment of medicines in pharmacy, consistent with the principles of rational use of medicines, we studied the opinions of visitors of pharmacy about the choice of medicines (selection criteria, the credibility to the specialists, the possession of definitions about the characteristics and properties of medicines, etc.), the results of which are presented in the article.

Key words: drug supply, rational use of medicines, approaches to the formation of a range of medicines.

Политика государства в части лекарственного обеспечения населения в РФ в последние годы направлена в сторону развития инструментов и технологий для целей рационального использования лекарств. Регламентирующим документом Министерства здравоохранения РФ утверждена Стратегия лекарственного обеспечения населения до 2025 года (далее – Стратегия). Достижение целей Стратегии предусмотрено решением ряда задач, первой из которых является формирование системы обеспечения рационального использования лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского обеспечения. Для реализации этой задачи предусмотрено внедрение отдельных организационных технологий (внедрение современных клинических рекомендаций (протоколов) ведения больных; создание эффективной системы рационального использования ЛП для медицинского применения на основе принципов доказательной медицины и др.) [1].

По оценкам экспертов фармацевтического рынка, несмотря на существенное повышение государственного финансирования лекарственного обеспечения с середины 2000-х годов, более 80% всех ЛП, реализуемых в аптечных организациях, оплачивается населением при оказании лекарственной помощи на амбулаторном этапе за собственный счет. Более того, согласно опубликованным данным, 2/3 категории граждан, имеющих право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг, получающих лекарственную помощь по Программе «7 нозологий», получающих лекарственную помощь за счет бюджетных средств субъектов РФ, отказались от услуг по лекарственному обеспечению в пользу денежных компенсаций вследствие некоторых нерешенных проблем: отсутствия в регламентирующих перечнях препаратов, рекомендованных для лечения отдельных болезней, дефектуры ЛП в аптеках, недостаточного количества аптек, обслуживающих данных граждан, и, оплачивая свое лечение

самостоятельно, способствуют увеличению доли коммерческого аптечного рынка [2].

В условиях снижения доступности медицинской помощи, которая обусловлена определенными причинами, возрастает профессиональная роль фармацевтического специалиста в вопросах выбора и консультирования населения в части использования лекарств. Снижение доступности консультации врача определено рядом факторов:

- сложность попадания на прием к врачу, длительность ожидания приема;
- профессиональный уровень значительной части врачей так же, как и материальное оснащение государственных медицинских организаций, не всегда отвечает потребностям населения в части медицинских услуг;
- уровень и качество услуг частной медицины, несмотря на свое развитие, в части лекарственной терапии не отличается от уровня обслуживания в государственных медицинских организациях.

В результате население обращается за консультацией в аптечные организации по получению рекомендаций для лечения довольно широкого спектра заболеваний и симптомов, минуя медицинского специалиста. В итоге качество лекарственного обеспечения, а также эффективность и безопасность лечения для большей части населения зависят от профессиональной консультации фармацевтического специалиста и ассортимента ЛП, представленного в аптечной организации [2].

К тому же регламентация выписки препаратов по МНН предопределяет тот факт, что выбор конкретного торгового наименования (ТН) для использования населением зависит от множества факторов, наиболее значимыми из которых являются компетенция фармацевтического работника в части выбора различных ТН, соответствующих одному МНН, и ассортимент ЛП, представленных в аптечной организации.

В настоящее время на формирование ассортимента ЛП аптечной организации оказывают влияние как регламентация данного процесса (перечень минимального ассортимента ЛП), так и различные подходы к формированию ассортимента ЛП, направленные, как правило, на максимизацию прибыли организации и на достижение основной цели маркетинга – наиболее полного удовлетворения существующего спроса и выявленных потребностей населения [2, 3]. Однако зачастую ассортимент ЛП в аптечной организации, отвечающий критериям наивысшей доходности в продажах, не всегда соответствует критериям, позволяющим сделать рациональный выбор и рекомендацию пациенту.

По данным, представленным в Стратегии, на российском фармацевтическом рынке в обращении находятся более 5500 ТН, что соответствует 2760 МНН, которые обеспечивают 760 производителей [1]. Тем не менее, по заявлению министра здравоохранения РФ Вероники Скворцовой: «По состоянию на 1 января 2013 года в Государственный реестр ЛС входило 20 359 наименований, а с учетом лекарственных форм, дозировок и фасовок – более 35 000 наименований» [4].

Такое большое разнообразие ЛП с учетом лекарственных форм и дозировок не способствует рациональному выбору, назначению и использованию ЛП и затрудняет процесс

формирования рационального лекарственного ассортимента в аптечных организациях, что является необходимым фактором для удовлетворения потребностей населения в соответствии с задачей Стратегии о создании системы обеспечения рационального использования ЛП.

Данная ситуация предопределяет необходимость разработки предложений по формированию ассортимента ЛП в аптечных организациях в соответствии с принципами рационального использования лекарств [5]. При этом мнение населения по вопросам выбора ЛП является необходимым аспектом в формировании таких предложений. По данным экспертов фармацевтического рынка, качественная работа с посетителями – важный этап обеспечения их долгосрочной лояльности [2].

В этой связи для разработки идеологии формирования ассортимента ЛП (ассортиментной политики) в аптечной организации, отвечающей критериям рационального выбора, нами проведено изучение мнения посетителей аптек по вопросам выбора ЛП, включая критерии выбора, владение понятиями о характеристиках и свойствах ЛП, влияние рекламы ЛП на их выбор, доверие к специалистам (медицинским и фармацевтическим) и пр.

Для этого нами была разработана анкета, включающая в себя 17 закрытых вопросов. Исследование было проведено среди 103 посетителей аптек, расположенных на территории Пермского края, ХМАО, Кировской, Вологодской, Омской, Кемеровской, Курганской областей.

В целом практически все посетители аптек (96,1%) по вопросам выбора ЛП доверяют специалистам в области здравоохранения. Из них более половины (59,2%) ответили, что при выборе ЛП больше всего доверяют врачу, 36,9% – доверяют провизору/фармацевту и 6,8% – доверяют как врачам, так и провизорам/фармацевтам, а также 10,7% – не доверяют специалистам вообще, полагаясь при этом на собственные знания и опыт. Подавляющее большинство посетителей аптек (98,1%) покупают ЛП без предварительной консультации с врачом, при этом 46,6% опрошенных поступают подобным образом часто и 51,5% – редко.

При покупке ЛП более 95,0% посетителей аптеки обращаются за консультацией к провизору/фармацевту, при этом 55,3% всегда спрашивают совет или мнение работника аптеки.

Определяя критерии выбора ЛП, мы установили, что для 58,3% посетителей аптеки главным критерием выбора является эффективность ЛП. Для 47,6% респондентов определяющим критерием является стоимость ЛП. Рекомендацию специалиста (врача или провизора/фармацевта) о ЛП в качестве критерия выбора указали 39,8% опрошенных. Критерий безопасности, включающий в себя отсутствие побочных реакций, является важным для 32,0% опрошенных. Следует отметить, что респонденты могли выбрать несколько критериев в качестве ответа.

Изучая знания посетителей аптеки о некоторых терминах и определениях в сфере обращения ЛП, были показаны следующие результаты. Понятия, широко используемые специалистами при выборе и рекомендациях ЛП, не совсем знакомы населению. Понятие «международное непатентованное наименование» (МНН) и «воспроизведенный ЛП» (дженерик) знают лишь около 30,0% респондентов и

46,6% опрошенных посетителей аптек знакомы с понятием «оригинальный ЛП».

О том, что для одного действующего вещества (МНН ЛС) существует несколько синонимов (торговых наименований ЛП) в разных ценовых категориях, знают 71,8% посетителей аптеки и 80,6% посетителей аптеки при выборе спрашивают провизора/фармацевта о возможной замене ЛП на более дешевый синоним.

При альтернативе выбора между оригинальным или воспроизведенным ЛП 61,2% респондентов предпочли бы оригинальный ЛП, имеющий доказанную клиническую эффективность, но часто являющийся наиболее дорогим, и лишь 38,8% – воспроизведенный ЛП, часто не имеющий сравнения с оригинальным препаратом по критерию эффективности, но зачастую являющийся более дешевым.

При альтернативе выбора между ЛП зарубежного или отечественного производителей 44,7% опрошенных предпочтут ЛП зарубежного производства, 26,2% ж предпочтут ЛП отечественного производства, а 29,1% – затрудняются в своих предпочтениях.

Изучение мнения населения о том, связаны ли характеристики ЛП, такие как «эффективность» и «стоимость», дало следующие результаты. Подавляющее большинство (70,9%) респондентов считают, что эти характеристики ЛП не всегда зависят друг от друга, 11,7% считают, что данные характеристики ЛП всегда связаны и 17,5% опрошенных затруднились ответить. При этом, 60,2% респондентов считают, что дешевый ЛП может быть эффективнее дорогого.

При альтернативе выбора между старым дешевым отечественным ЛП, применяемым на практике много лет, и новым импортным аналогом, рекомендованным провизором/фармацевтом, 62,1% респондентов предпочтут «старый» ЛП и лишь 37,9% респондентов – «новый».

Если в аптеке не окажется того ЛП, который респондент принимает постоянно, 81,6% опрошенных согласятся на замену, предложенную провизором/фармацевтом (в рамках одного действующего вещества).

Около 45% респондентов ответили, что иногда реклама влияет на выбор и покупку ЛП, около трети всех опрошенных считают, что реклама не влияет ни на выбор, ни на покупку ЛП. Однако 25,2% абсолютно уверены, что на их выбор ЛП влияет реклама ЛП и 16,5% – совершают покупку под влиянием рекламы.

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

- практически все посетители аптек (96,1%) доверяют специалистам в области здравоохранения и более половины опрошенных (55,3%) при покупке ЛП всегда обращаются за консультацией к провизору-фармацевту;
- практически все посетители аптек (98,1%) приобретали когда-либо ЛП без предварительной консультации врача;
- главными критериями по выбору ЛП для населения являются эффективность (58,3%), стоимость (47,6%) и рекомендация специалиста (39,8%);
- около трети (30,0%) населения знакомо с определениями «международное непатентованное наименование» и «воспроизведенный ЛП» и чуть меньше половины (46,6%) знакомо с понятием «оригинальный ЛП»;
- чуть меньше половины посетителей аптек (44,7%) предпочитают препарат зарубежного производства;

- 70,9% населения считает, что стоимость и эффективность ЛП не всегда зависят друг от друга и больше половины населения (62,1%) предпочитает покупать дешевые отечественные ЛП, много лет применяемые на практике;

- больше трети посетителей аптек (81,6%) согласятся заменить отсутствующий необходимый препарат на ЛП, предложенный провизором/фармацевтом;

- практически половина населения (около 45,0%) считает, что иногда реклама влияет на выбор и покупку ЛП.

Полученные данные могут быть использованы при разработке подходов к формированию ассортимента ЛП в аптечной организации, отвечающего задачам государственной политики в части лекарственного обеспечения населения и принципам рационального выбора, таким как соответствие выбираемого ЛП потребностям пациента, регламентирующим документам в части лекарственной терапии (перечням, стандартам лечения), критериям объективности и независимости выбора (обеспечивающие наличие как наиболее эффективных и безопасных ЛП, так и имеющих наименьшую стоимость лечения) на основе актуальной и понятной информации с использованием современных информационных технологий (баз данных ЛП, имеющихся на рынке, результатов мониторинга безопасности ЛП, а также информации о качестве ЛП и их производителей, на которые поступают систематические нарекания по данным контролирующих органов).



ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года и плана ее реализации: приказ Министерства здравоохранения РФ от 13.02.2013 г. № 66.
2. Славич-Приступа А. Аптечный маркетинг. Новосибирск. 2013. 143 с. Slavich-Pristupa A. Aptechny marketing. Novosibirsk. 2013. 143 s.
3. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2015 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи: распоряжение Правительства РФ от 30.08.2014 г. № 2781-р.
4. Доклад Министра здравоохранения Вероники Скворцовой о состоянии конкуренции на рынках лекарственных препаратов и медицинских услуг от 21.11.2013 [Электронный ресурс] - режим доступа: <http://government.ru/news/8354>.
5. Доклад Министра здравоохранения Вероники Скворцовой о состоянии конкуренции на рынках лекарственных препаратов и медицинских услуг от 21.11.2013 [Электронный ресурс] - Режим доступа: <http://government.ru/news/8354>.
6. Ростова Н.Б. Обоснование организационно-фармацевтических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения населения на основе рационального использования лекарственных средств: автореф. дис. ... док. фарм. наук: защищена 21.06.2011 / Ростова Наталья Борисовна. – Пермь, 2011. 363 с.
7. Ростова Н.Б. Обоснование организационно-фармацевтических подходов к оптимизации лекарственного обеспечения населения на основе рационального использования лекарственных средств: автореф. дис. ... док. фарм. наук: защищена 21.06.2011 / Ростова Наталья Борисовна. – Пермь, 2011. 363 с.

УДК: 615.03:615.2

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР СТАТИНОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ПОЛИМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЯХ

Ю.С. Габдрафикова¹, И.А. Киршина¹, С.Е. Козлов², А.В. Солонина¹,¹ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»;²ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»*Габдрафикова Юлия Сергеевна – e-mail: GabdrafikovaYS@yandex.ru*

Изучены архивные данные 200 пациентов с сосудистой коморбидностью (средний возраст 60±5 лет), находившихся на длительном амбулаторном лечении в многопрофильной поликлинике Пермского края в период с января 2010 по декабрь 2014 года. Выделены семь вариантов полиморбидных состояний. Проанализированы побочные эффекты статинов. Изучены их взаимодействия с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения рассмотренных сочетанных патологий. Проведена оценка плеiotропных эффектов статинов для рационального выбора конкретных препаратов из группы гиполипидемических средств. Выделены статины по международному непатентованному названию в каждом варианте полиморбидного состояния с указанием влияния на течение сочетанных патологий. Установлены дифференцированные рекомендации для выбора конкретного препарата из группы статинов при сочетании сосудистой коморбидности с наиболее часто встречаемыми патологическими состояниями.

Ключевые слова: статины, сосудистая коморбидность, полиморбидность.

Archival data of 200 patients with vascular comorbidity (mean age 60±5 years) were studied, who was for a long period of outpatient treatment in a multidisciplinary clinic of the Perm region in the period from January 2010 to December 2014. Were selected 7 options polymorbidly states. The side effects of statins were analyzed. Their interaction with drugs recommended for the treatment of concomitant pathologies considered was studied. Evaluation of pleiotropic effects of statins for the rational selection of a specific remedy from the group of lipid-lowering drugs. Statins are allocated by international non-proprietary name in each version polymorbid status indicating the influence on the course of concomitant pathologies. Differentiated recommendations for the choice of a particular drug from the group of statins when combined vascular comorbidity with the most frequent pathological conditions.

Key words: statins, vascular comorbidities, polymorbidity.

В настоящее время по оценкам Всемирной организации здравоохранения заболевания сердечно-сосудистой системы являются самыми распространенными и характеризуются тяжелым течением и высокой смертностью [1, 2].

Тяжесть и прогноз при этих заболеваниях обусловлены не только их сочетанием, но и наличием у пациентов других сопутствующих заболеваний, что особенно характерно для лиц старше 50 лет. Сочетания различных сердечно-сосудистых заболеваний определяют термином «сосудистая коморбидность» [3].

Самым выявляемым вариантом (78%) сосудистой коморбидности является сочетание хронической ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и сосудистого атеросклероза (СА) [3, 4].

По российским стандартам лечения сосудистой коморбидности требуется обязательное назначение 4–5 лекарственных средств разных фармакотерапевтических групп одновременно, например, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов первого типа к ангиотензину, гиполипидемические средства-ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор (статины), β1-адреноблокаторы и другие [5, 6, 7]. Многочисленные исследования доказали, что все эти лекарственные средства при совместном применении достоверно улучшают прогноз при этих заболеваниях [1, 3].

Наибольшее количество вопросов у врачей и пациентов возникает при назначении и применении статинов. У врачей при назначении статинов возникают трудности выбора конкретного препарата для минимизации их побочных эффектов при взаимодействии с другими лекарственными средствами в условиях «неизбежной» полипрагмазии. Пациентов «тревожит» большое количество побочных эффектов, указанных в инструкциях по применению, «непонимание» цели длительного лечения статинами и отсутствие заметного клинического эффекта от их применения.

Целью исследования явился анализ побочных эффектов статинов, изучение их взаимодействия с лекарственными средствами, рекомендованными для лечения некоторых сочетаний сосудистой коморбидности с другими распространенными заболеваниями, оценка плеiotропных эффектов статинов для рационального выбора конкретных препаратов из группы статинов.

Материал и методы

Были проанализированы архивные данные (амбулаторные карты) 200 пациентов (средний возраст 60±5 лет), находившихся на амбулаторном лечении в многопрофильной поликлинике Пермского края за период с января 2010 по декабрь 2014 года.

Условием включения пациентов в исследование было обязательное наличие у них сосудистой коморбидности,

включающей АГ, ИБС, СА (коды по МКБ-10 -I10-I15; I25.2-I25.9; I25.0-соответственно) в сочетании с одним из вариантов иной распространенной патологии. Изучаемые варианты патологии, встречающейся с сосудистой коморбидностью, представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.

