16+

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА

№ 4 – 2019

ISSN 1814–8999

4/100

МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА

Издается с 1999 года.
Рецензируемый научно-практический журнал
Том 20, № 4 (100), 30 декабря 2019 г.
Выходит ежеквартально

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
Медведева Ирина Васильевна, главный редактор, академик РАН, д. м. н., проф.
Петров Иван Михайлович, зам. главного редактора, д. м. н.
Ефанов Алексей Юрьевич, научный редактор, д. м. н.
Салов Роман Михайлович, директор проекта

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:
Мартынов Анатолий Иванович, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)
Тутельян Виктор Александрович, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)
Чучалин Александр Григорьевич, академик РАН, д. м. н., проф. (Москва)
Баженов Дмитрий Васильевич, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф. (Тверь)
Драпкина Оксана Михайловна, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф. (Москва)
Крюков Евгений Владимирович, член-корреспондент РАН, д. м. н., проф., генерал-майор медицинской службы (Москва)
Снежицкий Виктор Александрович, член-корреспондент НАНБ, д. м. н., проф. (Гродно, Беларусь)
Алиев Фуад Шамильевич, д. м. н., проф. (Тюмень)
Башмакова Надежда Васильевна, д. м. н., проф. (Екатеринбург)
Брынза Наталья Семеновна, д. м. н. (Тюмень)
Вайнерт Дитмар, Ph. D. (Галле, Германия)
Василькова Татьяна Николаевна, д. м. н., проф. (Тюмень)
Гладкевич Анатолий Владимирович, Ph. D. (Гронинген, Нидерланды)
Губин Александр Вадимович , д. м. н., проф. (Курган)
Дарвин Владимир Васильевич, д. м. н., проф. (Ханты-Мансийск)
Жмуров Владимир Александрович, д. м. н., проф. (Тюмень)
Кашуба Эдуард Алексеевич, д. м. н., проф. (Тюмень)
Кукарская Ирина Ивановна, д. м. н., проф. (Тюмень)
Марченко Александр Николаевич, д. м. н. (Тюмень)
Низамов Фатых Хаялович, д. м. н., проф. (Тюмень)
Пантелеев Сергей Михайлович, д. м. н., проф. (Тюмень)
Паськов Роман Владимирович, д. м. н. (Тюмень)
Петрушина Антонина Дмитриевна, д. м. н., проф. (Тюмень)
Полякова Валентина Анатольевна, д. м. н., проф. (Тюмень)
Сергеев Константин Сергеевич, д. м. н., проф. (Тюмень)
Шалаев Сергей Васильевич, д. м. н., проф. (Тюмень)
Шарухо Галина Васильевна, д. м. н. (Тюмень)

УЧРЕДИТЕЛИ:
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России
ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр»

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.

СВИДЕТЕЛЬСТВО О РЕГИСТРАЦИИ:
ПИ № ТУ72-01257 от 24 июня 2015 г.

ISSN: 1814-8999

ИНТЕРНЕТ–РЕСУРСЫ
www.tyumsmu.ru; www.elibrary.ru

АДРЕС РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЯ:
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54,
научно-издательский отдел.
Телефон (3452) 20-07-07,
E-mail: redotdel_tgma@mail.ru.

MEDICAL SCIENCE AND EDUCATION OF URAL

Founded in 1999.
Practical Journal.
Vol. 20, № 4 (100), December, 30, 2019
Issued four times a year.

EDITORIAL STAFF:
Medvedeva I. V., Editor in Chief, academician of Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Tyumen)
Petrov I. M., Deputy Editors in Chief, Ph. D. (Tyumen)
Efanov A. Y., Science in Chief, M. D.
Salov R. M., Project director

EDITORIAL BOARD:
Martynov A. I., academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)
Tutelyan V. A., academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)
Chuchalin A. G., academician of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)
Bazhenov D. V., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Tver)
Drapkina O. M., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Moscow)
Kryukov E. V., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Ph. D., prof., major-general of medical service (Moscow)
Snezhitskiy V. A., corresponding member of the Belarusian National Academy of Sciences, Ph. D., prof. (Grodno, Belarus)
Aliev F. Sh., Ph. D., prof. (Tyumen)
Bashmakova N. V., Ph. D., prof. (Ekaterinburg)
Brynza N. S., Ph. D. (Tyumen)
Weinert Dietmar, Ph. D. (Halle, Germany)
Vasilkova T. N., Ph. D., prof. (Tyumen)
Gladkevich A. V., Ph. D. (Groningen, Netherlands)
Gubin A. V., Ph. D., prof. (Kurgan)
Darvin V. V., Ph. D., prof. (Khanty-Mansiysk)
Zhmurov V. A., Ph. D., prof. (Tyumen)
Kashuba E. A., Ph. D., prof. (Tyumen)
Kukarskaya I. I., Ph. D., prof. (Tyumen)
Marchenko A. N., Ph. D., prof. (Tyumen)
Nizamov F. H., Ph. D., prof. (Tyumen)
Panteleev S. M., Ph. D., prof. (Tyumen)
Paskov R. V., Ph. D., prof. (Tyumen)
Petrushina A. D., Ph. D., prof. (Tyumen)
Polyakova V. A., Ph. D., prof. (Tyumen)
Sergeev K. S., Ph. D., prof. (Tyumen)
Shalaev S. V., Ph. D., prof. (Tyumen)
Sharuho G. V., Ph. D. (Tyumen)

PROMOTERS:

Tyumen State Medical University

State Autonomy Institute of Health of Tyumen Region «Scientific and practical medical center»

The Journal is in the List of the leading scientific journals and publications recommended by Higher Assessment Board (VAK), which are to publish the results of Ph. D. theses.