Варианты патологии, встречающиеся с сосудистой коморбидностью

Варианты патологии	Код и наименование по МКБ-10	%
Цереброваскулярная болезнь	I67.2 Церебральный атеросклероз I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга	27
Сахарный диабет 2-го типа	E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет	19,1
Хроническая обструктивная болезнь легких	J40 Бронхит неуточненный, острый или хронический J42 Хронический бронхит неуточненный J43 Эмфизема J44 Другая хроническая обструктивная легочная болезнь J47 Бронхоэктазия	15,8
Остеопороз	M80 Остеопороз с патологическим переломом M81 Остеопороз без патологического перелома	12,5
Фибрилляция предсердий	I48 Фибрилляция и трепетание предсердий I49 Другие нарушения сердечного ритма	9,9
Деменция	F00-F09 Органические, включая симптоматические, психические расстройства	8,5
Ожирение	E66 Ожирение	7,2

ТАБЛИЦА 2.

Варианты изученных полиморбидных состояний

№№	Варианты полиморбидных состояний
1	АГ + ИБС + СА + Цереброваскулярная болезнь
2	АГ + ИБС + СА + Сахарный диабет 2-го типа
3	АГ + ИБС + СА + Хроническая обструктивная болезнь легких
4	АГ + ИБС + СА + Остеопороз
5	АГ + ИБС + СА + Фибрилляция предсердий
6	АГ + ИБС + СА + Деменция
7	АГ + ИБС + СА + Ожирение

Лекарственные препараты, рекомендованные для лечения пациентов с этими патологиями, были сопоставлены со стандартами оказания первичной медико-санитарной помощи, национальными рекомендациями по лечению, федеральным руководством по использованию лекарственных средств и государственным реестром лекарственных средств, рекомендациями для длительного амбулаторного лечения [5–12].

Результаты и их обсуждение

При всех заболеваниях указанной выше сосудистой коморбидности рекомендуется назначение статинов в умеренных или высоких дозах при отсутствии противопоказаний (уровень доказательности А).

В настоящее время для применения в Российской Федерации зарегистрировано шесть наименований статинов: симvastатин, ловастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин [5, 9], в числе которых более 30 торговых наименований. Изучение лекарственных назначений в амбулаторных картах показало, что наиболее часто (94%) используются симvastатин, аторвастатин и розувастатин.

Доказано, что кроме основного гиполипидемического действия статины обладают и плеiotропными эффектами, которые проявляются при их длительном применении (от трех месяцев и более) и могут оказывать дополнительное лечебное действие [13]. Наиболее хорошо изучено положительное влияние статинов на функциональное состояние эндотелия сосудов. Кроме того, на фоне терапии статинами отмечаются их антиишемические, антикоагуляционные, антиоксидантные и другие плеiotропные действия. Ряд этих положительных свойств являются общими для всех статинов, вместе с тем, у отдельных представителей этой фармакологической группы существуют специфические различия, как в особенностях плеiotропных эффектов, так и в степени их выраженности. Например, отмечено более выраженное антиишемическое действие аторвастатина, по сравнению с симvastатином, и более значимый антиаритмический эффект розувастатина, по сравнению с аторвастатином [13].

Анализ клинко-фармакологических статей и инструкций по применению различных статинов показал, что все рассматриваемые препараты имеют одинаковые противопоказания: повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, возраст до 18 лет, беременность и период лактации, индивидуальная непереносимость. Все статины могут вызывать аллергические реакции, ухудшать функции опорно-двигательного аппарата, отрицательно влиять на желудочно-кишечный тракт: боли в животе, запор, тошнота и другие. Указанные препараты ограничены в применении при почечной и печеночной недостаточности и в разной степени оказывают негативные влияния на центральную нервную систему, вызывая головокружение, головную боль, расстройства сна, парестезии, депрессии и другие состояния.

Установлено, что все статины при их совместном применении с препаратами для лечения сосудистой коморбидности не оказывают взаимного влияния на фармакокинетику, фармакодинамику и фармакологический эффект, что позволяет предположить, что для лечения сосудистой коморбидности можно назначать любой препарат из группы статинов. Однако при сочетании сосудистой коморбидности с другой патологией необходим дифференцированный выбор статина. Варианты изученных полиморбидных состояний представлены в таблице 2.

По результатам крупных проспективных исследований назначение статинов при цереброваскулярной болезни настоятельно рекомендуется даже при низком сосудистом риске [1, 14]. Однако, все статины очень часто ($\geq 1/10$) могут вызывать головокружения и головную боль даже при отсутствии выраженной цереброваскулярной патологии. Таким образом, при первом рассмотренном нами варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + цереброваскулярная болезнь) указанные побочные действия у

пациентов могут снижать их приверженность к лечению. В таком случае целесообразно использовать розувастатин, у которого распространенность и выраженность указанных побочных действий меньше, чем у других статинов. При необходимости целесообразно заменять статины фибратами или использовать препараты никотиновой кислоты (ниацин), входящие в национальные рекомендации, как для лечения цереброваскулярной болезни, так и атеросклероза.

При втором варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + сахарный диабет 2-го типа) нежелательно использовать симвастатин, розувастин, флувастатин, так как симвастатин и розувастатин усугубляют течение сахарного диабета 2-го типа, а флувастатин может спровоцировать его возникновение. Таким образом, при данном варианте полиморбидности предпочтительнее в лечении использовать аторвастатин, правастатин или ловастатин.

При третьем варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + хроническая обструктивная болезнь легких) нежелательно использовать симвастин, розувастатин и правастатин. Правастатин может затруднять дыхание, а симвастатин и розувастатин усугубляют органические поражения легких. Таким образом, при данном варианте полиморбидности в лечении предпочтительнее использовать аторвастатин, флувастатин, ловастатин.

При четвертом варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + остеопороз) нежелательно использовать симвастатин, правастатин, флувастатин, ловастатин. Данные статины могут ухудшать функции опорно-двигательного аппарата, часто вызывая миопатию, миалгию, судороги мышц, что может оказывать негативное влияние на течение системного остеопороза. В свою очередь, аторвастатин и розувастатин оказывают плеiotропные эффекты, связанные со снижением риска развития остеопороза и переломов костей. Таким образом, при данном варианте полиморбидности предпочтительнее в лечении использовать аторвастатин и розувастатин.

При пятом варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + фибрилляция предсердий) нежелательно использовать симвастатин, аторвастатин, правастатин. Правастатин может усугубить фибрилляцию предсердий, увеличивая частоту предсердных сокращений. Аторвастатин ограничивает дозу дигоксина, который широко используется для лечения постоянной формы фибрилляции предсердий. Использование при указанном нарушении ритма некоторых других антиаритмических препаратов (амиодарон, верапамил, дилтиазем) в свою очередь ограничивает до 20 мг в сутки дозу симвастатина, что делает менее эффективным его использование. При данном варианте полиморбидности следует учитывать, что розувастатин оказывает плеiotропный антиаритмический эффект, что делает выбор этого препарата более предпочтительным. Таким образом, при данном варианте полиморбидности целесообразно в лечении использовать розувастатин, флувастатин и ловастатин.

При шестом варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + деменция) некоторые рассматриваемые нами статины могут положительно влиять на течение деменции. Плеiotропные эффекты таких препаратов, как аторвастатин и розувастатин, могут замедлять прогрессирование

нейродегенеративной деменции (болезни Альцгеймера) и сосудистой деменции. Таким образом, при данном варианте полиморбидности предпочтительнее в лечении использовать аторвастатин и розувастатин.

При седьмом варианте полиморбидного состояния (АГ + ИБС + СА + ожирение) нежелательно использовать аторвастатин, который часто ($\geq 1/100, < 1/10$) вызывает увеличение массы тела. Таким образом, при данном виде полиморбидности предпочтительнее в лечении использовать симвастатин, ловастатин, розувастатин, флувастатин, правастатин.

Выводы

1. Установлены дифференцированные рекомендации для выбора конкретного препарата из группы статинов при сочетании сосудистой коморбидности с наиболее часто встречаемыми патологическими состояниями.

2. Побочные действия всех рассмотренных статинов могут ухудшать течение некоторых заболеваний, сочетающихся с сосудистой коморбидностью, что иногда предполагает возможное применение других гиполипидемических лекарственных средств, входящих в национальные рекомендации по лечению.

3. Определено, что при сосудистой коморбидности, аторвастатин и розувастатин имеют существенно меньшее влияние на сопутствующую патологию, что делает их использование более предпочтительным по сравнению с другими препаратами из группы статинов.

4. При сочетании сосудистой коморбидности с другими заболеваниями необходимо учитывать плеiotропные эффекты статинов, положительно влияющие на определенное полиморбидное состояние.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кауров Б.А., Матюхина Е.Б. Особенности частотного спектра заболеваний и полиморбидности у пожилых людей и долгожителей. Клиническая геронтология. 2014. № 1-2. С. 66-71.
Kaurov B.A., Matyukhina E.B. Osobennosti chastotnogo spektra zabolevaniy i polimorbidnosti u pozhilykh lyudey i dolgozhiteley. Klinicheskaya gerontologiya. 2014. № 1-2. S. 66-71.
2. Лазебник Л.Б., Вёрткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход. М.: Эксмо, 2014
Lazebnik L.B., Vyortkin A.L., Konev Yu.V. i dr. Starenie: professional'nyy vrachebnyy podkhod. M.: Eksmo, 2014
3. Румянцева С.А., Ступин В.А., Оганов Р.Г. Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью: клиническое руководство. М.-СПб.: Медицинская книга, 2013.
Rumyantseva S.A., Stupin V.A., Oganov R.G. Teoriya i praktika lecheniya bol'nykh s sosudistoy komorbidnost'yu: klinicheskoe rukovodstvo. M.-SPb.: Medicinskaya kniga, 2013.
4. Белялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств. 3-е изд. М.: Медицинская книга, 2007.
Belyalov F.I. Lechenie sochetannykh rasstroystv. 3-e izd. M.: Medicinskaya kniga, 2007.
5. Стандарты оказания первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни): Приказ Минздрава России от 09.11.2012 № 708н.
Standarty okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi pri pervichnoy arterial'noy gipertenzii (gipertonicheskoy bolezni): Prikaz Minzdrava Rossii ot 09.11.2012 № 708n.
6. Стандарт оказания специализированной медицинской помощи при сердечной недостаточности (Ишемическая кардиомиопатия): Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1554н.

Standart okazaniya specializirovannoy medicinskoj pomoschi pri serdechnoy nedostatochnosti (Ishemicheskaya kardiomiopatiya): Prikaz Minzdrava Rossii ot 24.12.2012 № 1554n.

7. Стандарт оказания специализированной медицинской помощи больным атеросклерозом: Приказ Минздрава России от 22 ноября 2004 г. № 239.

Standart okazaniya specializirovannoy medicinskoj pomoschi bol'nym aterosklerozom: Prikaz Minzdrava Rossii ot 22 noyabrya 2004 g. № 239.

8. Государственный реестр лекарственных средств [электронный источник] - режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>.

Gosudarstvenniy reestr lekarstvennykh sredstv [elektronniy istochnik] - rezhim dostupa: http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx.

9. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов / под ред. И.Е. Чазовой, Л.Г. Ратовой, С.А. Бойцова, Д.В. Небиеридзе и др. Системные гипертензии. 2010.

Diagnostika i lechenie arterial'noy gipertenzii: Rekomendacii Rossiyskogo medicinskogo obschestva po arterial'noy gipertonii i Vserossiyskogo nauchnogo obschestva kardiologov / pod red. I.E. Chazovoy, L.G. Ratovoy, S.A. Boycova, D.V. Nebieridze i dr. Sistemnye gipertenzii. 2010.

10. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца: Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по распоряжению Минздрава РФ специалистов ФГБУ РКНПК МЗ РФ / под ред. Ю.А. Карповой, В.В. Кухарчук, А.А. Лякишев и др. 2013.

Diagnostika i lechenie hronicheskoy ishemicheskoy bolezni serdca: Rekomendacii Vserossiyskogo nauchnogo obschestva kardiologov po

rasporyazheniyu Minzdrava RF specialistov FGBU RKNPK MZ RF / pod. red. Yu.A. Karpovoy, V.V. Kukharchuk, A.A. Lyakishev i dr. 2013.

11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза: Рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза, Всероссийского научного общества кардиологов, Всероссийского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики / под ред. В.В. Кухарчук, Г.А. Коновалов, А.С. Галевич, А.С. Сусеков и др. Российские рекомендации. 2012.

Diagnostika i korrekciya narusheniy lipidnogo obmena s cel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza: Rekomendacii Nacional'nogo obschestva po izucheniyu ateroskleroza, Vserossiyskogo nauchnogo obschestva kardiologov, Vserossiyskogo obschestva kardiosomaticheskoy rehabilitacii i vtorichnoy profilaktiki / pod. red. V.V. Kukharchuk, G.A. Konovalov, A.S. Galyavich, A.S. Susekov i dr. Rossiyskie rekomendacii. 2012.

12. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. 15. М.: Эхо, 2013.

Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Vyp. 15. M.: Ekho, 2013.

13. Юргель Н.В., Кукес В.Г. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Yurgel' N.V., Kukes V.G. Profilaktika neblagopriyatnykh pobochnykh reakcij: vrachebnaya taktika racional'nogo vybora i primeneniya lekarstvennykh sredstv: rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2009.

14. Haffner S.M., Alexander C.M., Cook T.J. et al. Reduced coronary events in simvastatin treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Arch Intern Med. 1999. № 159. P. 2661-2667.



УДК: 615.322

СРАВНИТЕЛЬНОЕ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АЛОЭ ДРЕВОВИДНОГО И АЛОЭ ПЕСТРОГО

В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков, С.Н. Витвинина,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Куркин Владимир Александрович – e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

В результате исследований морфологических и анатомических признаков листьев и побегов алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) и алоэ пестрого (*Aloe variegata* L.) определены дополнительные диагностические признаки, характерные для каждого вида. Данные виды имеют различные морфологические признаки и некоторые отличия в анатомических признаках. Для алоэ древовидного характерно наличие алоиновых клеток в закрытых проводящих пучках листьев и отсутствие таковых в листьях алоэ пестрого. На основе полученных результатов разработаны критерии дифференциальной диагностики, позволяющие достоверно идентифицировать лекарственное сырье.

Ключевые слова: алоэ древовидное, *Aloe arborescens* Mill., алоэ пестрое, *Aloe variegata* L., листья, побеги, морфологические и микроскопические признаки.

As a result of studies of morphological and anatomical features of leaves and shoots of *Aloe arborescens* Mill. and *Aloe variegata* L. identifies additional diagnostic features characteristic for each species. These species have different morphological characteristics and some differences in anatomical signs. *Aloe arborescens* characterized by the presence of aloin cells in closed conducting bundles of leaves, and the lack thereof in the feathery leaves of *Aloe variegata*. On the basis of the obtained results there were development the criteria of differential diagnostics, allowing to reliably identify medicinal raw material.

Key words: *Aloe arborescens* Mill., *Aloe variegata* L., leaves, shoots, morphological and microscopic characteristics.

Введение

Листья и побеги алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) являются лекарственным растительным сырьем и используются как биостимулирующие, регенерирующие, адаптогенные и общетонизирующие средства. Наиболее популярный препарат – сок алоэ. Получают сок алоэ прессованием свежих боковых побегов и листьев, его применяют внутрь при гастритах, гастроэнтероколитах, энтероколитах, запорах; наружно – при лечении гнойных ран, ожогов, воспалительных заболеваний кожи [1, 2, 3]. Существует много разновидностей алоэ, которые широко культивируются в комнатной и оранжерейной культуре. К таковым относится алоэ пестрое (*Aloe variegata* L.), лекарственные свойства которого мало изучены, однако в народной медицине данное растение известно своими бактерицидными свойствами [3]. Несмотря на имеющиеся в литературе и нормативной документации описания морфологических и анатомических признаков листьев и побегов алоэ древовидного, в сравнительном плане сырье данного растения (и листья, и побеги алоэ пестрого) как потенциальная примесь не изучалось.

Цель исследования: сравнительное морфологическое и анатомическое исследования алоэ древовидного и алоэ пестрого.

Материал и методы

Объектом настоящего исследования служили свежие образцы листьев и побегов алоэ древовидного и алоэ пестрого (рис. 1 и 2). Образцы листьев и побегов алоэ древовидного и алоэ пестрого культивированы на кафедре управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии Оренбургского государственного медицинского университета (2015 г.).

Для анатомо-гистологического исследования использовали световой микроскоп следующей марки: цифровой микроскоп «Motic DM111» (возможность увеличения прибора: 4x10; 10x10; 40x10; 100x10).

Микропрепараты образцов растительного материала готовили по следующей методике: брали свежие образцы листьев и побегов алоэ древовидного и пестрого, делали поперечные и продольные срезы лезвием от руки. Полученные срезы помещали на предметное стекло в каплю глицерина с водой [4, 5].

Результаты и их обсуждение

У алоэ древовидного свежие сочные листья мечевидной формы длиной до 70 см, шириной у основания 3–5 см, толщиной 1,5–2 см; с верхней стороны вогнутые, с нижней – выпуклые, голые, толстые, мясистые, покрытые восковым налетом, с шиповато-зубчатым краем, со стеблеобъемлющими пленчатыми влагалищами. Цвет листьев алоэ от зеленовато-бурого до буровато-коричневого, запах слабый, своеобразный, вкус горьковатый. Алоэ имеет короткий ствол (в комнатной культуре стебель не превышает 60 см), иногда достигает в высоту до 1–3 м. Стебель толщиной от 6 до 12 мм, маловетвистый, в нижней части с многочисленными кольцевидными рубцами – следами опавших листьев (рис. 1) [1].

Алоэ пестрое достигает в высоту до 30 см. Листья расположены на коротких стеблях или в прикорневых розетках, тесно растут вокруг стебля тремя спирально закрученными рядами, в длину достигают 10–15 см, с маленькими шипами по краям, покрыты рядами полосок из белых пятнышек.



РИС. 1.
Алоэ древовидное (культивируемый образец).



РИС. 2.
Алоэ пестрое (культивируемый образец).

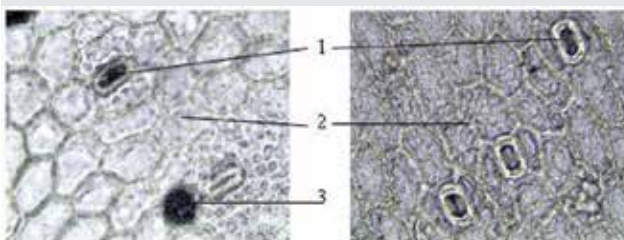


РИС. 3.
Препарат листа с поверхности алоэ древовидного (x400):
А – верхний эпидермис; Б – нижний эпидермис.
Обозначения: 1 – устьице; 2 – хлоренхима; 3 – секреторная клетка.

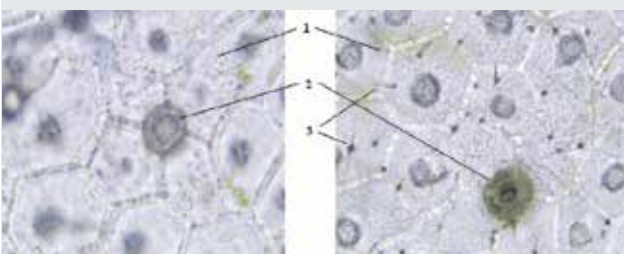


РИС. 4.
Препарат листа с поверхности алоэ пестрого (x400):
А – верхний эпидермис; Б – нижний эпидермис.
Обозначения: 1 – хлоренхима; 2 – устьице; 3 – игольчатые кристаллы.

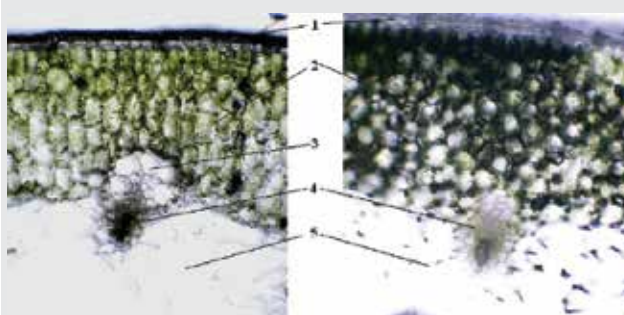


РИС. 5.
Поперечный срез листа алоэ древовидного (x400).

РИС. 6.
Поперечный срез листа алоэ пестрого (x400).

Обозначения: 1 – эпидермис; 2 – палисадная ткань; 3 – «алоиновые» клетки; 4 – закрытый проводящий пучок; 5 – паренхима.

По краю листа алоэ пестрого идет белая полоса. Форма листьев пестрого алоэ треугольная и со временем, когда отмирают внешние листья, их окрас становится золотистым. Цветки в длину вырастают до 3,5 см, на цветоносах до 30 см в высоту (рис. 2) [1].

При рассмотрении листа алоэ древовидного с поверхности видны клетки верхнего эпидермиса с малоизвилистыми или почти прямыми стенками, клетки нижнего эпидермиса – извилистые. Клетки верхнего и нижнего эпидермиса имеют комбинированную форму. Поверхность листа покрыта восковым слоем. Эпидерма однослойная, устьица с 4 околоустьичными клетками (аномотичный тип), причем они погружены в ткань листа. На верхнем эпидермисе диагностируются секреторные клетки (рис. 3А, 3Б) [6].

Как у алоэ древовидного, так и у алоэ пестрого наружная стенка эпидермальных клеток очень толстая, кутикулированная (рис. 5 и 6). Эпидерма подстилается слоем хлоренхимы, у алоэ древовидного состоящим из продолговатых клеток, а у алоэ пестрого – из округлых клеток. В паренхиме данных видов растений содержится большое количество рафидов. Внутренняя часть листа состоит из очень крупной паренхимы, содержащей клеточный сок. На границе хлоренхимы с паренхимой располагаются в один ряд, на расстоянии друг от друга коллатеральные закрытые проводящие пучки с флоэмой, обращенной к эпидермису (рис. 5 и 6). К флоэме снаружи примыкают крупные клетки с коричневатым, мелкозернистым содержимым – так называемые алоиновые клетки – хорошо диагностируемые у алоэ древовидного (рис. 5).

Поперечный срез побегов алоэ не имеет классического строения. Листья алоэ древовидного и алоэ пестрого формируют побег. Нами установлены следующие особенности строения побегов: строение поперечного среза побегов по структуре отражает анатомическое строение листа, при этом у обоих видов с недостаточно сформировавшимися алоиновыми клетками, возможно, это связано с их отсутствием или с трудностью микроскопической диагностики (рис. 7 и 8). На поперечном срезе побегов алоэ диагностируется слой эпидермы. Субэпидермально располагается слой клеток колленхимного характера. Ближе к периферии находятся слои пластинчатой колленхимы, а глубже – угловой. Под колленхимой лежит небольшой слой паренхимы первичной коры (рис. 7 и 8). Первичная кора содержит в ряде вытяну-

тых вдоль стебля клеток пучки рафид или кристаллов. На границе колленхимы с паренхимой располагаются в один ряд, на расстоянии друг от друга коллатеральные закрытые проводящие пучки с флоэмой, обращенной к эпидермису (рис. 7 и 8). В паренхиме содержится большое количество рафид или кристаллов.

Выводы

1. В сравнительном плане изучены морфологические и анатомические признаки листьев и побегов алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) и алоэ пестрого (*Aloe variegata* L.).

2. Выявлен ряд очевидных отличий в морфологии и гистологии листьев и побегов исследуемых видов: отсутствие четко диагностируемых алоиновых клеток в закрытых проводящих пучках листьев алоэ пестрого, различие в форме и размерах клеток эпидермиса сравниваемых объектов, наличие игольчатых кристаллов оксалата кальция на нижнем эпидермисе алоэ пестрого, наличие секреторных клеток на верхнем эпидермисе алоэ древовидного и отсутствие таковых у алоэ пестрого.

3. На основе результатов морфолого-анатомических исследований разработаны критерии дифференциальной диагностики листьев и побегов алоэ древовидного и алоэ пестрого, позволяющие достоверно идентифицировать лекарственное сырье.



ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. С. 859-862.
Kurkin V.A. Farmakognosiya: uchebnik dlya studentov farmaceuticheskikh vuzov (fakul'tetov). 2-e izd., pererab. i dop. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU Roszdava», 2007. S. 859-862.
2. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. С. 321-326.
Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii: Uchebnoe posobie dlya studentov farmaceuticheskikh vuzov. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU Roszdava», 2009. S. 321-326.
3. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2002. С. 536-541.
Muraveva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. Farmakognosiya: uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: Medicina, 2002. S. 536-541.
4. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. 11-е изд. М.: Медицина, 1990. С. 242-245.
Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'yo. MZ SSSR. 11-e izd. M.: Medicina, 1990. S. 242-245.
5. Долгова А.А., Ладыгина Е.Я. Руководство к практическим занятиям по фармакогнозии. М.: Медицина, 1977. С. 182-189.
Dolgova A.A., Ladygina E.YA. Rukovodstvo k prakticheskim zanyatiyam po farmakognozii. M.: Medicina, 1977. S. 182-189.
6. Никитин А.А., Паньков И.А. Анатомический атлас полезных и некоторых ядовитых растений. Л.: Наука, 1982. С. 55-62.
Nikitin A.A., Pankov I.A. Anatomicheskii atlas poleznykh i nekotorykh yadovitykh rasteniy. L.: Nauka, 1982. S. 55-62.
7. Самылина И.А., Ермакова В.А., Бобкова Н.В., Аносова О.Г. Атлас «Фармакогнозия». М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 331-340.
Samylina I.A., Ermakova V.A., Bobkova N.V., Anosova O.G. Atlas «Farmakognosiya». M.: GEOTAR-Media, 2009. S. 331-340.



РИС. 7.
Поперечный срез побега алоэ древовидного (x400).

РИС. 8.
Поперечный срез побега алоэ пестрого (x400).

Обозначения: 1- эпидерма; 2 – колленхима; 3– закрытый проводящий пучок; 4 – паренхима первичной коры.

УДК: 615.322:615.015

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ МОРФОЛОГО-АНАТОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТРАВЫ ГОРЦА ПЕРЕЧНОГО И ГОРЦА МАЛОГО

О.А. Блинова, В.Д. Белоногова,

ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»

Белоногова Валентина Дмитриевна – e-mail: belonogovad@yandex.ru

Проведено сравнительное морфологическое и анатомическое исследование травы горца перечного и малого. Установлены диагностические отличительные морфологические и анатомические признаки. Выявленные признаки положены в основу методического пособия по фармакогнозии «Макроскопический и микроскопический анализ лекарственного растительного сырья, имеющего близкородственные виды».

Ключевые слова: горец перечный, горец малый, морфология, анатомия, макроскопический, микроскопический анализ.

Comparative morphological and anatomical study of the grass *Polygonum hydropiper* L. and *Polygonum minus* Huds. Distinctive set of diagnostic morphological and anatomical characteristics. The signs form the basis of the methodical manual on pharmacognosy «Macroscopic and microscopic analysis of medicinal plant raw materials with closely related species».

Key words: smartweed, knotweed small, morphology, anatomy, macroscopic, microscopic analysis.

Введение

Трава горца перечного – *Herba Polygoni hydropiperis* – применяется в медицинской практике в качестве кровоостанавливающего средства при маточных, желудочно-кишечных и геморроидальных кровотечениях [1, 2]. Горец перечный – *Polygonum hydropiper* L. – относится к семейству *Polygonaceae*, роду *Polygonum* L., секции *Persicaria*. К этому же семейству, роду и секции относится и горец малый – *Polygonum minus* Huds. Он близок по морфологическим признакам, местам обитания [3] и может быть ошибочно заготовлен вместо горца перечного [4].

Согласно нормативной документации [5] определение подлинности травы горца перечного проводят по морфологическим и анатомическим признакам. В литературных источниках [5–8] представлено описание анатомических признаков листа горца перечного без указания отличительных признаков примесей.

Ранее аналогичные исследования были проведены для отличия травы горца почечуйного от примеси – горца шероховатого [9].

Цель исследования: провести сравнительное морфолого-анатомическое исследование травы горца перечного и горца малого и выявить основные отличительные диагностические признаки.

Материал и методы

Материалом исследования явилась цельная и измельчённая трава горца перечного (5 образцов) и горца малого (2 образца), заготовленная в фазу цветения. Образцы для анализа были заготовлены в различных регионах России в 2011–2012 гг. (Чувашская республика, Татарстан, Республика Марий Эл, Пермский край, Костромская область).

Макроскопический и микроскопический анализы травы горца перечного и горца малого проводили по общепринятым методикам [10], анализируя лист, раструб, цветок и соскоб со стебля.

В Государственной фармакопее СССР XI издания [10] предложено два способа приготовления микропрепаратов: в 5%-м растворе натрия гидроксида и в растворе хлоралгидрата. Нами выбран второй способ, так как флавоноиды вступают в реакцию с раствором натрия гидроксида и дают коричневую окраску, что мешает определению анатомических признаков.

Микроскопический анализ проводили с помощью микроскопа «Биомед-6» (увеличение х640), микрофотографии выполняли, используя цифровую камеру «DSM-510», в программе *Scope Photo*.

Результаты и их обсуждение

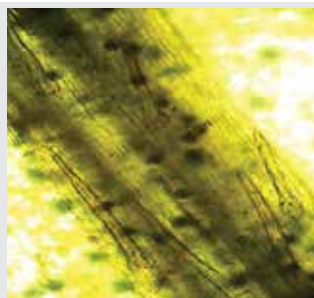
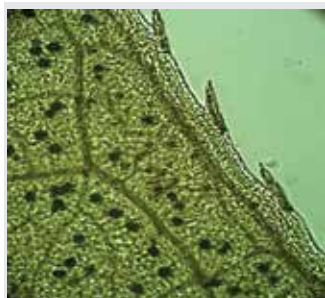
При определении подлинности травы горца перечного и отличия от примеси горца малого мы выявили морфологические отличительные признаки, которые представлены в таблице 1.

Исследования показали, что по морфологическим признакам цельная трава горца перечного и горца малого отличается соцветием, характером раструбов и плодов. У измельчённого сырья эти признаки не могут быть

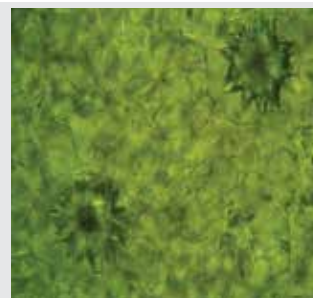
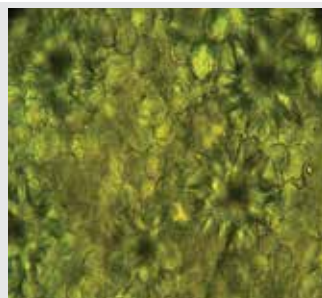
ТАБЛИЦА 1.

Отличительные морфологические признаки горца перечного и горца малого

Признак/вид горца	Горец перечный - <i>Polygonum hydropiper</i> L.	Горец малый - <i>Polygonum minus</i> Huds.
Поверхность раструба	голый	прижато-волосистый
Реснички по верхнему краю раструба	короткие	длинные
Окраска раструба	красноватая	бурая
Соцветие	кисть поникающая	кисть прямостоячая
Наличие железок на околоцветнике	имеются (золотисто-жёлтые)	отсутствуют
Характер плодов	орешки трёхгранные, матовые	орешки трёхгранные, блестящие



А
РИС. 1.
Пучковые волоски листа горца перечного: по краю (А),
по жилке (Б).



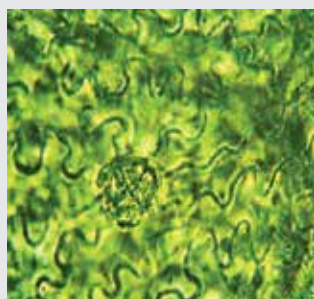
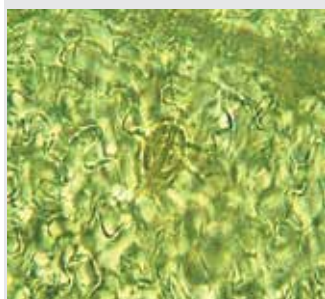
А
РИС. 5.
Друзы оксалата кальция горца перечного (А) и горца малого (Б).



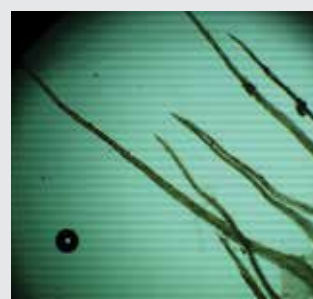
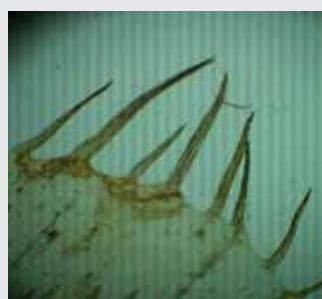
А
РИС. 2.
Пучковые волоски листа горца малого: по краю (А),
по поверхности листа (Б).



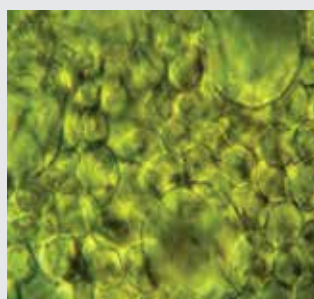
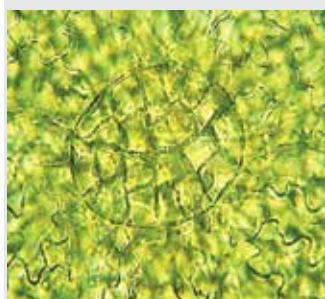
РИС. 6.
Вместилища на листьях горца перечного.



А
РИС. 3.
Желёзки горца перечного и малого: А – состоящие из двух клеток;
Б – состоящие из четырёх клеток.



А
РИС. 7.
Реснички по краю раструба горца перечного (А)
и горца малого (Б).



А
РИС. 4.
Желёзки с многоклеточной головкой (А), «гигантские» клетки
(Б) листа горца малого.



А
РИС. 8.
Слоистые плоские волоски на раструбах горца перечного (А)
и горца малого (Б).

установлены. Поэтому для определения подлинности измельчённого сырья обязательным является проведение микроскопического анализа.

Выявление анатомических признаков проводили по исследованию строения: листа, раструба, соскоба со

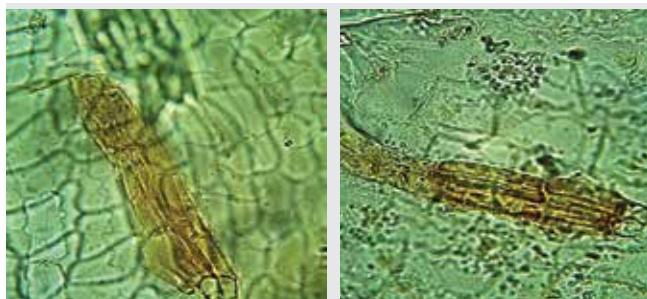


РИС. 9.
Плёнчатые волоски на раструбах горца перчатого (А)
и горца малого (Б).