ISSN: 1814-8999

Internet: www.tyumsmu.ru; www.elibrary.ru

Address of the editorial and publisher:
54, Odesskay St., Tyumen, 625023, Russia.
Tel. (3452) 20-07-07
E-mail: redotdel_tgma@mail.ru

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ 6

Бабич А. И., Демко А. Е., Тулупов А. Н., Тания С. Ш.
РАНЕНИЯ ПИЩЕВОДА.
ОПЫТ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА 6

Баклаева Т. Б., Василькова Т. Н.,
Чабанова Н. Б., Василькова Г. А.
ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ
ДЕПОНИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ 11

Болотнова Т. В., Благинина Т. Ф., Хасанова Ю. В.,
Боровинский Д. А., Верясов Д. А., Семенова К. А.,
Нелаева А. А., Черкасова С. П.
ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАЧАЛЬНЫХ
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ
УСЛОВИЯХ ТРУДА 15

Грибанова Е. К., Петрова Ю. А., Хасанова Ю. В., Петров И. М.
КОМОРБИДНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ
САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
РЕТИНОПАТИЕЙ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ 22

Макарова Е. Л., Терехина Н. А.
ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО
САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ . . . 26

Осколков С. А., Жмуров В. А., Синяев Е. А.,
Петрова Ю. А., Пакетов С. А., Жмуров Д. В.
РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИЗАТА ESCHERICHIA COLI
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ
НЕФРОЛИТИАЗА 30

Талышинская Л. Р.
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
С ГЕПАТИТОМ С. 36

Фомина И. В., Чабанова Н. Б., Василькова Т. Н.,
Чечулин Е. С., Василькова Г. А.
ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ
АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ 41

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ . . . 46

Кириллов Ю. А., Чернов И. А., Малышева Е. М.,
Тимофеев С. Е., Жарков Н. В., Сейлиев А. А.,
Розенберг О. А.
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ РАДИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ
ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ЕЕ МОДИФИКАЦИЯ
ПРЕПАРАТОМ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА 46

Койносов П. Г., Пантелеев С. М., Орлов С. А.,
Койносов Ал. П., Белов Н. Н.
МОРФОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА С ДЕГЕНЕРАТИВНО-
ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ
ПОЗВОНОЧНИКА. 54

Куренков Е. Л., Макарова В. В., Волчихин М. В.
АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ
ИЗМЕНЕНИЙ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА
У ЧЕЛОВЕКА 59

Низамов Ф. Х.
МОРФОУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ВНЕМОЗГОВЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ
СТРОЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО КРУГА БОЛЬШОГО
МОЗГА 64

Петрук Н. Н.
ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРАНУЛЁМ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОПИСТОРХОЗА
И ОХЛАЖДЕНИИ 67

Рагулина Н. В., Ионин В. П.,
Калинникова М. О., Хадиева Е. Д.
ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
В ПАРЕНХИМЕ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ
ВЕТВЕЙ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ 73

Терехина Н. А., Терехин Г. А., Жидко Е. В., Горячева О. Г.
ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ,
ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ
МЕМБРАН И АКТИВНОСТЬ ГАММА-
ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ
ИНТОКСИКАЦИЯХ. 78

ОБМЕН ОПЫТОМ 83

Биннетова Э. Ю.
НАШ ОПЫТ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ
И ПЕРВИЧНЫХ ВЕЗИКО-ВАГИНАЛЬНЫХ ФИСТУЛ 83

Бреднева Н. Д., Тоболкина В. А.,
Фирсенко Н. П., Путинцева А. С.
РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ
ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В СОТРУДНИЧЕСТВЕ
С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ 89

Владимиров А. В., Тарасенко Л. Л.
АНАЛИТИЧЕСКИЕ РЕЗЕРВЫ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИЙ
ПРОГРАММ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЯ
ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ
ЖИЗНИ, НА ПРИМЕРЕ УМЕРШИХ ОТ ВИРУСА
ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ТУБЕРКУЛЁЗА 94

Громенко Ю. Ю., Галимова Э. Ф.,
Громенко Д. Д., Галимов Ш. Н.
МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ АКТИВАЦИИ ООЦИТОВ . 100

Литвинчук Е. А., Кантина Т. Э., Буртовая Е. Ю.
КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ЛИЦ,
ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ
РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ 103

Лушпаева Ю. А., Евенко А. Ю., Патрикеева И. М.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИДИОПАТИЧЕСКОГО
ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНОГО СИНДРОМА 108

Мехтиева А. Ф.
ПОДХОДЫ ПО ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ
ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА ПОПУЛЯЦИОННОМ
УРОВНЕ 111

Рахманина О. А., Левитина Е. В., Лебедев И. А.,
Кельн О. Л., Алекберов Р. И., Козлов М. В.
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ
ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ
ЛИХОРАДКОЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА 115

Соколова В. В., Шнейдер В. Э., Тимофеева О. Ю.
ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ 120

Солтанов Р. С.
ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ 124

Третьякова Е. П., Сучков Д. В., Шень Н. П.
ВЛИЯНИЕ СТАРТОВОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДИЕТЫ НА СПОСОБНОСТЬ КИШЕЧНИКА К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЭНЕРГОПОТРЕБНОСТИ У ДЕТЕЙ НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ 128

Тюков Ю. А., Косымов Э. А., Ванин Е. Ю., Дубровская А. М.
РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАЩАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ПРИЁМНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ 132

Хвощ Р. Н., Макарова О. В.
КОММУНИКАТИВНЫЙ АСПЕКТ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЛЕКСИКИ В РЕЧИ МЕДИКОВ. 136

Шкарпеткин Ю. А., Владимиров А. В., Тарасенко Л. Л.
АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН, СОСТОЯЩИХ НА УЧЁТЕ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПО ПОВОДУ КОНТАКТА С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОФИЦИАЛЬНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ 140

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ... 144

Бердичевский Б. А., Бердичевский В. Б., Болдырев А. Л., Биченова А. Г., Барашин Д. А., Толстоухова Н. В., Сорокина Н. А., Чупин Р. Н., Павлова И. В., Новоселов В. Г.
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ИНУЛИНА «ЭКОЦИСТИН» 144

Бурматов Н. А., Сергеев К. С., Герасимов А. А.
КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ 148

Мухачева С. Ю., Петров В. Г., Сипачев Н. В., Бойцов И. В., Ердушкин Е. С.
АБДОМИНАЛЬНЫЙ КОМПАРТМЕН-СИНДРОМ 154

Новрузова А. А.
ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. НАШИ РЕЗУЛЬТАТЫ В РЕТРОГРАДНОЙ ИНТРАРЕНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ ... 159

Перфилова О. В., Храмова Е. Б., Шайтарова А. В., Фомина С. В.
ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ 163

Третьякова Е. П., Шень Н. П.
СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. 167

Хвощ Р. Н., Макарова О. В.
ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ КАК УСЛОВИЕ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ 171

Чистикина Т. А., Чистикин А. Н., Быков Г. О.
ПРИШЛОЕ РУССКОЕ НАСЕЛЕНИЕ КРАЙНЕГО СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ 176

ОБЗОРЫ 181

Гаврилко А. Д.
КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST. 181

Кичерова О. А., Рейхерт Л. И.
ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДОСТОВЕРНОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 186

Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Кичерова К. П.
ВРЕД И ПОЛЬЗА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА 193

Марченко А. Н., Кузнецова О. М.
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ). 197

Марченко А. Н., Сулкарнаева Г. А., Саломатин Е. О., Булгакова Е. В., Михайлова Р. Р., Шайхетдинов Р. Г., Нестерова О. А., Романов В. В.
ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ 200

Петров И. М., Спадерова Т. Н., Мальцева О. Н., Егоров Д.Б, Петров Д. И.
ЭТИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ ВНЕДРЕНИЯ «ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ» 203

Пономарева М. Н.
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АНЕМИЯХ. 210

Пономарева М. Н.
ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ НЕКОТОРЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ 215

Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.
ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС: ВОПРОСЫ ЭСКАЛАЦИИ И ДЕЭСКАЛАЦИИ 219

Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.
ПЕРСПЕКТИВЫ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ 225

Сидоренко К. А., Судницына А. С., Суплотова Л. А., Романова Н. В.
РОЛЬ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ В ОЦЕНКЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ 233

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА» .. 238

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ. 239

CONTENTS

CLINICAL RESEARCHES 6

Babich A. I., Demko A. E., Tulupov A. N., Taniya S. Sh.
TRAUMATIC INJURIES OF THE ESOPHAGUS.
EXPERIENCE OF LEVEL 1 TRAUMA CENTER 7

Baklaeva T. B., Vasilkova T. N.,
Chabanova N. B., Vasilkova G. A.
FEATURES OF THE ADIPO CITOKIN PROFILE IN OBESITY PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF DEPOSITION OF FAT TISSUE 12

Bolotnova T. V., Blaginina T. F., Khasanova J. V.,
Borovinsky D. A., Veryasov D. A., Semenova K. A.,
Nelaeva A. A., Cherkasova S. P.
PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INITIAL CLINICAL AND LABORATORY CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC NON-COMMUNICABLEDISEASES IN EMPLOYEES UNDER HARMFUL WORKING CONDITIONS 16

Gribanova E. K., Petrova Y. A., Hasanova Y. V., Petrov I. M.
COMORBIDITY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC RETINOPATHY: GENDER FEATURES 23

Makarova E. L., Terekhina N. A.
RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL DIABETES IN WOMEN WITH OBESITY . . . 27

Oskolkov S. A., Zhmurov V. A., Sinyaev E. A.,
Petrova Yu. A., Paketov S. A., Zhmurov D. V.
THE ROLE OF BACTERIAL LYSATE ESCHERICHIA COLI IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF NEPHROLITHIASIS 31

Talishinskaya L. R.
COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS TREATMENT METHODS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C 37

Fomina I. V., Chabanova N. B., Vasilkova T. N.,
Chechulin E. S., Vasilkova G. A.
OBESITY AS A RISK FACTOR OF ABDOMINAL DELIVERY COMPLICATIONS 42

ORIGINAL RESEARCHES. 46

Kirillov Yu. A., Chernov I. A., Malysheva E. M., Timofeev S. E.,
Zharkov N. V., Seiliev A. A., Rozenberg O. A.
MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RADIOINDUCED LUNG PATHOLOGY IN THE EXPERIMENT AND ITS MODIFICATION BY PULMONARY SURFACTANT PREPARATION 47

Koynosov P. G., Panteleev S. M., Orlov S. A.,
Koynosov Al. P., Belov N. N.
MORPHOLITHOLOGIC ESPECIALLY WOMEN OF MATURE AGE WITH DEGENERATIVE-DYSTROPHIC DISEASES OF THE SPINE 55