РИС. 10.
Вместилища на цветках горца
перчатого.



РИС. 11.
Желёзка горца малого
с многоклеточной головкой.

стебля и цветка. Нами исследовано по десять микропрепаратов каждого образца.

При микроскопическом анализе листьев сравнивали верхние, средние и нижние листья. Анализ микропрепаратов листа показал, что эпидермис верхней и нижней стороны листа горца перчатого и малого имеет извилистые стенки. Устьица аномоцитного типа, расположены на верхней и нижней стороне листа.

Пучковые волоски присутствуют как у горца перчатого, так и у горца малого, но у горца перчатого располагаются по краю листовой пластинки и по жилке нижней стороны листа (рис. 1), а у горца малого, кроме того, и по всей поверхности верхней и нижней стороны листа (рис. 2). Из литературных источников [4] известно, что желёзки характерны только для горца перчатого, у горца малого они отсутствуют. Наши исследования показали, что мелкие бесцветные или светло-бурые желёзки, состоящие из 2–4 клеток, встречаются как у горца перчатого, так и у горца малого, и расположены на верхней и нижней стороне листа (рис. 3).

Кроме того, на эпидермисе нижней стороны листа горца малого обнаружены крупные желёзки с многоклеточной головкой, а на эпидермисе верхней стороны – «гигантские» клетки округлой формы (рис. 4).

На эпидерме листа горца перчатого (верхняя и нижняя сторона) крупных многоклеточных желёзок и «гигантских» клеток не найдено.

В мезофилле листа обоих видов обнаружены многочисленные друзы оксалата кальция (рис. 5).

Нами определён отличительный диагностический анатомический признак для горца перчатого – это наличие погружённых схизогенных вместилищ в паренхиме листа (рис. 6). Данный признак у горца малого не найден.

Все указанные признаки были обнаружены на верхних, средних и нижних листьях горца перчатого и малого.

Таким образом, нами установлены анатомические диагностические признаки листьев горца перчатого, отличающие его от примеси – горца малого: наличие крупных схизогенных вместилищ, отсутствие крупных многоклеточных железок, гигантских клеток и пучковых волосков по всей поверхности верхней и нижней стороны листа.

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительные анатомические признаки травы горца перчатого и малого

№	Анатомические диагностические признаки	Исследуемые части сырья							
		листья		раструб		цветки		стебель (соскоб)	
		г.п.	г.м.	г.п.	г.м.	г.п.	г.м.	г.п.	г.м.
1	Пучковые волоски по краю листа	+	+						
2	Пучковые волоски по всей поверхности листа	-	+						
3	Пучковые волоски с нижней стороны листа по жилке	+	+						
4	Крупные «гигантские клетки» с верхней стороны листа	-	+						
5	Слоистые плоские волоски	-	-	+	+	-	-	-	-
6	Плёнчатые волоски	-	-	+	+	-	-	-	-
7	Друзы	+	+	+	+	+	+	+	+
8	Схизогенные вместилища	+	-	+	-	+	-	+	-
9	Желёзки с двухклеточной головкой	+	+	+	+	+	+	+	+
10	Желёзки с четырёхклеточной головкой	+	+	-	-	+	+	-	-
11	Желёзки с многоклеточной головкой	-	+	-	-	-	+	-	-
12	Пыльца					+	+		

Примечание: **г.п. – горец перчатый, г.м. – горец малый.

Микроскопический анализ раструбов горца перечного и малого показал, что эпидермис имеет прямые или извилистые стенки. Устьица аномоцитного типа, как у листьев.

По краю раструба горца перечного расположены короткие реснички, у горца малого – реснички длинные (рис. 7). Исследования, проведённые нами, подтвердили литературные сведения [11].

Волоски на раструбах двух типов: слоистые плоские с расширенным основанием (рис.8) и пленчатые, состоящие из нескольких рядов клеток и имеющие двухклеточное основание (рис. 9), одинаковые как у горца перечного, так и у горца малого.

На раструбах, как и на листьях обоих видов, обнаружены мелкие желёзки, состоящие из двух клеток и друзы оксалата кальция. На раструбах горца перечного обнаружены схизогенные вместилища.

При рассмотрении соскоба со стебля обоих видов обнаружены железки, состоящие из двух клеток, и друзы. У горца перечного кроме этого имеются схизогенные вместилища.

Микроскопическое исследование цветков горца перечного и малого показало наличие общих признаков – друзы, округлой формы пыльца, двух- и четырёхклеточные желёзки. Отличительными анатомическими признаками цветков горца перечного является наличие схизогенных вместилищ (рис. 10), а у цветков горца малого – крупных желёзок с многоклеточной головкой (рис. 11).

На основании проведённых исследований нами составлена сравнительная таблица анатомических признаков горца перечного и горца малого (таблица 2).

Таким образом, характерным отличительным анатомическим признаком горца перечного является наличие округлых схизогенных вместилищ с красно-бурым содержанием во всех органах, которые отсутствуют у горца малого. Кроме того, отличительным признаком горца малого является наличие крупных желёзок с многоклеточной головкой, которые обнаружены на листьях и цветках. Для достоверной идентификации травы горца перечного и отличия его от примеси (горца малого) следует смотреть не только листья, но и цветки.

Выводы

1. Проведено сравнительное морфолого-анатомическое исследование травы горца перечного и малого.

2. Установлены диагностические морфолого-анатомические признаки, позволяющие определять подлинность сырья.

3. На основании проведённых исследований составлены сравнительные таблицы морфологических и анатомических признаков, которые включены в пособие: «Макроскопический и микроскопический анализ лекарственного растительного сырья, имеющего близкородственные виды».

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный Реестр лекарственных средств и изделий медицинского назначения. М. 2013. 455 с.
Gosudarstvenniy Reestr lekarstvennykh sredstv i izdeliy medicinskogo naznacheniya. M. 2013. 455 s.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд., перераб., испр. и доп. М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010. 1216 с.
Mashkovskiy M.D. Lekartvennye sredstva. 16-e izd., pererab., ispr. i dop. M.: Novaya volna: Izdatel' Umerenkov, 2010. 1216 s.
3. Маевский П.Ф. Флора средней полосы Европейской части СССР. Л.: Колос, 1964. С. 211-212.
Maevskiy P.F. Flora sredney polosy Evropeyskoy chasti SSSR. L.: Kolos, 1964. S. 211-212.
4. Правила сбора и сушки лекарственных растений (сборник инструкций). М.: Медицина, 1985. С. 64-67.
Pravila sora i sushki lekarstvennykh rasteniy (sbornik instrukciy). M.: Medicina, 1985. S. 64-67.
5. Государственная фармакопея СССР. Издание XI. М.: Медицина, 1990. Т. 2. 397 с.
Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR. Izdanie XI. M.: Medicina, 1990. T. 2. 397 s.
6. Гаммерман А.Ф., Зеленина Л.В. Диагностическая анатомия видов рода Polygonum L. Секции Persicaria / Вопросы фармакогнозии СССР. Ленинградский химико-фармацевтический ин-т. 1964. С. 97-112.
Gammerman A.F., Zelenina L.V. Diagnosticheskaya anatomiya vidov roda Polygonum L. Sekcii Persicaria / Voprosy farmakognozii SSSR. Leningradskiy khimiko-farmaceuticheskij in-t, 1964. S. 97-112.
7. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических ВУЗов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрави», 2007. С. 814-820.
Kurkin V.A. Farmakognosiya. Uchebnik dlya studentov farmacevticheskikh VUZov (fakul'tetov). 2-e izd., pererab. i dop. Samara: OOO «Ofort», GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2007. S. 814-820.
8. Самылина И.А., Аносова О.Г. Фармакогнозия. Атлас: учебное пособие. В 2 т. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
Samylyina I.A., Anosova O.G. Farmakognosiya. Atlas: uchebnoe posobie. V 2 t. M.: GEOTAR-Media, 2007.
9. Блинова О.Л., Печерская Л.Г. Сравнительный морфолого-анатомический анализ травы горца почечуйного и шероховатого. Состояние и перспективы оптимизации и эффективности в фармакогнозии, технологии, клинике. Ярославль, 2014. С. 56-61.
Blinova O.L., Pecherskaya L.G. Sravnitel'niy morfologo-anatomicheskij analiz travy gorca pochechuynogo i sherokhovatogo. Sostoyanie i perspektivy optimizatsii i effektivnosti v farmakognozii, tekhnologii, klinike. Yaroslavl', 2014. S. 56-61.
10. Государственная фармакопея СССР. Издание XI. М.: Медицина, 1987. Т. 1. 366 с.
Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Izdanie XI. M.: Medicina, 1987. T. 1. 366 s.
11. Овеснов С.А., Ефимик Е.Г., Козьминых Т.В. и др. Иллюстрированный определитель растений Пермского края / под ред. док. биол. наук С.А. Овеснова. Пермь: Книжный мир, 2007. 743 с.
Ovesnov S.A., Efimik E.G., Koz'minykh T.V. i dr. Illyustrirovanniy opredelitel' rasteniy Permskogo kraja / pod red. dok. boil. nauk S.A. Ovesnova. Perm': Knizhniy mir, 2007. 743 s.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 616.12-089.168.1-06

Код специальности ВАК: 14.01.26

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНОМ УДАЛЕНИИ ЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ ЭЛЕКТРОДОВ

К.А. Косоногов, А.Я. Косоногов,

ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», г. Н. Новгород

Косоногов Алексей Яковлевич – e-mail: alexcs61@mail.ru

Цель: на основании собственного опыта изучить причины осложнений при удалении электродов, возможности их лечения и найти пути их снижения. Материал и методы: в работе суммирован опыт операций у 115 пациентов, выполненных в 2011–2015 гг. Женщин было 64 (55,65%). Удалено 178 эндокардиальных электродов, средний возраст электрода составил $102,32 \pm 70,67$ месяца. В среднем у одного пациента было извлечено 1,54 электрода. Основным показанием для удаления системы ЭКС было наличие инфекции (80,19%). Всего было 10 осложнений (8,69%), из них больших – 4 (3,48%), малых – 6 (5,2%). Отмечены 2 (1,73%) летальных исхода, не связанных непосредственно с операцией и обусловленных длительным сепсисом. Также выявлено значительное снижение количества осложнений после 60 выполненных процедур (с 16,67 до 1,81%). В исследование включены только случаи, где использовались системы механической экстракции и ловушки. Выводы: экстракция электродов чрезвычайно сложная процедура. При механической экстракции могут возникнуть осложнения (более 10%) в период начального накопления опыта. После выполнения более 60 процедур количество осложнений резко снижается. Связанная с операцией летальность отсутствует.

Ключевые слова: электрокардиостимулятор, инфекция, электродный сепсис, экстракция электродов, осложнения.

Aims: to study complications which may occur after lead extraction using mechanical extraction tools and snares, to find the way to lower complication rate. Materials and methods: In this study we evaluated complication rate between 115 patients who underwent transvenous lead extraction in our clinic from Jun 2011 till Dec 2015. In this group 64 (55.65%) were women. 178 leads were extracted ($1,62$ mean), the mean dwelling time was $102,32 \pm 70,67$ months. The main indication was pocket or lead infection (80,87%). Other indications for lead removal were mechanical. 10 (8,70%) complications were observed, including 4 major complications (3,48%), 6 (5,2%) minor complications. Two deaths, apparently not related to the extraction procedure, were observed in patients with persistent systemic infection and multiple organ failure. Taking into consideration the learning curve, it is marked that after a surgeon carries out 60 procedures, the complications rate significantly decreases. The mean complication rate (both major and minor complications) of first 60 procedures is 16,67% and 1,81% after 60 procedures in this group. The study comprised cases, where mechanical extraction tools and snares were required. Patients with simple traction lead removal were excluded from this study. Conclusion: Lead extraction is complex procedure required experience and special tools. Complication rate may overcome 10%, but will reduce afterwards with surgeons' gaining of experience. No procedure-related mortality occurred.

Key words: lead extraction, complications, pacemaker, infective endocarditis.

Введение

В связи с бурным ростом количества имплантаций водителей ритма – ЭКС, ИКД, СРТ-устройств – увеличилось и количество пациентов с показаниями к удалению систем стимуляции и/или электродов. Во всем мире удаление электродов проводится эндоваскулярными и открытыми методиками. К первым относятся простая тракция, тракция с использованием запирающих стилетов, ловушек, ретриверов, дилаторов, лазерных и электрохирургической диссекции.

Ежегодно во всем мире извлекается около 10 000–15 000 электрокардиостимуляторов и имплантируемых дефибрилляторов с использованием специальных средств удаления [1, 2, 3]. Во время процедуры удаления (экстракции) эти приспособления позволяют освободить эндокардиальные электроды от фиброзной капсулы в венозных сосудах, от структур сердца и других электродов [2–6]. Наиболее частым показанием для удаления антиаритмических устройств была инфекция, неисправность, удаление оставленных ранее или отзывааемых электродов. Но в последние годы значительно увеличилось количество имплантаций в связи с необходимостью апгрейда системы, замены ресинхронизирующих устройств и дефибрилляторов, что привело к существенному увеличению количества удалений электродов. Необходимость полностью удалять инфицированные электроды привела к разработке инструментов для разрушения фиброзной ткани вокруг электрода, образующейся внутри сосудов и сердца.

Более двух десятилетий применяются полипропиленовые и тефлоновые расширители, предложенные Byrd, Cook Corporation Inc. Расширители представляют из себя 2 трубки, входящие одна в другую, с диапазоном размеров от 7 до 13 Fr, они применяются в сочетании с блокирующим стилетом. Это позволяет оператору держать электрод в натяжении, в то время, как расширитель проводится над электродом, разделяя вокруг фиброзные ткани [7]. Телескопические расширители используются также совместно с лазерными катетерами, радиочастотным наконечником расширителя и механическим режущим инструментом [2, 5, 6, 8]. Вместе с тем известно, что экстракция электродов с применением различных устройств сопряжена с риском развития различных осложнений, гемоперикардом и другими угрожающими жизни осложнениями, вплоть до летального исхода.

В базе данных FDA за промежуток времени с 1998 по 2005 год в разделе по использованию медицинских изделий приводятся данные о 26 больших осложнениях во время экстракции электродов с применением произвольных средств. Из этого количества 18 (n=5; 27%) смертельных исходов связано с разрывом верхней полой вены, а также кровотечением (n=6; 33%), гемоперикардом (n=2; 11%), остановкой дыхания (n=1; 6%) и неуточненными причинами (n=4; 22%). Из 10 пациентов, перенесших экстренную торакотомию или стернотомию, 8 выжили, в том числе один пациент с разрывом трехстворчатого клапана [9]. Позднее Европейское нерандомизированное, многоцентровое исследование применения эксимерного лазера для удаления эндокардиальных электродов у 292 пациентов сообщает о 5,1% осложнений, в том числе 10 несмертельных сосудистых повреждений и перфораций сердца [10].

Определение осложнений

В данной работе классификация осложнений основана на экспертном соглашении Общества по изучению ритма сердца по трансвенозному удалению электродов [1].

Время возникновения осложнений

– Осложнение во время проведения процедуры: любое явление, связанное с выполнением процедуры, которое возникло или стало очевидным с момента появления пациента в операционной вплоть до момента его транспортировки из операционной. Это понятие включает осложнения, относящиеся к подготовке пациента, проведению обезболивания, а также к разрезу кожи и ее зашиванию.

– Осложнение после проведения процедуры: любое явление, связанное с процедурой, которое возникло или стало очевидным в течение 30 дней после периода выполнения процедуры.

– Большое осложнение: любой исход, связанный с процедурой, который является жизнеугрожающим или приводит к смерти, либо явление, обусловившее стойкое или значительное нарушение дееспособности, либо любое явление, потребовавшее серьезного хирургического вмешательства для предотвращения какого-либо вышеперечисленного исхода.

– Малое осложнение: любое нежелательное явление, связанное с процедурой и потребовавшее медицинского вмешательства или незначительного процедурного вмешательства для лечения, но без стойкого или значительного ограничения функций пациента, не угрожающее его жизни и не приводящее к смерти [1].

Цель исследования: на основании собственного опыта изучить причины осложнений при удалении электродов, возможности их лечения и найти пути их снижения.

Материал и методы

В данном исследовании мы коснулись темы осложнений эндоваскулярных оперативных вмешательств по удалению систем кардиостимуляции. В работе обобщен опыт операций у 115 пациентов, выполненных с апреля 2011 по декабрь 2015 года. Суммарно удалено 178 эндокардиальных электродов. В исследование включены только случаи использования механической системы экстракции. Удаление электродов простой тракцией было критерием исключения. Общая характеристика группы пациентов указана в таблице 1. Показания к удалению наглядно изложены в таблице 2.

При эндоваскулярной методике удаления после выделения системы ЭКС коннекторные части электродов отсекались, электрод максимально высвобождался до зоны прямого входа в вену. После чего производится тракция электрода. При ее неэффективности использовалось оборудование для удаления электродов компании Cook Medical Inc. В первую очередь применялось проведение запирающего стилета Liberator. В случае если тракция также безуспешна, использовались дилаторные ножны (тефлоновые или полипропиленовые) с одновременной противотракцией. При невозможности проведения дилаторов из-за выраженных сращений использовалась система механической дезоблитерации Cook Evolution 9 Fr или 11Fr, которая более эффективна, чем дилаторы. Следующим этапом при неэффективности предыдущих, либо самостоятельно в случае невозможности использования

запирающего стилета, было использование ловушек Needle's Eye 54 см и 94 см. Использовались доступы через правую яремную, либо бедренную вену. При наличии противопоказаний для эндоваскулярного метода, пациент направлялся для удаления электрода открытым доступом. Статистическая обработка данных выполнена программным пакетом STATISTICA 12.