Kurenkov E. L., Makarova V. V., Volchihin M. V.
ANALYSIS OF AGE-RELATED MORPHOLOGICAL CHANGES IN HUMAN INTERVERTEBRAL DISC 60

Nizamov F. H.
MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF EXTRA BRAIN ARTERIES IN ANATOMIC VARIANTS OF THE CEREBRAL ARTERIAL CIRCLE 65

Petruk N. N.
GRANULOMAS DEVELOPMENT CHARACTERISTICS IN VARIOUS FORMS OF OPISTHORCHIASIS AND UNDER THE INFLUENCE OF COLD FACTORS. 68

Ragulina N. V., Ionin V. P.,
Kalinnikova M. O., Hadieva E. D.
STUDY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER PARENCHYMA AFTER EMBOLIZATION OF PORTAL VEIN BRANCHES 74

Terekhina N. A., Terekhin G. A.,
Zhidko E. V., Goryacheva O. G.
OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS, PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AND ACTIVITY GAMMA-GLUTAMILTRANSPEPTIDASE IN VARIOUS INTOXICATIONS 79

EXCHANGE OF EXPERIENCE 83

Binnetova E. Y.
OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF RECURRENT AND PRIMARY VESICO-VAGINAL FISTULAS. 84

Bredneva N. D., Tobolkina V. A.,
Firsenko N. P., Putintseva A. S.
DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL SERVICE OF TYUMEN REGION IN COOPERATION WITH PHARMACEUTICAL EDUCATION. 90

Vladimirov A. V., Tarasenko L. L.
ANALITICAL RESERVE FOR IMPLEMENTATION OF THE PROGRAM OF HEALTH, WITH THE USE OF INDICATORS OF LOST YEARS OF POTENTIAL LIFE, FOR EXAMPLE DEATHS FROM HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND TUBERCULOSIS 95

Gromenko Yu. Yu., Galimova E. F.,
Gromenko D. D., Galimov Sh. N.
MOLECULAR ASPECTS OF ACTIVATION OF OOCYTES . . 101

Litvinchuk E. A., Kantina T. E., Burtovaia E. Yu.
CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEADACHES IN CHRONICALLY EXPOSED INDIVIDUALS 104

Lushpaeva Y. A., Evenko A. Yu., Patrikeeva I. M.
CLINICAL CASE IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYMDROME 109

Mekhtiyeva A. F.
APPROACHES FOR THE EFFECTIVE PREVENTION OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG SCHOOL-AGE CHILDREN AT THE POPULATION LEVEL 112

Rakhmanina O. A., Levitina E. V., Lebedev I. A.,
Keln O. L., Alekberov R. I., Kozlov M. V.
CLINICAL OBSERVATIONS OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY INDUCED BY FEVER IN CHILDREN OF SCHOOL AGE 116

Sokolova V. V., Schneider V. E., Timofeeva O. Yu.
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN CARDIOSURGICAL PATIENTS. 121

Soltanov R. S.
ENDOSCOPIC CORRECTION OF VESICOURETERIC REFLUX IN CHILDREN 125

Tretyakova E. P., Suchkov D. V., Shen N. P.
INFLUENCE OF STARTING ENTERAL DIET ON THE CAPABILITY OF BOWELS FOR THE GUARANTEE OF ENERGY REQUIREMENTS IN THE CHILDREN OF CRITICAL ILLNESS 129

Tyukov Y. A., Kosymov E. A., Vanin E. U., Dubrovskaya A. M.
RETROSPECTIVE ANALYSIS AND RESULTS OF PATIENTS' REFERRAL TO THE ADMISSIONS DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S CITY HOSPITAL 133

Khvoshch R. N., Makarova O. V.
COMMUNICATION ASPECT OF USING PROFESSIONAL VOCABULARY IN THE SPEECH OF MEDICAL SPECIALISTS 137

Shcarpetkin U. A., Vladimirov A. V., Tarasenco L. L.
TUBERCULOSIS INCIDENCE RATE AMONG VARIOUS CATEGORIES OF CITIZENS SUBJECT TO REGULAR MEDICAL CHECK-UPS IN ANTITUBECULOSIS FACILITIES DUE TO HAVING CONTACT WITH TUBERCULOSIS PATIENTS ANSLYSED USING OFFICIAL STATISTICS DATA 141

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER . . . 144

Berdichevsky B. A., Berdichevsky V. B., Boldyrev A. L., Bichenova A. G., Barashin D. A., Tolstoukhova N. V., Sorokina N. A., Chupin R. N., Pavlova I. V., Novoselov V. G.
METABOLIC EFFECTS OF THE DRUG BASED ON INULIN «ECOCYSTINE» 145

Burmatov N. A., Sergeev K. S., Gerasimov A. A.
COMBINATION TREATMENT IN REHABILITATION OF HUMERUS FRACTURE IN ELDERLY PATIENTS 149

Mukhacheva S. Yu., Petrov V. G., Sipachev N. V., Boytsov I. V., Erdushkin E. S.
ABDOMINAL COMPARTMENT-SYNDROME 155

Novruzova A. A.
ENDOSCOPIC APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS. OUR RESULTS IN THE RETROGRADE INTRARENAL SURGERY 160

Perfilova O. V., Khramova E. B., Shaitarova A. V., Fomina S. V.
EFFECT OF ADDITIONAL ENTERAL NUTRITION ON CHANGES IN THE COMPONENT COMPOSITION OF THE CHILDREN BODY WITH CEREBRAL PALSY. 164

Tretiakova E. P., Shen N. P.
THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIFFERENT METHODS OF ENTERAL FEEDING RESUMPTION IN PRESCHOOL CHILDREN WITH THE MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME 168

Khvoshch R. N., Makarova O. V.
FACTORS OF DEVELOPING COMMUNICATION SKILLS OF FUTURE DOCTORS AS A CONDITION FOR EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENTS 172

Chistikina T. A., Chistikin A. N., Bykov G. O.
THE NEWCOMING RUSSIAN POPULATION OF THE FAR NORTH OF THE TYUMEN REGION 177

REVIEWS 181

Gavrilko A. D.
CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST . . 182

Kicherova O. A., Reikhert L. I.
DEMYELINATING DISEASES: THE CORRECTNESS OF THE WORDING OF A MEDICAL AND MORAL POSITIONS (LITERATURE REVIEW) 187

Kicherova O. A., Reikhert L. I., Kicherova K. P.
THE HARM AND BENEFITS OF OXIDATIVE STRESS 194

Marchenko A. N., Kuznetsova O. M.
EPIDEMIOLOGY OF INTRAUTERINE INFECTIONS IN NEWBORNS (REVIEW ARTICLE) 198

Marchenko A. N., Sulkarnaeva G. A., Salomatin E. O., Bulgakova E. V., Mikhailova R. R., Shaikhetdinov R. G., Nesterova O. A., Romanov V. V.
HYGIENIC ASPECTS OF DETERMINING THE SIGNIFICANCE OF ENDO-ECOLOGICAL FACTORS FOR MAINTAINING THE FUNCTIONAL STATE OF ATHLETES 201

Petrov I. M., Spaderova T. N., Maltseva O. N., Egorov D. B., Petrov D. I.
ETHICAL CHALLENGES OF «DIGITAL HEALTH» 204

Ponomareva M. N.
OPHTHALMIC MANIFESTATIONS IN ANEMIA 211

Ponomareva M. N.
EYE DAMAGE IN SOME HEMORRHAGIC DISEASES 216

Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Y.
ESCALATION AND DE-ESCALATION OF DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME 220

Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Yu.
PROSPECTS OF CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: INFLUENCE ON THE PROGNOSIS OF HYPOGLYCEMIC THERAPY 226

Sidorenko K. A., Sudnitsyna A. S., Suplotova L. A., Romanova N. V.
THE ROLE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN ASSESSING GLYCEMIA VARIABILITY. 234

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бабич А. И., Демко А. Е., Тулупов А. Н., Тания С. Ш.
ГБУ СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург

РАНЕНИЯ ПИЩЕВОДА. ОПЫТ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА

Цель. *Улучшение результатов лечения пострадавших с повреждениями (ранениями) пищевода за счет разработки и применения дифференцированного подхода к лечению данной категории пострадавших.*
Материалы и методы. *Проанализированы данные 76 пациентов с ранениями пищевода. Произведена оценка клинической картины, используемых методов инструментальной диагностики, вариантов оперативного доступа и объема оперативного вмешательства. Изучены осложнения, наблюдавшиеся в послеоперационном периоде и летальность.*
Результаты. *Наиболее часто (91%) повреждения пищевода наблюдались вследствие колото-резаных ранений. Эмфизема шеи и поступление из раны слюны или желудочного содержимого позволяли заподозрить ранение пищевода. Среди инструментальных методов диагностики наибольшей ценностью обладает СКТ шеи и груди в сочетании с эзофагоскопией. Чаще всего (в 84%) наблюдали повреждение шейного отдела пищевода. Оперированы все пациенты. Среди оперативных доступов чаще всего применялась цервикотомия слева. Наиболее частый объем оперативного вмешательства – ушивание раны пищевода и широкое дренирование места ранения. Осложнения в послеоперационном периоде наблюдались у 60% больных. Летальность составила 20%, и была наибольшей в группе пациентов с ранениями грудного отдела пищевода.*
Заключение. *Ранения пищевода сопровождаются высокой летальностью и большим количеством осложнений в послеоперационном периоде. Лечение данной категории пациентов должно быть основано на оценке тяжести состояния пострадавшего, степени повреждения пищевода и местного инфекционного процесса. Применение такого подхода позволит улучшить результаты лечения пострадавших с ранениями пищевода.*
Ключевые слова: *ранения пищевода, травма пищевода, шов пищевода, Питтсбургская шкала.*

Актуальность. Повреждения пищевода являются редкими и наблюдаются менее чем у 1% пациентов, поступающих в стационар с травмами и ранениями [1, 2]. Вследствие этого в настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные клинические исследования, которые позволили бы сгенерировать клинические рекомендации 1 уровня доказательности, а опубликованные в настоящее время рекомендации основаны на данных «наблюдательных» исследований и экспертных мнениях [3].

Цель. Улучшение результатов лечения пострадавших с повреждениями (ранениями) пищевода за счет разработки и применения дифференцированного подхода к лечению данной категории пострадавших.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 76 пациентов с ранениями пищевода за период 2003-2018 гг. Среди пациентов преобладали мужчины (55 мужчин и 21 женщина). Средний возраст пациентов составил 37 ± 4 года. Колото-резаные ранения пищевода были у 69 человек, огнестрельные ранения – у 6, разрыв грудного отдела пищевода при закрытой травме (ДТП) был у 1 пациента. У 64 пациентов наблюдали ранения шейного отдела пищевода, у 8 пациентов – грудного отдела пищевода, у 4 пациентов – абдоминального отдела пищевода. Изолированные повреждения пищевода наблюдали у 20 пострадавших, сочетанные у 56.