Результаты и их обсуждение

Всего зарегистрировано 10 осложнений, среди них четыре были большими и шесть малыми. Смертей от хирургических осложнений не было.

Осложнением, вызывающим наибольшую тревогу, является гемоперикард. Выявлено пять случаев данного осложнения, потребовавших дренирования, одной пациентке пришлось выполнить торакотомию – ушивание раны выводного тракта правого желудочка после манипуляций с системой Needle's Eye, другой пациентке выполнена ревизия, дренирование перикарда субкисфоидальным доступом, двум другим выполнены пункция и дренирование перикарда. Незначительный гемоперикард, не требовавший оперативного лечения, был у одной пациентки после удаления двух электродов. В четырех случаях причинный электрод был предсердный, в одном случае при удалении желудочкового электрода системой Needle's Eye была нанесена рана в выводном тракте правого желудочка.

Летальность. Непосредственно от хирургических осложнений летальных исходов не зарегистрировано.

ТАБЛИЦА 1.
Группа пациентов

Параметр	Значение
Пациенты	115
Среди них женщин	64 (55,65%)
Возраст, лет	67,55 ± 15,03
Удалено электродов	178
Средний возраст электрода, мес.	102,32 ± 70,67
Удалено электродов на одного пациента	1,54
Желудочковых, абс.	108
Левожелудочковых, абс.	3
Предсердных	58
Дефибриллирующих электродов	9
Множественные электроды в полости сердца (3 и более)	10 (8,9%) пациентов 32 электрода

ТАБЛИЦА 2.
Показания к удалению электродов

Показания	Количество пациентов
Инфекционных всего, абс. (%)	93 (80,87%)
В т.ч., септический эндокардит, абс. (% от инфицированных)	23 (24,73%)
Пролежень ложа ЭКС, абс. (%)	54 (46,96%)
Электродный свищ, инфицирование эндокардиального электрода, абс. (%)	13 (11,30%)
Удаление компрометированного электрода после ранее удаленной системы стимуляции, абс. (%)	26 (22,61%)
Механическое нарушение работы электрода, абс. (%)	18 (15,65%)
Апгрейд системы при непроходимости доставляющей вены, абс. (%)	4 (3,48%)

В послеоперационном периоде погибли две пациентки с электродным сепсисом давностью более полугода. У одной пациентки на фоне длительного септического состояния после удаления электрода выявлен гемоперикард, проводились пункция и дренирование перикарда. Явления гемоперикарда были купированы, однако пациентка погибла на шестой день от полиорганной недостаточности. На вскрытии признаков гемоперикарда не выявлено, шоковое легкое, признаки полиорганной недостаточности. У второй пациентки также был длительный септический анамнез, лечилась амбулаторно в районной больнице. Была выполнена попытка удаления электрода, однако пройти дилаторами и системой Evolution больше чем на несколько сантиметров подключичной вены не удалось из-за выраженных сращений (рис. 1, 2). Принято решение удалять электрод открытым способом. Однако, к концу вторых суток после попытки



РИС. 1.
Фото с аутопсии. Спайка в области перехода подключичной вены в верхнюю полую вену. Очень выраженный спаечный процесс у пациентки с длительным анамнезом септического состояния. При надавливании выделяется мутная желтая жидкость. Наружная оплетка электрода была удалена во время операции.



РИС. 2.
Фото с аутопсии. Спайки на электроде в зоне верхушки правого желудочка.

удаления больная умерла от фибрилляции желудочков. На вскрытии выявлены выраженные соединительно-тканые сращения с гнойным отделяемым вдоль всего электрода.

Следует отметить, что все летальные исходы были у пациентов с длительным септическим анамнезом, неэффективным медикаментозным лечением на фоне сохраняющегося источника инфекции.

Основные осложнения представлены в таблице 3 в соответствии с классификацией [1].

Из малых осложнений также зарегистрировано две послеоперационных гематомы, потребовавшие хирургического вмешательства для ликвидации кровотечения. В обоих случаях пациенты принимали варфарин с отменой за два дня до процедуры, МНО перед операцией 1,3–1,6. В одном случае кровотечение в области доставляющей вены, купировано тампонированием, ушиванием тканей в зоне кровотечения, во втором случае – диффузное подкравливание из мелких сосудов в зоне иссеченного ложа. В двух случаях – миграция фрагментировавшегося кончика электрода в легочную вену. Пациентам были назначены антикоагулянты (Варфарин с целевым МНО 2,0–3,0), по ЭхоКС признаков легочной гипертензии не выявлено, нарастания дыхательной недостаточности не было. Контрольные осмотры через 3–6–12 месяцев также без осложнений. Пациентке с травмой ВТПЖ понадобилось переливание крови.

На рисунке 3 представлена зависимость абсолютного количества осложнений в зависимости от количества выполненных операций.

Начальные осложнения связаны с первоначальным набором опыта оперирующей бригадой. До 40 процедур преобладают малые осложнения и половина больших осложнений. С 40-го по 60-й случай – два эпизода гемоперикарда, оба у пациентов с большой давностью имплантированных электродов. Это связано с тем, что стали направляться на операцию более сложные случаи, более частое использование системы механической экстракции. Далее количество осложнений резко падает, что, по-видимому, связано с освоением работы с инструментарием. Первый пик осложнений и неудачных процедур связан с первичным накоплением опыта оперирующим хирургом. Затем следует плато, связанное с накопленным опытом. Далее

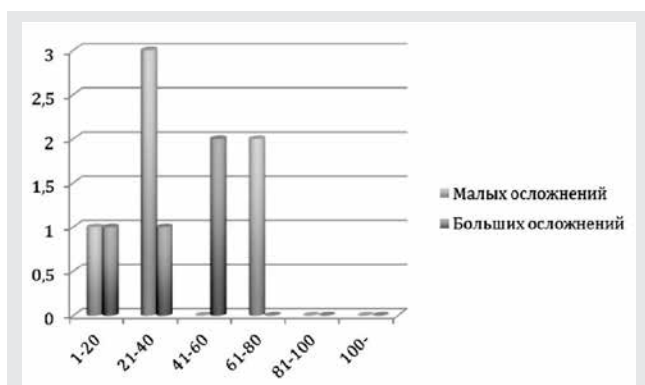


РИС. 3.
График зависимости количества осложнений от общего количества процедур.

второй эпизод роста, связанный с тем, что брались более тяжелые пациенты (оба летальных исхода в послеоперационном периоде у септических пациентов произошли в этот период). За этот период идет накопление опыта работы с более сложными пациентами, освоение методик удаления при выраженном врастании электродов. Если при первых 60 случаях частота осложнений составила 16,67%, больших – 6,67%, то в последующих случаях общая частота осложнений составила 1,81%, при нулевом количестве больших осложнений.

В целом, общее количество осложнений во всей группе составило 9,90%: больших осложнений – 3,95%, малых осложнений – 5,95%. Для более детальной оценки количества осложнений в зависимости от опыта все оперированные пациенты были разделены на три приблизительно равные части. Подгруппа 1 – 38 пациентов, подгруппа 2 – с 39-го по 76-го пациента и в подгруппе 3 – с 77-го по 116-й случай.

Как видно из таблицы 4, в подгруппе 1 несколько больше осложненных случаев, во 2-й – меньше. При сравнении больших осложнений в подгруппе 3 их отмечалось меньше, чем в подгруппах 1 и 2 ($p=0,074$), и достоверно меньше

ТАБЛИЦА 3.
Осложнения при эндокардиальном удалении электродов

Классификация	Осложнение	Кол-во
Значительное осложнение	1. Смерть	0 * (2)
	2. Разрыв сердца или перфорация, требующие торакотомии, вскрытия перикарда, плевральной полости или хирургического ушивания	4
	3. Разрыв сосуда или перфорация (требующие торакотомии, вскрытия перикарда, плевральной полости или хирургического ушивания)	-
	4. Тромбоэмболия легочной артерии, требующая хирургического вмешательства	-
	5. Остановка дыхания или осложнение анестезии, потребовавшее удлинения госпитализации	-
	6. Инсульт	-
	7. Инфекция, обусловленная имплантированным ритм-водителем, в исходно неинфицированном ложе	-
Незначительное осложнение	1. Экссудативный перикардит, не требующий вскрытия перикарда или хирургического вмешательства	1
	2. Гемоторакс, не требующий плевральной пункции	-
	3. Гематома в хирургической ране, требующая повторной операции для дренажа	2
	4. Отек руки или тромбоз имплантационных вен доступа, повлекшие за собой медицинское вмешательство	-
	5. Ушивание сосуда вблизи от места имплантации или зоны венозного доступа	-
	6. Гемодинамически значимая воздушная эмболия	-
	7. Мигрирующий фрагмент электрода без клинических последствий	2
	8. Переливание крови, обусловленное кровопотерей в ходе операции	1
	9. Пневмоторакс, требующий проведения плевральной пункции	-
	10. Тромбоэмболия легочной артерии, не требующая хирургического вмешательства	-

малых осложнений. Необходимо учесть, что во 2-й подгруппе были и пациенты с более тяжелым течением заболевания.

Средняя давность эксплуатации удаленных электродов составила $115 \pm 65,2$ мес., в то время как во всей группе средняя давность имплантации электрода составила $102,6 \pm 68,22$ мес. Разница в давности недостоверна.

ТАБЛИЦА 4.

Распределение осложнений в подгруппах

Подгруппа	1	2	3	p
Пациентов, абс.	38	38	39	-
Женщин, абс. (%)	26 (68,42%)	21 (55,26%)	17 (45,8%)	0,08 (н/д)
Возраст, $M \pm m$, лет	$68,13 \pm 16,32$	$66,05 \pm 16,20$	$68,47 \pm 12,56$	0,89 (н/д)
Кол-во удален. электродов, абс.	57	57	64	0,32 (н/д)
Давность имплантации, $M \pm m$, мес.	$96,54 \pm 66,95$	$109,50 \pm 63,63$	$100,6 \pm 80,01$	0,68 (н/д)
Больших осложнений, абс.	2	2 (2)*	0	0,07 (н/д)
Малых осложнений, абс.	4	2	0	0,034

Примечание: * два летальных случая в раннем послеоперационном периоде, не связанных непосредственно с операцией.

Выводы

Количество осложнений при эндоваскулярной экстракции электродов зависит в основном от опыта хирургической бригады. Возможен относительный рост количества осложнений после 40 выполненных процедур в связи с более тяжелыми случаями, допускаемыми до операции, а также более инвазивными (и эффективными) применяемыми методиками экстракции. После 60 выполненных процедур количество осложнений значительно снижается.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wilkoff B.L., Love C.J., Byrd C.L., Bongiorni M.G. et al. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society's expert consensus on facilities, training, indications, and patient management. *Heart Rhythm*. 2009. № 6. P. 1085-1104.
2. Bongiorni M.G., Simone L. Romano, Charles Kennergren, Christian Butter et al. ELECTRa (European Lead Extraction ConTrolled) Registry—Shedding light on transvenous lead extraction real-world practice in Europe.
3. Чудинов Г.В., Дюжинов А.А., Коршунов В.В., Пономарев А.В. Тактические аспекты лечения ЭКС-ассоциированных инфекционных осложнений.

Сердечно-сосудистые заболевания // XIX Всерос. съезд сер.-сосуд. хирур. Москва, ноябрь, 2013. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. С. 215.

Chudinov G.V., Duzhikov A.A., Korshunov V.V., Ponomarev A.V. *Takticheskie aspekty lecheniya EKS-assotsirovannykh infektsionnykh oslozhneniy. Serdechno-sosudistye zabolevaniya // XIX Vseros. s'ezd serd.-sosud. khirur. Moskva, Nov., 2013. M.: NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013. S. 215.*

4. Артеменко С.Н., Якубов А.А., А.Г. Стрельников, Р.Т. Камиев и др. Опыт применения лазерной экстракции электродов у пациентов с инфекционными осложнениями и ранее имплантированными электрокардиостимуляторами. // *Анналы аритмологии: мат-лы V Всерос. съезда аритмологов. Москва, июнь, 2013 г. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. С. 96.*

Artemenko S.N., Yakubov A.A., Strel'nikov A.G., Kamiev R.T. i dr. *Opyt primeneniya lazernoy ekstrakcii elektrodov u pacientov s infektsionnymi oslozhneniyami i ranee implantirovannymi elektrokardiostimulatorami // Annaly Aritmologii: mat-ly V Vseros. s'ezda aritmologov. Moskva, iyun', 2013. M.: NCSSRh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013. S. 96.*

5. Тягунов А.Е., Мурман М.В. Опыт хирургического лечения гнойных осложнений в зоне электрокардиостимулятора // *Анналы аритмологии: мат-лы V Всерос. съезда аритмологов. Москва, июнь, 2013 г. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. С. 134.*

Tyagunov A.E., Murman M.V. *Opyt khirurgicheskogo lecheniya gnoynykh oslozhneniy v zone elektrokardiostimulyatora // Annaly aritmologii: mat-ly V Vseros. s'ezda aritmologov. Moskva, iyun', 2013. M.: NCSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2013. S. 134.*

6. Дроздов И.В., Амирасланов А.Ю., Александров А.Н., Книгин А.В. и др. Методы удаления эндокардиальных электродов. Диагностическая и интервенционная радиология. 2010. Т. 4. № 1. С. 35-51.

Drozdoz I.V., Amirasanov A.U., Aleksandrov A.N., Knigin A.V. i dr. *Metody udaleniya endokardial'nykh elektrodov. Diagnosticheskaya i intervencionnaya radiologiya. 2010. T. 4. № 1. S. 35-51.*

7. Ali Oto, Kudret A., Hikmet Y., Ugur C. et al. Percutaneous extraction of cardiac pacemaker and implantable cardioverter defibrillator leads with evolution mechanical dilator sheath: a single-centre experience. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euq400> 543-547 First published online: 17 November 2010.

8. Byrd C.L. Managing device-related complications and transvenous lead extractions / In Ellenbogen K.A., Kay G.N., Wilkoff B.L., Lau C.P. (eds.). *Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization Therapy* (3rd edit.). Saunders. Philadelphia. 2007. P. 855-930.

9. Hauser R.G., Katsiyannis W.T., Gornick C.C., Almquist A.K., Kallinen L.M. Deaths and cardiovascular injuries due to device-assisted implantable cardioverter-defibrillator and pacemaker lead extraction. *Europace*. 2010. Mar. № 12 (3). P. 395-401.

10. Kennergren C., Bucknall C.A., Butter C., Charles R. et al. Laser assisted lead extraction: the European experience. *Europace*. 2007. № 9. P. 651-656.

11. Byrd C.L., Wilkoff B.L., Love C.J., Sellers T.D. et al. Intravascular extraction of problematic or infected permanent pacemaker leads: 1994-1996. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1999. № 22. P. 1348-1357.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В КОМПЛЕКСНОЙ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ОЦЕНКЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ТРАНЗИТОРНОГО РОГОВИЧНО-КОНЬЮНКТИВАЛЬНОГО КСЕРОЗА

И.В. Жданович^{1,2}, А.С. Разгулин³, В.В. Столярова¹, Г.В. Рудакова¹, С.А. Малиновская¹,

¹ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

²Международная клиника им. Б.И. Филоненко «Визус 1»,

³Фармацевтическая компания «Такеда», г. Н. Новгород

Столярова Валентина Васильевна – e-mail: valentina00@inbox.ru

Целью данного исследования явилось проведение комплексной сравнительной оценки результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза с использованием дерината, эмоксипина и стилавита на основании данных оптической когерентной томографии роговицы (ОКТ) и показателей функционального состояния глаза. Проведены обследование, лечение с динамическим наблюдением 20 пациентов (40 глаз) с наличием роговично-конъюнктивального ксероза и 10 условно-здоровых волонтеров. Согласно дизайну исследования испытуемые были разделены на группы в зависимости от применяемой терапии: группа 1 (10 пациентов, 20 глаз), получавшая стандартную терапию; группа 2 (10 пациентов, 20 глаз), получавшая деринат, эмоксипин и стилавит в сопровождении стандартной терапии. Эффективность проводимой терапии оценивалась через 1 месяц после окончания терапии по ОКТ и показателям слезопродукции. По результатам исследования эффект от сочетанного применения дерината, эмоксипина и стилавита и стандартной терапии был более выраженным по сравнению со стандартной терапией. Сочетанное применение дерината, эмоксипина, стилавита может быть рекомендовано в комплексной терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза. Метод оптической когерентной томографии является высокоинформативным при неинвазивном исследовании роговицы у пациентов, страдающих послеоперационным транзитным роговично-конъюнктивальным ксерозом.

Ключевые слова: роговично-конъюнктивальный ксероз, оптическая когерентная томография; эмоксипин, деринат, стилавит.

The aim of this study was to conduct a comprehensive comparative assessment of treatment results of postoperative transient corneal conjunctival xerosis with the use of Derinat, Emoksipin and Stillavit based on the data of optical coherent tomography of the cornea and the functional status of the eyes. The survey, medication with dynamic observation of 20 patients (40 eyes) with corneal conjunctival xerosis. Groups were randomized according to duration of disease, gender. As a comparison group, were examined in 10 healthy volunteers. According to the study design the subjects were divided into groups depending on the applied therapy: group 1 (10 patients, 20 eyes) receiving standard therapy; group 2 (10 patients, 20 eyes) receiving Derinat, Emoksipin and Stillavit in complex standard therapy in the recommended dose. The efficacy of treatment was evaluated according to the OCT, recorded in 1 month after therapy. According to the obtained results OCT of the cornea, tear production effect from the combined use Derinat, Emoksipin and Stillavit was more significant in comparison with the results of standard therapy. The combined use of Derinat, Emoksipin and Stillavit can be recommended in complex therapy of postoperative transient corneal conjunctival xerosis. The method of optical coherence tomography is a highly informative when non-invasive studies of the cornea in patients suffering from postoperative transient corneal conjunctival xerosis.