Таблица 1

Структуры, повреждение которых наблюдали при сочетанных ранениях пищевода

№	Поврежденный орган/сосуд	Количество
1	Нисходящая аорта	3
2	Сонные артерии	18
3	Брахиоцефальный ствол	2
4	Диафрагма	6
5	Сердце	3
6	Левый главный бронх	1
7	Внутренние яремные вены	36
8	Спинной мозг	1
9	Трахея	16
10	Щитовидная железа	24
11	Возвратный гортанный нерв	4
12	Грудной лимфатический проток	1

Как видно из таблицы 1, повреждения пищевода чаще всего сочетались с ранениями сосудов шеи

Babich A. I., Demko A. E., Tulupov A. N., Taniya S. Sh.

TRAUMATIC INJURIES OF THE ESOPHAGUS. EXPERIENCE OF LEVEL 1 TRAUMA CENTER

Aim. *To improve the results of treatment patients with esophageal injuries through the development and application of a differentiated approach to the treatment of this category of patients.*

Materials and methods. *Data from 76 patients with esophageal injuries were analyzed. The clinical picture, used methods of instrumental diagnostics, surgical access options and the volume of surgical intervention were evaluated. The complications observed in the postoperative period and mortality rate were studied.*

Result. *Most often (91%) damage to the esophagus was observed due to stab wounds. Emphysema of the neck and saliva or gastric contents from the wound associated with injury of the esophagus. Among instrumental diagnostic methods, CT of the neck and chest in combination with esophagoscopy has the greatest value. Most often (in 84%), damage to the cervical esophagus was observed. All patients were operated on. Among operative approaches, left side cervicotomy was most often used. The most common volume of surgical intervention is suturing the wound of the esophagus and wide drainage of the wound site. Complications in the postoperative period were observed in 60% of patients. Mortality rate was 20%, and was the largest in the group of patients with wounds of the thoracic esophagus.*

Conclusion. *Wounds of the esophagus are accompanied by high mortality and a large number of complications in the postoperative period. Treatment of this patients should be based on an assessment of the severity of the condition of patient, the degree of damage to the esophagus and local infection process. The application of this approach will improve the treatment results for patients with esophageal injuries.*

Keyword: *esophageal trauma, esophageal injury, esophageal suture, Pittsburgh scale.*

и щитовидной железы. Среди сосудов шеи наиболее часто были повреждены внутренние яремные вены и сонные артерии. В 55% случаев были отмечены повреждения пищевода в сочетании с двумя и более структурами.

При поступлении гемодинамически стабильными были 51 пострадавших, гемодинамически не стабильными – 25. У большинства пациентов (60 человек) от момента повреждения до момента поступления в стационар, установления диагноза и начала лечения прошло менее 24 часов. 16 пострадавших доставлены в стационар более чем через сутки после повреждения пищевода.

Диагностика повреждений пищевода основывалась на клинических данных, данных объективного осмотра, лабораторных данных и данных инструментального обследования – рентгенографии, рентгеноскопии, СКТ, эзофагоскопии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0 на платформе Windows. При этом, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в настоящем исследовании принимался равным 0.05.

Результаты. Клиническая картина у пациентов с повреждениями пищевода зависела от тяжести состояния пострадавшего, наличия или отсутствия сопутствующих повреждений, причины перфорации пищевода и давности травмы. Поэтому все пострадавшие с повреждениями пищевода условно разделены на 2 группы – те, у которых повреждение пищевода было выявлено в течение суток от повреждения пищевода (группа № 1) и те у которых ранение пищевода было выявлено позднее 24 часов (группа № 2). Наиболее частыми симптомами у пациентов в группе № 1 были боль – наблюдали у 75% пострадавших и подкожная эмфизема, которая отмечалась у 35% с ранениями шейного отдела пищевода. Нарушения фонации наблюдали у 10 пациентов и это было связано у 6 пациентов с наличием напряженной гематомы 2 зоны шеи и сдавлением трахеи, у 4 пациентов нарушения фонации были связаны с повреждением возвратного гортанного нерва. При повреждениях шейного отдела пищевода у 21 пациентов из раны поступала слюна. При повреждениях абдоминального и внутригрудного отдела пищевода специфических клинических проявлений не наблюдали. У пациентов группы № 2 клиническими проявлениями при повреждениях шейного отдела пищевода были резкая болезненность отек и покраснение кожи в месте ранения, лихорадка, поступление слюны из раны (наблюдалось у 70% пациентов). У 2 пациентов с ранениями шейного отдела пищевода наблюдали развитие медиастинита и клинической картины сепсиса. У 1 пациента с ранением нижне-грудного отдела пищевода от момента ранения до момента госпитализации прошло более суток, при поступлении пациент находился в состоянии септического шока, умер в течение первых 12 часов с момента поступления. 1 пациент с ранением абдоминального отдела пищевода поступил спустя 30 часов с момента получения травмы. При поступлении – явления перитонита, оперирован спустя 7 часов с момента поступления, умер через 7 дней от момента поступления от полиорганной недостаточности на фоне тяжелого сепсиса.

Объем диагностических мероприятий, выполняемых у пациентов с повреждениями пищевода зависел от тяжести состояния пострадавших и от наличия сопутствующей патологии. При стабильном состоянии пострадавших применялся развернутый диагностический алгоритм, включающий выполнение рентге-

носкопии с водорастворимым контрастом, СКТ шеи, груди живота с внутривенным контрастированием и приемом водорастворимого контрастного препарата через рот. Так же у 70% и 50% пострадавших выполнялись фиброэзофаго- и фибротрахеобронхоскопия. У пациентов с нестабильной гемодинамикой, связанной с повреждениями после выполнения рентгенографии груди и FAST УЗИ в условиях противошоковой операционной выполняли оперативное вмешательство.

Обзорная рентгенография органов груди, живота и шеи применялась нами в качестве скринингового метода и позволяла заподозрить повреждение пищевода только у 25% пациентов. Повреждения пищевода определялись по косвенным признакам, таким как эмфизема мягких тканей шеи (30%), пневмомедиастинум (25%), наличие левостороннего (10%) и правостороннего плеврита (5%).

Полипозиционную рентгеноскопию с приемом водорастворимого контрастного вещества выполняли у пациентов в стабильном состоянии до внедрения рутинного СКТ и в тех случаях, когда выполнение СКТ по каким-либо причинам было невозможно. О наличии ранения пищевода позволяет судить выход контрастного вещества за пределы пищевода. Важным является выполнение полипозиционной рентгенографии, что не всегда возможно у пострадавших. Точность рентгеноскопии с пероральным контрастированием в выявлении повреждений пищевода, по нашим наблюдениям, составляет 75%.

СКТ с приемом водорастворимого контраста через рот обладает большей чувствительностью и специфичностью и позволяла выявить повреждение пищевода у 97,5% пациентов, которым она была выполнена. У одного пациента с ранением передней стенки шейного отдела пищевода после проведения СКТ с приемом водорастворимого контраста был получен ложно-отрицательный результат и ранение пищевода было выявлено с использованием других методов инструментальной диагностики. При этом рентгенологическими признаками со 100% вероятностью свидетельствующими о наличии повреждения пищевода является поступление контрастного препарата за пределы пищевода. Другие признаки – эмфизема средостения, наличие воспалительного инфильтрата в средостении, одно или двухсторонний плеврит, гидроперикард оказались не специфичными и не позволяли судить о наличии или отсутствии повреждения пищевода. Помимо выявления признаков ранения пищевода СКТ органов груди и шеи является незаменимым методом в выявлении сопутствующих травме пищевода повреждений.

Эзофагоскопия позволяет выявить повреждение пищевода на основании наличия дефекта слизистой пищевода. По нашим данным, точность гибкой эндоскопии в определении повреждений пищевода в его абдоминальном и внутригрудном сегменте составляет 95%, а при локализации повреждения пищевода в шейном отделе – не более 80%. Это связано с тем, что при выполнении эзофагоскопии эндоскоп проводится в проксимальный отдел пищевода вслепую, на не раздутом пищеводе и проксимальные 2-4 см не доступны для адекватного осмотра.

Стоит отметить, что сочетание СКТ с пероральным приемом контрастного препарата и эзофагоскопии позволяет добиться 100% точности в верификации наличия повреждения пищевода и определения его топографоанатомических характеристик.

Применение фибробронхоскопии, СКТ ангиографии необходимо для верификации сочетанных повреждений и обязательно у пациентов в стабильном состоянии.

Все (100%) пациенты с повреждениями пищевода оперированы. Варианты оперативных вмешательств представлены в таблице 2.

Таблица 2

Варианты оперативных вмешательств выполненных на пищеводе у пострадавших с повреждениями пищевода

№	Вид оперативного вмешательства	Количество
1	Ушивание раны пищевода	54
2	Ушивание раны пищевода и пластика мышечным лоскутом	14
3	Ушивание раны пищевода и пластика лоскутом из париетальной плевры	2
4	Ушивание раны пищевода и укрытие швов большим сальником	2
5	Дренирование плевральной полости, гастростомия, эзофагостомия	1
6	Гастростомия, дренирование параэзофагеальное	2
7	Дренирование плевральной полости	1

Оперативные доступы при ранениях шейного отдела пищевода – коллотомия слева по переднему краю грудино-ключично-сосцевидной мышцы от яремной вырезки грудины до угла нижней челюсти слева (по Разумовскому); при ранениях верхне-грудного отдела пищевода мы используем или правостороннюю боковую торакотомию справа в 5 межреберьи, или стернотомию – все зависит от сопутствующих повреждений. В нашей практике был случай ранения в 1 зоне шеи справа в результате которого был поврежден брахиоцефальный ствол, трахея и пищевод. Оперативное вмешательство выполнено из стернотомного доступа в сочетании с цервикотомией справа. При повреждениях средне-грудного отдела пищевода чаще использовали правосторонний торакотомный доступ в 5 межреберьи. При повреждениях нижнее-грудного отдела пищевода и пищеводно-желудочного перехода мы отдаем предпочтение левостороннему боковому торакотомному доступу в 6 межреберьи, который мы использовали у 3 пациентов. При этом у 1 пациента с ранением нижнее-грудного отдела пищевода использован правосторонний торакотомный доступ, а у 2 пациентов – лапаротомия. Гастростомию, эзофагостомию и дренирование плевральной полости мы выполняли такое вмешательство у одного пациента, у которого был разрыв нижней трети пищевода,

диагностированный на 2 сутки после ДТП – пострадавший был водителем легкового автомобиля. При поступлении находился в септическом состоянии. При дренировании левой плевральной полости, по поводу левостороннего гидроторакса, получено желудочное содержимое. Учитывая септическое состояние пациента выполнена боковая эзофагостомия на шее слева; гастростомия, еюностомия под местной анестезией. Пациент лечился в течение 45 суток, выписан, в последствие восстановился естественный пассаж пищи.