Key words: corneal conjunctival xerosis; optical coherent tomography; emoksipin, derinat, stillavit.

Введение

По данным разных авторов роговично-конъюнктивальный ксероз распространен в среднем у 30–45% всего взрослого населения развитых стран мира, причем этот показатель имеет тенденцию к прогрессирующему повышению [1]. Так, за последние 30 лет частота обнаружения роговично-конъюнктивального ксероза возросла в среднем в 4,5 раза. Одним из факторов увеличения распространенности роговично-конъюнктивального ксероза в

настоящее время является развитие кераторефракционных хирургических вмешательств. Роговично-конъюнктивальный ксероз может привести к таким серьезным осложнениям, как глубокие кератиты, язвы и перфорации роговицы, значительному снижению остроты зрения [2, 3]. Применение стандартных схем терапии роговично-конъюнктивального ксероза, включающих стероидные противовоспалительные и антибактериальные средства, приводит к снижению местной иммунной резистентности,

антиоксидантной активности и регенераторной способности роговицы, значительно замедленному восстановлению слезопродукции и снижению качества жизни пациентов [4, 5]. В связи с этим все большее значение приобретают схемы лечения роговично-конъюнктивального ксероза, направленные на восстановление местных факторов иммунной защиты, антиоксидантной активности и процессов регенерации эпителия роговицы и конъюнктивы [5, 6, 7, 8]. Учитывая специфическое состояние роговицы и ее высокую чувствительность к контактным факторам, в диагностике состояния роговицы важное значение имеют бесконтактные неинвазивные методы [9, 10, 11]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) является современным методом, позволяющим визуализировать структуры роговицы с высоким разрешением (от 1 до 15 микрон). Метод ОКТ основан на способности тканей организма в зависимости от их структур индивидуально отражать световые волны [11]. При проведении ОКТ измеряется время задержки отраженного света низкокогерентного луча инфракрасного спектра с длиной волны 1310 нм и его интенсивность после прохождения через ткани глаза. В данной работе метод ОКТ применен для исследования состояния роговицы и слезной пленки глаз пациентов, страдающих послеоперационным транзитным роговично-конъюнктивальным ксерозом, с целью комплексного сравнительного анализа схем применяемой терапии.

Цель исследования: на основании данных оптической когерентной томографии роговицы провести сравнительный анализ результатов терапии послеоперационного транзитного роговично-конъюнктивального ксероза с использованием стандартной терапии и сочетанного применения дерината, эмоксипина, стиллавита в сопровождении стандартной терапии.

Материалы и методы

Проведены обследование, лечение с динамическим наблюдением 20 пациентов (40 глаз) с наличием роговично-конъюнктивального ксероза (после рефракционной операции LASIK). Группы были рандомизированы по возрасту (24–56 лет), длительности заболевания, полу, сопутствующей патологии ($p > 0,05$). Критериями исключения служили сопутствующие хронические воспалительные заболевания органа зрения, системная аутоиммунная патология (в том числе сахарный диабет), обострение хронических системных воспалительных заболеваний. В качестве группы сравнения были обследованы 10 условно здоровых волонтеров, не страдающих роговично-конъюнктивальным ксерозом. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией об этических принципах медицинских исследований, утвержденной Всемирной медицинской ассоциацией (ВМА) в 1964 году и пересмотренной на 64-м съезде Генеральной ассамблеи ВМА в 2013 году, и одобрено Этическим комитетом Нижегородской государственной медицинской академии, протокол № 13 от 05 ноября 2015 г. От каждого пациента было получено письменное информированное согласие. Согласно дизайну исследования испытуемые были разделены на следующие группы: группа 1 (10 пациентов, 20 глаз), получавшая стандартную терапию: местно тобрадекс, препарат натуральной слезы; группа 2 (10 пациентов, 20 глаз), получавшая деринат, эмоксипин, стиллавит в

сопровождении комплексной стандартной терапии. Группа 3 (10 здоровых волонтеров, 20 глаз) была выделена для сравнительной оценки полученных результатов. Эффективность проводимой терапии оценивалась по данным ОКТ с использованием UD-6000 – биометра и А-В сканера (Tomey) (Япония); визометрии с использованием проектора знаков SZP-350 Carl Zeiss (Германия); щелевой лампы Carl Zeiss (Германия). Определение показателей слезопродукции: время разрыва прекорнеальной слезной пленки (проба Норна) и определение суммарной слезопродукции (тест Ширмера I) проводились с целью выявления и анализа динамики роговично-конъюнктивального ксероза. Сравнительная оценка проводимой терапии оценивалась комплексно через 1 месяц после окончания лечения: по результатам ОКТ, показателям слезопродукции и стабильности слезной пленки. Статистическая обработка вариационных рядов проводилась с применением прикладных программ Microsoft Excel и статистического пакета Statistica 8.0. Полученные данные оценивались с помощью критериев Вилкоксона, Стьюдента и коэффициента корреляции Спирмена. Достоверными считались данные при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

До начала терапии у всех пациентов 1-й и 2-й групп отмечались субъективные жалобы на дискомфорт, чувство жжения и инородного тела в глазу, уменьшение зрительной работоспособности, варьирующееся в течение суток. На основании диагностических тестов, пробы Ширмера I и Норна было обнаружено выраженное снижение показателей слезопродукции и стабильности слезной пленки, что свидетельствовало о наличии роговично-конъюнктивального ксероза и явилось основанием для включения пациентов в исследование (рис. 3). При этом у пациентов с роговично-конъюнктивальным ксерозом (группы 1 и 2) выявлялась сниженная суммарная слезопродукция (рис. 3) при достоверном статистическом различии ($p < 0,05$) по сравнению с показателями 3-й группы. Время разрыва прекорнеальной слезной пленки было снижено в 1-й и 2-й группах по сравнению с группой 3 при $p < 0,05$ (рис. 3). Результаты ОКТ, проведенной до лечения выявили структурные изменения роговицы и толщины слезной пленки (рис. 1). При проведении контрольного исследования через 1 месяц после окончания терапии по полученным данным ОКТ роговицы пациентов 1-й и 2-й групп была выявлена односторонняя положительная динамика течения роговично-конъюнктивального ксероза, заключающаяся в изменении анатомо-оптических параметров роговицы (толщины роговицы, стромы), регенерации эпителия и тенденции к восстановлению слезной пленки. Процессы восстановления роговицы и слезной пленки были наиболее выражены в группе 2 и коррелировали с данными слезообразующей функции при достоверном статистическом различии с показателями до начала терапии $16,03 \pm 1,2$ ($p < 0,01$), повышением показателя пробы Норна $14,31 \pm 2,6$ ($p < 0,05$) (рис. 2, 3) и динамикой проявления клинических симптомов роговично-конъюнктивального ксероза. В группе 1 по данным контрольной ОКТ было выявлено более замедленное восстановление структур роговицы, а также показателей слезопродукции $12,2 \pm 0,5$ ($p < 0,05$), стабильности слезной пленки $8,1 \pm 0,6$ ($p < 0,01$) (рис. 3) при достоверном статистическом различии по сравнению с

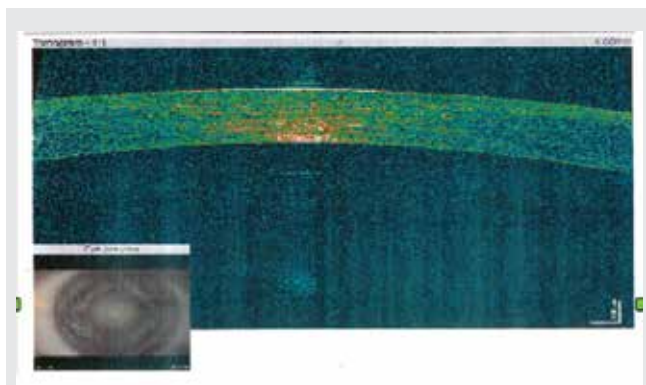


РИС. 1.
Результаты ОКТ роговицы (больной И., 51 год) до начала терапии: значительное уменьшение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки на левом глазу, минимальная толщина роговицы 515 мкм, поверхностные микродефекты.

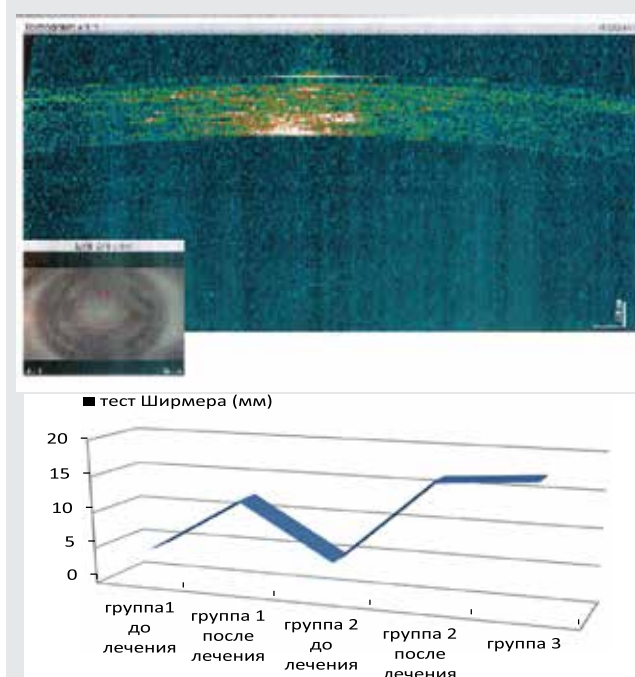


РИС. 2.
Результаты ОКТ после комплексной терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза с применением дерината, эмоксипина и стиллавита (больной И., 51 год): увеличение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки, минимальная толщина роговицы 530 мкм.

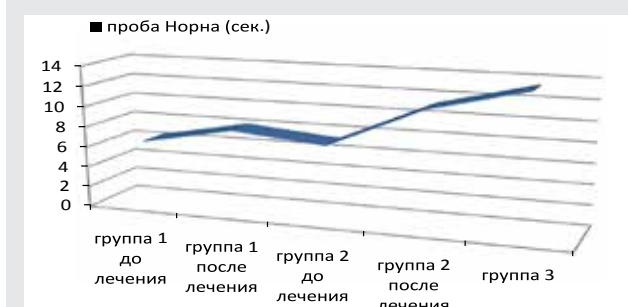


РИС. 3.
Динамика показателей уровня слезопродукции и стабильности слезной пленки пациентов с послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом.

показателями 2-й группы, отмечались остаточные конъюнктивальные инъекции, свидетельствующие о воспалении, и субъективный дискомфорт, сопровождающийся повышенной чувствительностью к свету и изменению температуры окружающей среды. На рис. 1, 2 представлены данные ОКТ пациента 2-й группы.

Пациент И., 51 год, обратился с жалобами на слезотечение и резь в обоих глазах, преимущественно в утренние часы, сухость, жжение и ощущение инородного тела, преимущественно в вечерние часы, светобоязнь, снижение зрительной работоспособности. Сильнее беспокоил левый глаз. Объективно: воспалительная конъюнктивальная инъекция обоих глаз, на левом глазу не выраженная эрозия роговицы. Исследование суммарной слезопродукции (проба Ширмера I) и стабильности слезной пленки (проба Норна) выявило статистически значимое снижение данных показателей по сравнению с показателями условно-здоровых волонтеров (группа 3) (рис. 3). Из анамнеза пациента: состояние после рефракционной операции LASIK, проведенной около шести месяцев назад, по поводу миопии и сложного миопического астигматизма обоих глаз. На снимке ОКТ видно значительное изменение структуры роговицы на левом глазу, истончение переднего эпителия, микродефекты, свидетельствующие об эрозивных процессах (рис. 1). Были назначены деринат, эмоксипин, стиллавит в сопровождении стандартной терапии в течение одного месяца. При проведении контрольного обследования через 1 месяц после окончания терапии была выявлена положительная динамика течения воспалительного процесса, сопровождающаяся повышением показателей слезопродукции и времени разрыва прекорнеальной слезной пленки (рис. 3). При проведении контрольного ОКТ-исследования было выявлено увеличение толщины переднего эпителия роговицы и слезной пленки (рис. 2).

Заключение

Данные оптической когерентной томографии, полученные в ходе комплексного исследования результатов терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза с использованием стандартной схемы и сочетанного применения дерината, эмоксипина, стиллавита в сопровождении стандартной терапии, позволили провести сравнительный анализ динамики морфологических изменений роговицы при действии указанных схем лечения. По результатам оптической когерентной томографии роговицы и на основании диагностических тестов: определение слезообразующей функции и стабильности слезной пленки, а также динамики клинических проявлений роговично-конъюнктивального ксероза, выявлено, что эффект от сочетанного применения дерината, эмоксипина, стиллавита в сопровождении стандартной терапии был более выраженным при достоверном статистическом различии по сравнению с результатами стандартной терапии. Оптическая когерентная томография является высокоинформативным неинвазивным и бесконтактным исследованием роговицы пациентов, страдающих послеоперационным транзиторным роговично-конъюнктивальным ксерозом, что является важным, учитывая повышенную чувствительность глаз пациентов к контактным факторам. Сочетанное применение дерината,

эмоксилина, стиллавита может быть рекомендовано в комплексной терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза с целью повышения эффективности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Grewal D.S., Brar G.S., Grewal S.P.S. Assessment of central corneal thickness in normal, keratoconus, and postlaser in situ keratomileusis eyes using Scheimpflug imaging, spectral domain optical coherence tomography, and ultrasound pachymetry. *J Cataract Refract Surg.* 2010. № 36. P. 954-964.
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 formirovani 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., Maychuk Yu.F., Stirmanova E.R. Mediko-biologicheskaya ocenka novoy glaznoy lekarstvennoy formy otechestvennogo preparata derinat. Rossiyskiy oftal'mologicheskij 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

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. Жданович И.В., Разгулина А.С., Столярова В.В. Патогенетические основы терапии послеоперационного транзиторного роговично-конъюнктивального ксероза. Медицинский альманах. 2016. № 1 (41). С. 89-92.

Zhdanovich I.V., Rasgulin A.S., Stolyarova V.V. Patogeneticheskie osnovy terapii posleoperacionnogo tranzitornogo rogovichno-con'junctival'nogo xeroza. Medicinskiy Al'manah. 2016. № 1 (41). S. 89-92.

6. 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. Vol. 11. № 3. P.182-192.

7. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. Роговично-конъюнктивальный ксероз: диагностика, клиника, лечение. СПб.: Левша, 2003. 119 с.

Brgzevsky V.V., Somov E.E. Rogovichno-con'junctival'ny xeroz: diagnostika, klinika, lechenie. SPb.: Levsha, 2003. 119 s.

8. Shen M., Li J., Wang J. et al. Upper and lower tear menisci in the diagnosis of dry eye. *IOVS.* 2009. № 50. P. 2722-2726.

9. Chen F., Shen M., Chen W. et al. Tear meniscus volume in dry eye after punctal occlusion. *IOVS.* 2010. № 51. P. 1965-1969.

10. Yuan Y., Chen J.W., Tao A. et al. Reduced tear meniscus dynamics in dry eye patients with aqueous tear deficiency. *Am. J Ophthalmol.* 2010. № 149. P. 932-938.

11. Ibrahim O.M., Dogru M., Takano Y. et al. Application of Visante optical coherence tomography tear meniscus height measurement in the diagnosis of dry eye disease. *Ophthalmology.* 2010. № 117. P. 1923-1929.



УДК: 611.314.013.395.616.314.003.725

Код специальности ВАК: 14.01.14

ЛЮМИНЕСЦЕНТНО-ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОАМИНСОДЕРЖАЩИХ СТРУКТУР ПУЛЬПЫ ЗУБА ПРИ СОЧЕТАННОЙ ПАТОЛОГИИ

А.В. Московский, Л.А. Воропаева, В.Н. Викторов,
С.В. Леженина, О.В. Скворцов, В.П. Цыганов,

ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Московский Александр Владимирович – e-mail: moskov_av@mail.ru

С помощью люминесцентно-гистохимических методов исследования описаны качественные и количественные изменения биоаминсодержащих структур пульпы зуба человека при кариесе и его осложнениях в сочетании с пародонтитом. Обнаружено, что участие в нейромедиаторной регуляции гомеостаза пульпы зуба в норме и патологии наряду с нервными волокнами принимают тучные и гранулярные люминесцирующие клетки, создающие биоаминное обеспечение структур пульпы зуба взрослого человека.

Ключевые слова: пульпа зуба, тучные клетки, гранулярные люминесцирующие клетки, биогенные амины, кариес, пульпит, пародонтит.

For the qualitative and quantitative change of bioamine containing human pulp structures at the caries and its complications in combination with parodontitis were described by means of luminescent-histochemical methods of study. It was discovered that mast cells and luminescent granular cells alongside with nervous filaments take part in neurotransmitter regulation of normal and inflamed tooth pulp homeostasis. These structures ensure bioamines normal and inflamed pulp of adult person teeth.

Key words: dental pulp, mast cells, granular luminescent cells, biogenic amines, caries, pulpitis, periodontitis.

Введение

В настоящее время достаточно подробно изучено строение пульпы зуба, детально описаны морфологические изменения при кариесе и пульпите [1]. Это связано с тем, что в практику стоматологии всё чаще внедряются различные методы прижизненного морфологического анализа [2]. Кроме того, научные исследования в стоматологии в своём большинстве базируются на сопоставлении клинических данных с морфологическими [3].

Большая распространённость и постоянный рост среди населения заболеваемости кариесом, его осложнениями в сочетании с заболеваниями пародонта, роль данной патологии в формировании хронического одонтогенного очага инфекции в организме, трудности лечения и профилактики заболевания вызывают постоянный интерес к этой проблеме [4, 5].

Представляют интерес и сообщения об участии биогенных аминов (БА) – катехоламинов (КА), серотонина (СТ), гистамина (Г) – в регуляции биологических процессов в развивающейся, интактной и воспалённой пульпе зуба [6, 7]. Изучены локализация, а также роль биогенных аминов в процессе дифференцировки и созревания клеток развивающейся пульпы зуба и пародонта [8]. В пульпе зуба обнаружены рецепторы к БА и ферменты, участвующие в их инактивации [9]. Исследуя пульпу здоровых и больных пародонтитом пациентов, было отмечено трехкратное увеличение уровня норадреналина и адреналина по сравнению с нормой [6]. Катехоламины играют важную роль в регуляции внутрипульпарного давления в воспалённой пульпе как медиаторы вазоконстрикции [6, 7]. Было выявлено значительное увеличение катехоламинов в воспалённой пульпе при пародонтите по сравнению с нормой. При пульпите и пародонтите гистамин продуцируется вновь при помощи гистидиндекарбоксилазы пульпы зуба [10].

Известно, что тучные клетки (ТК) участвуют в воспалительном повреждении при заболеваниях полости рта у человека, в том числе пародонтите, их ферменты участвуют в разрушении межклеточного матрикса [11, 12]. При хроническом пародонтите их количество значительно увеличивается, они тесно контактируют с макрофагами, через секрецию цитокинов они принимают активное участие в регуляции иммунного ответа и клеточной миграции [13, 14]. Поскольку ТК играют основную роль в воспалительном процессе, изменение в них содержания БА представляет собой важную составляющую развития хронических заболеваний полости рта [15].

Однако в литературе отсутствуют сведения о состоянии биоаминного статуса структур пульпы при кариесе, его осложнениях в сочетании с пародонтитом, причинах тенденции воспаления в пульпе к хронизации и роли БА в этом процессе.

Цель исследования: изучение биоаминсодержащих структур пульпы зуба взрослого человека в норме, при кариесе и его осложнениях в сочетании с пародонтитом.

Материал и методы

В ходе работы исследована пульпа зубов 294 человек обоего пола в возрасте от 23 до 49 лет, взятая по ортопедическим и терапевтическим показаниям. Пациенты были разделены на группы (таблица 1).

Из пульпы зуба готовились криостатные и парафиновые срезы. Люминесцентно-гистохимические методы Фалька

и Кросса применялись для избирательного выявления КА, СТ и Г в структурах пульпы зуба. Исследование на моноаминоксидазу (МАО) по Гленнеру и окраска суданом черным «В» на внутриклеточные комплексно связанные липиды применялись для контроля состояния веществ, инактивирующих БА. Количественный подсчёт уровня БА проводили на люминесцентном микроскопе МЛ-4 с применением фотометрической насадки ФМЭЛ-1А. Оценку статистической значимости полученных данных проводили по t-критерию Стьюдента.

ТАБЛИЦА 1.
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

Результаты исследований

По данным люминесцентно-гистохимического исследования основным морфологическим субстратом, создающим биоаминное обеспечение структур пульпы зуба взрослого человека, наряду с нервными волокнами и кровеносными сосудами, являются биоаминсодержащие клетки – тучные клетки и гранулярные люминесцирующие клетки (ГЛК).

При исследовании пульпы по методу Фалька во всех срезах пульпы зубов контрольной группы в центральном слое выявляются адренергические нервные волокна, расположенные по ходу кровеносных сосудов. От нервно-сосудистых сплетений отходят одиночные нервные терминалы в виде изумрудно-зелёных нитей с варикозными расширениями.

Выявленная адренергическая иннервация наиболее обильной была в субодонтобластическом слое пульпы. Здесь же были обнаружены единичные ГЛК-клетки полигональной формы, со множеством ярких, желтовато-белых глыбовидных гранул, тесно контактирующих с нервными терминалами. Одонтобласты, а также собственная соединительная ткань пульпы дают диффузное слабое желтовато-зелёное свечение. ТК выявляются по ходу кровеносных сосудов. Они отличаются от ГЛК меньшими размерами, удлинённой формой, наличием тёмного нелюминесцирующего ядра и мелкозернистых, одинаковых по размеру гранул в цитоплазме.

Обработка криостатных срезов пульпы парами ортофта-левого альдегида по методу Кросса позволила нам обна-ружить Г во всех вышеназванных структурах.

Прямую идентификацию БА в структурах пульпы зубов взрослого человека дополнили используемые нами мето-ды косвенного выявления этих веществ – обнаружение МАО по методу Гленнера, аргентаффинная реакция Массона-Фонтаны на индолсодержащие вещества (СТ и его метаболиты), метод окраски суданом чёрным «В» на фосфолипиды, являющиеся субстратом для свя-зывания БА.

Спектрофлуориметрическое исследование срезов кон-трольной группы пациентов показало наличие БА в одон-тобластих и структурных элементах собственно соедини-тельной ткани пульпы (фибробластах, фиброцитах, колла-геновых волокнах, межклеточном веществе и др.), не

дифференцирующихся люминесцентно-гистохимически-ми методами и в связи с этим обозначающихся нами таким общим понятием как «фон пульпы» (таблица 2).

При глубоком кариесе в сочетании с пародонти-том лёг-кой степени отмечено повышение содержания Г в ТК и КА, СТ в ГЛК. Развитию острого пульпита в сочетании с паро-донти-том средней степени тяжести предшествуют ранние изменения нейромедиаторного статуса пульпы зуба при кариесе в сочетании с пародонти-том.

Топографическая и функциональная связь ГЛК и ТК пульпы зуба с нервными терминалями и кровеносными сосудами позволяет сделать предположение об их важной роли в биоаминной регуляции гомеостаза пульпы зуба, что приобретает особое значение в развитии патологии.

При остром воспалении пульпы зуба в сочетании с паро-донти-том средней степени БА концентрируются в

ТАБЛИЦА 2.

Интенсивность люминесценции биогенных аминов в структурах пульпы зуба в норме, при кариесе и его осложнениях в сочетании с пародонти-том (у.е.)

Структуры \ Группы	БА	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Одонтобласти	КА	4,3 ±0,3	10,1 ±0,9*	8,2 ±0,7*	9,5 ±0,8*	17,4 ±1,5**	28,3 ±2,7***	21,7 ±2,1***	3,8 ±0,2
	СТ	15,3 ±1,4	18,7 ±1,6	21,5 ±1,9	18,7 ±1,7	6,1 ±2,2	35,1 ±2,6**	22,3 ±2,1	8,6 ±0,6
	Г	5,3 ±0,3	11,5 ±1,1	14,2 ±1,6	16,7 ±1,8*	44,5 ±4,2***	47,8 ±3,5***	18,2 ±1,9*	5,1 ±0,2
Кровеносные сосуды пульпы зуба	КА	29,3 ±2,8	31,4 ±2,9	32,6 ±3,2	46,9 ±3,7*	37,8 ±2,9*	34,2 ±2,5	26,5 ±2,3	21,1 ±1,8
	СТ	47,8 ±3,9	63,7 ±5,4	58,3 ±4,3	61,6 ±5,1	58,4 ±4,5	56,2 ±2,3	50,8 ±3,7	34,7 ±3,2
	Г	19,5 ±2,1	31,7 ±3,8	32,1 ±2,2	30,2 ±3,1	87,4 ±7,9***	167,1 ±14,5***	43,9 ±4,1*	13,7 ±1,2
Нервные волокна пульпы зуба	КА	25,2 ±2,3	28,5 ±1,5	37,1 ±2,9*	40,7 ±3,5*	66,4 ±5,3**	59,8 ±3,7**	37,2 ±2,6*	13,4 ±1,2*
	СТ	43,6 ±3,5	45,9 ±3,8	64,1 ±5,3**	53,7 ±4,1**	97,6 ±8,5***	156,4 ±13,7***	113,2 ±11,8***	27,6 ±2,4
	Г	12,3 ±1,1	24,1 ±2,3	32,9 ±3,4*	20,3 ±4,1	69,2 ±7,5**	105,8 ±11,3***	31,6 ±2,9*	8,7 ±1,6
ТК пульпы зуба	КА	7,6 ±0,5	11,7 ±1,1*	14,8 ±1,3**	30,6 ±3,2***	19,5 ±1,9**	18,1 ±1,7**	13,4 ±1,4*	6,9 ±0,5
	СТ	15,6 ±1,5	21,5 ±1,8	22,3 ±2,1	40,3 ±3,4	25,6 ±2,2	22,4 ±1,9	16,9 ±1,5	11,7 ±1,2
	Г	26,2 ±2,4	48,9 ±4,5**	87,1 ±9,3**	192,4 ±17,8***	97,6 ±8,9**	25,3 ±2,6	16,1 ±1,5*	14,8 ±1,2*
ГЛК пульпы зуба	КА	40,9 ±3,6	47,6 ±3,9	75,8 ±6,7**	128,9 ±10,4***	95,6 ±7,8**	81,2 ±7,3**	58,7 ±5,2*	29,1 ±2,6
	СТ	57,9 ±4,2	63,2 ±5,4	81,4 ±7,1*	94,6 ±8,3**	97,8 ±8,5**	102,4 ±10,6**	79,7 ±7,8*	43,2 ±3,4
	Г	15,8 ±1,3	39,6 ±3,5*	68,7 ±4,6**	103,9 ±10,1***	52,7 ±4,6**	26,5 ±2,5	22,3 ±2,1	10,9 ±0,7*
Фон пульпы зуба	КА	3,9 ±0,2	8,7 ±0,7*	6,6 ±0,5	7,6 ±0,6	15,3 ±1,3**	26,3 ±2,4***	12,7 ±1,2**	2,6 ±0,1
	СТ	13,5 ±2,2	15,9 ±1,0	18,2 ±1,7	17,6 ±2,1	27,3 ±3,5	33,6 ±2,8	20,4 ±1,7	6,6 ±0,4
	Г	4,1 ±0,3	6,5 ±0,5	7,1 ±1,8	9,2 ±1,1*	33,4 ±2,9***	36,2 ±3,4***	14,5 ±1,3*	2,3 ±0,2

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

собственной соединительной ткани пульпы. Максимальное содержание гистамина при данных патологиях выявляется в нервных волокнах и кровеносных сосудах пульпы зуба.

При хроническом пульпите в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени наблюдается истощение нейромедиаторной системы пульпы зуба: происходит снижение содержания БА во всех исследуемых структурах по сравнению с контрольной группой.

Заключение

Таким образом, в данной работе было показано, что выявленная адренергическая иннервация наиболее обильной была в субодонтобластическом слое пульпы. Здесь же выявляются единичные ГЛК, тесно контактирующие с нервными терминалями. Эти данные могут указывать на наличие функциональной связи между названными структурами. Люминесцентно-гистохимическими методами в пульпе зуба нами также были выявлены клетки, относящиеся к тканевым базофилам, которые расположены по ходу кровеносных сосудов, и связанные с адвентициальными нервными волокнами. Количественный цитоспектрофлуориметрический анализ светящихся структур пульпы зуба показал, что БА в определённых концентрациях содержатся в одонтобласти, собственно соединительной ткани пульпы, нервных волокнах, кровеносных сосудах. При сочетании одонтогенной и пародонтальной патологии в пульпе зуба отмечается максимальный динамический подъём биоаминов: увеличение содержания гистамина в тучных клетках и кровеносных сосудах, катехоламинов и серотонина – в гранулярных люминесцирующих клетках. При глубоком кариесе в сочетании с пародонтитом лёгкой степени отмечено повышение содержания Г в ТК и КА, СТ в ГЛК. По-видимому, при прогрессировании кариеса в сочетании с пародонтитом лёгкой степени биоаминсодержащие ГЛК и ТК играют основную роль в биоаминном обеспечении пульпы зуба. Эти ранние изменения предшествуют развитию острого пульпита в сочетании с пародонтитом средней степени тяжести. При остром пульпите в сочетании с пародонтитом средней степени БА концентрируются в окружающей соединительной ткани. Максимальное содержание Г при данных патологиях выявляется в кровеносных сосудах пульпы зуба. При хронических формах пульпита в сочетании с пародонтитом тяжёлой степени наблюдается истощение нейромедиаторной системы пульпы зуба. Их концентрация снижается в клетках-продуцентах, в первую очередь в ТК.

Итак, обеспечение БА пульпы зуба взрослого человека осуществляется не только нервными волокнами и кровеносными сосудами, но и биоаминсодержащими клетками – ГЛК и ТК. При прогрессировании кариеса и его осложнений в сочетании с пародонтитом ГЛК, расположенные в субодонтобластическом слое в непосредственной близости к пульпарно-дентинной границе, и ТК,

локализованные преимущественно по ходу кровеносных сосудов, чутко реагируют даже на незначительные патологические сдвиги в пульпе зуба изменением уровня БА. Биоаминные сдвиги в пульпе значительно опережают развитие иммунных реакций. Топографическая и функциональная связь ГЛК и ТК пульпы зуба с нервными терминалями и кровеносными сосудами позволяет сделать предположение об их основной роли в биоаминной регуляции гомеостаза пульпы зуба, что приобретает особое значение в развитии патологии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Иванов В.С., Винниченко Ю.Л., Иванова Е.В. Воспаление пульпы зуба. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 264 с.
Ivanov V.S., Vinnichenko Yu.L., Ivanova E.V. Vospalenie pul'py zuba. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2003. 264 s.
2. Григорьян А.С. Общая патология и проблемы теории и практики стоматологии. Стоматология. 2002. № 5. С. 7-10.
Grigor'yan A.S. Obschaya patologiya i problem teorii i praktiki stomatologii. Stomatologiya. 2002. № 5. S. 7-10.
3. Гемонов В.В., Лаврова В.В., Фалин Л.И. Развитие и строение органов полости рта и зубов. М.: Медицина, 2002. 185 с.
Gemonov V.V., Lavrova V.V., Falin L.I. Razvitiye i stroenie organov polosti rta i zubov. M.: Medicina, 2002. 185 s.
4. Jonasson A., Eriksson C., Jenkinson H.F., Kallestal C. et al. Innate immunity glycoprotein gp-340 variants may modulate human susceptibility to dental caries. BMC Infect Dis. 2007. Vol. 11. № 7. P. 57.
5. Shelburne C.E., Shelburne P.S., Dhople V.M., Sweier D.G. et al. Serum antibodies to Porphyromonas gingivalis chaperone HtpG predict health in periodontitis susceptible patients. PLoS ONE. 2008. Vol. 23. № 3 (4). P. 1984.
6. Nagy G., Bartha Y., Keresztes T., Olveti E., Madlena M. Quantitative analysis of catecholamines in human dental pulp. J. Endod. 2000. Vol. 26. № 10. P. 596-598.
7. Nup C., Rosenberg P., Linke H., Tordik P. Quantitation of catecholamines in inflamed human dental pulp by high-performance liquid chromatography. J. Endod. 2001. Vol. 27. № 2. P. 73-75.
8. 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.
9. Inoue K., Mogi M., Mori R., Naito J. et al. Immunocytochemical localization of serotonin, monoamine oxidase and assessment of monoamine oxidase activity in human dental pulp. Brain Res. 2000. Vol. 853. № 2. P. 374-376.
10. Shoji N., Yoshida A., Yu Z., Endo Y., Sasano T. Lipopolysaccharide stimulates histamine-forming enzyme (histidine decarboxylase) activity in murine dental pulp and gingival. Arch Oral Biol. 2006. № 7. P. 137-142.
11. Steinsvoll S., Helgeland K., Schenck K. Mast cells - a role in periodontal diseases. J. Clin. Periodontol. 2004. Vol. 31. № 6. P. 413-419.
12. Verma D.K., Nair P.N., Luder H.U. Quantitative histological features and ultrastructure of opercula of human teeth showing normal and delayed eruption. J. Oral Pathol Med. 2005. Vol. 34. № 2. P. 109-115.
13. Batista A.C., Rodini C.O., Lara V.S. Quantification of mast cells in different stages of human periodontal disease. Oral. Dis. 2005. Vol. 11. № 4. P. 249-254.
14. Steinsvoll S.A. 35-year-old man with aggressive periodontitis. Tidsskr. Nor. Laegeforen. 2006. Vol. 126. № 5. P. 613-614.
15. Walsh L.J. Mast cells and oral inflammation. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2003. Vol. 14. № 3. P. 188-198.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА СРЕДИ СТУДЕНТОВ НИЖЕГОРОДСКИХ ВУЗОВ

Е.Н. Жулев, Н.Г. Чекалова, П.Э. Ершов, О.А. Ершова,
ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Ершова Оксана Алексеевна – e-mail: stomatology4u@gmail.com

В настоящее время распространенность заболеваний височно-нижнечелюстного сустава растет как среди взрослого населения, так и среди подростков. Многие авторы отмечают полиэтиологичность этих заболеваний. Нами было проведено исследование студентов нижегородских вузов для изучения общей распространенности заболеваний височно-нижнечелюстного сустава среди студентов и её сравнения в каждом вузе. Результаты нашего исследования позволили выявить корреляцию между заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава с общесоматическими заболеваниями, психовегетативными расстройствами, патологией жевательных мышц, аномалиями прикуса.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав, распространенность заболеваний, студенты.

Currently, the prevalence of diseases of the temporomandibular joint is growing among both adults and adolescents. Many authors note poly etiology of these diseases. We study the students of Nizhny Novgorod universities was carried out to study the overall prevalence of disorders of the temporomandibular joint among students and its comparison in each institution. The results of our study revealed a correlation between diseases of the temporomandibular joint and somatic diseases, psycho-vegetative disorders, disorders of the masticatory muscles, malocclusion.

Key words: temporomandibular joint, the prevalence of diseases, students.

Введение

Одним из наиболее актуальных вопросов ортопедической стоматологии является изучение распространенности заболеваний височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) среди различных групп населения. По данным ряда авторов симптомы патологии ВНЧС встречаются у 25–80% населения [1]. Очевидно, что заболевания ВНЧС занимают значительную нишу в структуре стоматологических заболеваний, но также очевиден разброс данных по распространенности.

В настоящее время выделяют предрасполагающие и поддерживающие факторы заболеваний ВНЧС. К предрасполагающим факторам относят окклюзионные нарушения (патологический прикус, окклюзионные нарушения, частичная потеря зубов), изменения состояния мышечного аппарата (нарушение координированной работы и тонуса мышц), патологию позвоночника (асимметрия плеч, лопаток, укорочение одной ноги). Поддерживающие факторы включают в себя вторичные изменения в жевательных мышцах и ВНЧС, психовегетативные изменения, гипокальциемию и др. [2].

Взгляды на возникновение мышечно-суставной дисфункции ВНЧС практически охватывают все стороны жизни человека, где любой из неблагоприятных факторов может стать причиной болезни [3, 4]. Поэтому проведению высокоэффективных диагностических мероприятий способствует всестороннее изучение и выявление факторов, провоцирующих возникновение, развитие и течение заболеваний ВНЧС: психоэмоциональный статус, аномалии зубо-

челюстной системы, окклюзия зубов, состояние жевательных мышц и др. [5].

Комплекс нерешенных проблем определил актуальность настоящего исследования. Данная работа является фрагментом комплексного научного исследования «Комплексная оценка функциональных резервов организма учащихся и разработка профилактических и реабилитационных программ», которое выполнено совместно с кафедрой физического воспитания, ЛФК и ВК ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Цель исследования: изучить и сравнить распространенность заболеваний ВНЧС среди студентов нижегородских вузов.

Материал и методы

Нами обследовано 344 студента (мужчин 82, женщин 262) в возрасте 18–21 год. Из них 58 студентов (38 женщин, 20 мужчин) ФГБОУ ВО «Волжский государственный университет водного транспорта» (ВГУВТ), 61 (42 женщины, 19 мужчин) ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный лингвистический университет им. Н.А. Добролюбова» (НГЛУ), 93 (70 женщин, 23 мужчины) ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ (НижГМА), 60 студентов (41 женщина, 19 мужчин) ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный архитектурно-строительный университет» (ННГАСУ), 72 студента (63 женщины, 9 мужчин) ФГБОУ ВПО «Нижегородский государственный педагогический университет им. Козьмы Минина» (НГПУ). Всего было сформировано пять групп

студентов. Каждого студента обследовали по разработанной нами Карте обследования больного, которая учитывала разнообразные жалобы и симптомы заболеваний ВНЧС. Обследуемый опрашивался по каждому пункту разделов «паспортная часть» и «жалобы», затем приступали к клиническому осмотру с помощью стоматологического набора, линейки для измерений ширины открывания рта и электронного штангенциркуля Fit «Digital Caliper» (диапазон измерения 0–150 мм, дискретность 0,01 мм/ 0,0005", точность 0,01 мм) для измерения перекрытия режущих краев нижних резцов верхними, величину протрузии (максимальная амплитуда выдвигания нижней челюсти вперед), латеротрузии (максимальная амплитуда боковых движений нижней челюсти). Карта обследования больного позволяет комплексно обследовать зубочелюстную систему, особое внимание уделяя клиническим проявлениям заболеваний ВНЧС.

В ходе исследования была изучена распространенность общесоматических заболеваний и психовегетативных расстройств, болей и щелчков в ВНЧС, болей в жевательных мышцах и нарушений их координированной работы. Также мы исследовали прикус и аномалии формы зубных рядов и отдельных зубов среди студентов нижегородских вузов. Для общей оценки стоматологического статуса изучена распространенность признаков других стоматологических заболеваний (изменение цвета, чувствительность, подвижность и повышенная стираемость зубов, кровоточивость десен), гигиена полости рта и индекс КПУ, отражающий интенсивность поражения зубов кариесом.

Результаты заносили в Карту, которую затем переводили в электронный формат с помощью таблицы Excel и статистически обрабатывали, используя непараметрический критерий Уилкоксона-Манна-Уитни для попарного сравнения групп студентов и хи-квадрат для сравнения распределений объектов двух совокупностей. В данном исследовании в качестве критического был принят уровень значимости $p=0,01$. Уровень значимости $p<0,01$ указывает, что вероятность ошибочного принятия гипотезы о различии групп меньше 0,01. Для процентного выражения распределения признака брали за 100% совокупность всех обследованных нами студентов, чем выражали распространенность среди общего числа студентов. Кроме этого нам важно было изучить распространенность признаков и симптомов в каждом обследуемом вузе. Для этого за 100% мы брали число студентов вуза.

Результаты исследования

При сборе анамнеза общие заболевания, такие как заболевания желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, эндокринные заболевания и т. д., отметили у себя 200 студентов (58,2% из общего числа). Общесоматическими заболеваниями страдают 70 студентов НижГМА (74,5%), 40 НГПУ (55,6%), 32 НГЛУ (52,4%), 29 ННГАСУ (48,3%), 18 ВГУВТ (31,6%). При статистической обработке результатов исследования получили, что студенты НижГМА чаще отмечают у себя общесоматическую патологию ($p=0,0098$). Возможно, это связано с тем, что студенты НижГМА имеют профессиональные знания об общесоматических заболеваниях.

Совокупность признаков «психоэмоциональный статус», включающий в себя жалобы на утомляемость, нарушение

сна, головные боли, головокружение, нервозность, встречалась у 216 – 62,7% всех обследованных студентов. В НижГМА – 68 человек (72,3% обследованных студентов), в НГЛУ – 39 (64,3%), в НГПУ – 42 и в ННГАСУ – 35 (по 58,3%), в ВГУВТ – 24 (42,1%). Столь выраженная корреляция, по нашему мнению, связана с учебной нагрузкой студентов и спецификой обучения в разных вузах.

Признаки «Жалобы на боль в ВНЧС», включающие боль в области ВНЧС, боль или усиление боли при открывании рта, разговоре, жевании, наблюдались у 25 человек (7,3%). Среди вузов распределение было следующим: 12 человек из НижГМА (12,8% среди всех обследованных студентов этого вуза), 6 из НГПУ (8,3%), 3 из ВГУВТ (5,3%), 1 из НГЛУ (1,6%), 1 из ННГАСУ (1,7%).

При обследовании студентов выявлены боль и неприятные ощущения при выдвигании нижней челюсти вперед (протрузии), вправо и влево (латеротрузиях) у 27 студентов (7,7% из общего числа осмотренных): 13 студентов НижГМА (13,8%), 6 ВГУВТ (10,5%), 4 НГПУ (5,6%), 3 НГЛУ (4,8%), 1 ННГАСУ (1,7%).

Совокупность признаков «жалобы на патологические шумы в ВНЧС», состоящая из жалоб на хруст, щелчки в области ВНЧС, шум и заложенность в ушах, снижение слуха, наблюдали у себя 107 опрошенных (31%). Значительное число студентов в НижГМА – 46 (48,9%) отметили у себя эти симптомы. В НГПУ положительный ответ дали 20 (27,8%), в ВГУВТ – 15 (26,3%), в ННГАСУ – 12 (20%), в НГЛУ – 9 (14,3%) студентов. При статистическом сравнении групп оказалась достоверной гипотеза, что студенты НижГМА чаще других студентов жалуются на патологические шумы в ВНЧС (коэффициент достоверности $p=0,0093$). При клиническом обследовании ВНЧС симптомы мышечно-суставной дисфункции, такие как асимметричное и затрудненное открывание рта, щелчки, боль при пальпации, выявлены у 162 человек (47% общего числа студентов), в том числе 51 (54,3%) студент НижГМА, 34 (47,2%) НГПУ, 28 (46,7%) ННГАСУ, 23 (38,1%) НГЛУ, 19 (31,6%) ВГУВТ, что превышает количество студентов с жалобами на вышеперечисленные симптомы.

Такие признаки, как боль в жевательных мышцах, мышцах шеи, сжатие или прикусывание губ, стискивание языка между зубами, сжатие зубов в периоды нервного напряжения, имитирование жевательных движений, периодическое чувство утомления жевательных мышц, привычка скрежетать зубами, затруднение при глотании и пережевывания пищи отметил 101 человек (29,3% из общего числа обследованных): 43 студента НижГМА (45,7%), 15 – НГПУ (20,8%), 12 – НГЛУ (19%), 8 – ННГАСУ (13,3%), в ВГУВТ студентов с такими жалобами не оказалось. По результатам статистического попарного сравнения было получено статистически достоверно (с вероятностью ошибочного принятия гипотезы меньше 0,01), что студенты НижГМА испытывают вышеперечисленные жалобы чаще, чем студенты остальных четырех вузов ($p=0,0054$). При обследовании жевательных мышц и мышц шеи пальпировали и отмечали наличие гипертонуса, боли, наличие триггерных точек. Всего 52 студента (15%) имели вышеперечисленные признаки. Наибольшее количество людей с обнаруженными мышечными симптомами, это студенты НижГМА – 22 (23,4%), 14 обследованных – студенты НГПУ

(19,4%), 6 – НГЛУ (9,5%), 3 – ВГУВТ (5,3%), 2 – ННГАСУ (3,3%). При осмотре зубных рядов аномалии формы зубных дуг и отдельных зубов выявлены у 208 осмотренных студентов (60,3%). Распространенность в каждом вузе составила: 75% – НГПУ (54 человека), 66% – НижГМА (62 человека), 55% – ННГАСУ (33 человека), 40,4% – НГЛУ (25 человек), 36,8% – ВГУВТ (21 человек). При этом достоверно, что студенты НГПУ имеют аномалии зубных рядов и отдельных зубов чаще, чем студенты других вузов ($p=0,0041$). Патология прикуса была отмечена у 60 студентов НГПУ (83,3%), 44 ННГАСУ (73,3%), 65 НижГМА (69,1%), 30 НГЛУ (49,2%), 27 ВГУВТ (47,4%). Из общего числа осмотренных студентов патологический прикус имеют 239 (69,3%).

Нарушения смыкания зубных рядов в различных окклюзиях встречалось у 88 (25,4% общего числа) студентов: 27 студентов НГПУ (37,5%), 23 НижГМА (24,5%), 12 НГЛУ (19%), 11 ННГАСУ (18,3%), 9 ВГУВТ (15,8%). Также были выявлены преждевременные контакты зубов у осмотренных 40 студентов (11,5%). Суперконтакты имеют 15 студентов НГПУ (20,8%), 10 НГЛУ (16,7%), 7 НижГМА (7,4%), 3 ВГУВТ (5,3%), 3 ННГАСУ (5%). Оклюзионные нарушения у студентов НГПУ встречаются чаще, чем у студентов других вузов ($p=0,0031$).

Признаки других стоматологических заболеваний (зубная боль, изменение цвета, чувствительность, стираемость, подвижность зубов, кровоточивость десен, запах изо рта, припухлость мягких тканей) выявлены у 176 студентов (51,2%), в отдельных вузах: НГПУ – 42 (58,3%), ВГУВТ – 34 (57,9%), НижГМА – 53 (56,4%), НГЛУ – 28 (45,2%), ННГАСУ – 22 (36,7%).

Для комплексной исследования стоматологического статуса студентов нижегородских вузов изучали уровень гигиены полости рта, который считали с помощью упрощенного индекса Грина-Вермиллиона (ОНI–S). Мы оценивали площадь поверхности зуба, покрытой налетом и/или зубным камнем, с помощью стоматологического зонда и зеркала, без использования специальных красителей. Были выявлены 50 обследованных студентов НГПУ (69,4%) с удовлетворительной и плохой гигиеной полости рта, 34 из ННГАСУ (56,7%), 50 из НижГМА (53,2%), 27 из ВГУВТ (47,4%), 27 из НГЛУ (45,2%). В целом 195 студентов с плохой гигиеной полости рта среди всех обследованных (56,4%).

Индекс КПУ, отражающий интенсивность поражения зубов кариесом, выражается в сумме числа зубов, пораженных кариесом, пломбированных и удаленных. В результате обработки данных получили среднее значение КПУ у студентов НижГМА $8,1 \pm 4,2$, у студентов ВГУВТ $6,1 \pm 4,2$, НГЛУ – $6,0 \pm 2,8$, ННГАСУ – $5,8 \pm 3,2$, НГПУ – $5,3 \pm 3,3$.

Обсуждение

Полученные нами результаты обследования показали высокую распространенность заболеваний ВНЧС среди студентов нижегородских вузов. Ранее проводилось исследование распространенности заболеваний ВНЧС среди студентов НижГМА (Вельмакина И.В., 2016). Все студенты были разделены на три группы: 1-я без жалоб и клинических проявлений заболеваний ВНЧС (30%), 2-я студенты без жалоб, но с клиническими проявлениями заболеваний ВНЧС (46%), 3-я с жалобами и клиническими проявлениями заболеваний ВНЧС (24%). В нашем исследовании

48,9% студентов НижГМА имеют жалобы на щелчки или боли в ВНЧС, 45,7% – на боль и дискомфорт в жевательных мышцах и мышцах шеи, что в два раза превышает показатели проведенного ранее исследования. Клинические признаки заболеваний ВНЧС имеют 54,3% студентов НижГМА, что несколько ниже, чем в результатах обследования, проведенного И.В. Вельмакиной (70%). Вероятно разница в результатах (15,7%) распространенности клинических признаков заболеваний ВНЧС возникла из-за дополнительных методов обследования, использованных И.В. Вельмакиной (электромиография жевательных мышц и телерентгенография в прямой проекции).

Высокий уровень распространенности заболеваний ВНЧС среди студентов НижГМА, возможно, связан с профессиональными факторами обучения и стрессом, так как исследование выявило высокий показатель распространенности жалоб на психовегетативные расстройства (утомляемость, нарушение сна, головные боли, головокружение и другие) у студентов этого вуза.

Заключение

При сравнении распространенности заболеваний ВНЧС и предрасполагающих факторов у студентов нижегородских вузов выявили самый высокий уровень распространенности общих заболеваний (74,5%), патологии ВНЧС (54,3%) и жевательных мышц (45,7%) в НижГМА. Кроме того студенты НижГМА имеют высокий показатель индекса КПУ ($8,1 \pm 4,2$), что свидетельствует о высоком уровне поражения кариесом зубов студентов этого вуза. В НГПУ показатели распространенности аномалий формы зубных рядов и отдельных зубов (75%), патологических видов прикуса (83,3%) и нарушения смыкания зубов в различных окклюзиях (35,5%) выше, чем в остальных вузах. Вузы НГЛУ, ВГУВТ, ННГАСУ по показателям распространенности заболеваний ВНЧС и предрасполагающих факторов особенно не отличались.

Проведенное исследование показывает, что распространенность заболеваний ВНЧС и предрасполагающих факторов среди студентов нижегородских вузов весьма велика и требует дальнейшего изучения этого вопроса.



ЛИТЕРАТУРА

- Петросов Ю.А. Диагностика и ортопедическое лечение заболеваний височно-нижнечелюстного сустава. Краснодар: Совет. Кубань, 2007. 304 с.
Petrosov Yu.A. Diagnostika i ortopedicheskoe lechenie zabolevaniy visochno-nizhnechelyustnogo sustava. Krasnodar: Sovet. Kuban', 2007. 304 s.
- Хватова В.А. Клиническая гнатология. М.: Медицина, 2011. 296 с.
Khvatova V.A. Klinicheskaya gnatologiya. M.: Medicina, 2011. 296 s.
- Персин Л.С., Шаров М.Н. Стоматология. Нейростоматология. Дисфункции зубочелюстной системы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 360 с.
Persin L.S., Sharov M.N. Stomatologiya. Neyrostomatologiya. Disfunkcii zubochelyustnoy sistemy. M.: GEOTAR-Media, 2013. 360 s.
- Силин А.В. Проблемы диагностики, профилактики и лечения морфо-функциональных нарушений в височно-нижнечелюстных суставах при зубочелюстных аномалиях: автореф. дис. ... док. мед. наук. Санкт-Петербург, СПбМАПО, 2007. 43 с.
Silin A.V. Problemy diagnostiki, profilaktiki i lecheniya morfo-funktsional'nykh narusheniy v visochno-nizhnechelyustnykh sustavakh pri zubochelyustnykh anomal'yakh: avtoref. ... dis. dok. med. nauk. Sankt-Peterburg, SPbMAPO. 2007. 43 s.
- Abramowicz S., Dolwick M.F. 20-year follow-up study of disc repositioning surgery for temporomandibular joint internal derangement. Oral. Maxillofac. Surg. 2010. Vol. 68. P. 239-242.