В структуре осложнений после операций по поводу травмы пищевода ведущую роль играли гнойно-септические осложнения, которые наблюдали у 46 (60,5%) пациентов. Среди них наиболее частыми были нагноение послеоперационной раны – у 30 (65%), сепсис – у 23 (50%), пневмония – у 18 (39%), медиастинит – у 7 (15%), эмпиема плевры – у 5 (11%), несостоятельность пищеводных швов – у 12 (26%). Среди причин летальных исходов превалирует сепсис как следствие инфекционных осложнений на фоне несостоятельности пищеводных швов. Общая летальность у пострадавших с ранениями пищевода составила 20%, при этом в группе пациентов с повреждениями шейного отдела пищевода летальность составила 14% и была связана с осложнениями, развивающимися на фоне тяжелых сосудистых повреждений и кровопотери. Умерли 5 (63%) из 8 пациентов с ранениями грудного отдела пищевода и 2 (50%) из 4 с ранениями абдоминального отдела пищевода.

Обсуждение. Решение вопросов своевременной диагностики и выбора рационального варианта лечения у пациентов с повреждениями пищевода является сложной проблемой клинической медицины [3, 5]. В первую очередь это связано с редкостью встречаемости – в больших обзорах посвященных данной проблеме указывается что встречаемость ранений пищевода находится в пределах 1% от всех травм [1, 2]. При клинической диагностике, в большинстве работ, как и в нашей указывается что нет патогномоничных симптомов ранения пищевода, а ведущими клиническими проявлениями могут быть эмфизема шеи и поступление из раны слюны или желудочного содержимого [1, 3, 4, 5]. Кроме того, учитывая глубокое расположение пищевода, в большинстве случаев клиническая картина, обусловленная сопутствующими повреждениями – ранениями крупных сосудов, сердца, легких, кровопотерей выступает на первый план. Большинство авторов признает, что СКТ в сочетании с эзофагоскопией обладает наибольшей ценностью в верификации повреждений пищевода [1, 7]. Вместе с тем, по данным некоторых исследователей сообщается о том, что само эндоскопическое исследование пищевода обладает практически 100% чувствительностью и специфичностью [4]. В отношении проводимых оперативных вмешательств и используемых для них оперативных доступов при повреждениях шейного отдела пищевода в современных работах указывается что необходимо выполнять ушивание пищевода из левостороннего цервикотомного доступа [1, 2, 6], что аналогично нашей позиции. Вместе с тем, ряд авторов отмечает, что во всех случаях ушивания раны шейного отдела пищевода необходимо укрывать линию швов грудино-ключично-сосцевидной мышцей [3, 7]. При ранениях грудного отдела пищевода, также, как в нашей работе, большинство авторов отдают предпочтение левостороннему торакотомному доступу [1, 2, 3, 4]. Частота летальных исходов и структура осложнений, полученная в нашей работе, также не противоречит работам современных авторов [1, 2, 3, 5]. Таким образом, полученные нами результаты не противоречат результатам мировой литературы.

Таким образом:

1. При поступлении в стационар все пациенты с подозрениями на повреждение пищевода должны быть разделены на 2 группы – 1 группа – пострадавшие в нестабильном состоянии (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст., лактат более 2 ммоль/л, BE менее – 6 ммоль/л) – им необходимо проведение сокращенного обследования в условиях противошоковой операционной – рентгенографии органов груди и УЗИ по протоколу FAST, после этого следует выполнять оперативное вмешательство; 2 группа – пациенты в стабильном состоянии, которым необходимо проводить весь комплекс обследований, включающий СКТ шеи, груди, живота, фиброэзофагоскопию, фибробронхоскопию.
2. Объем оперативного вмешательства на пищеводе у пациентов в нестабильном состоянии должен быть направлен на максимально возможное сокращение времени оперативного вмешательства – целесообразно выполнить простое ушивание разрыва пищевода отдельными узловыми швами в один ряд или непрерывным обвивным швом, и широко дренировать зону повреждения. При ушивание пищевода мы обязательно захватываем слизистый слой и используем рассасывающиеся монофиламентные нити (ПДС 3/0 или ПДС 4/0). В том случае, если ушивание пищевода простыми швами не представляется возможным – наблюдается полный его разрыв или повреждение более 2/3 диаметра следует его перевязать выше и ниже места дефекта (возможно использование линейных сшивающих аппаратов для ускорения операции), затем, после стабилизации состояния пострадавшего проксимальнее дефекта сформировать эзофагостому, дистальнее – гастростому; восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта с использованием различных вариантов реконструктивных вмешательств необходимо выполнять в отдаленные после первичного оперативного вмешательства сроки.
3. У стабильных пострадавших с повреждениями пищевода во время оперативного вмешательства мы считаем обязательным соблюдение следующих правил: необходимо удалить явно некротизированную ткань с краев раны пищевода; необходимо

увидеть полностью дефект слизистой пищевода, если он больше чем дефект в мышечной оболочке пищевода, то нужно сделать продольную эзофаготомию; направление ушивания может быть как продольным так и поперечным, в зависимости от длины ранения; мы используем 2-рядный шов – непрерывным обвивным швом или отдельными узловыми швами нитью ПДС 4/0 сшивается слизистая, а затем отдельными узловыми швами формируются серозно-мышечные швы; использование васкуляризированных аутогенных лоскутов (мышечный, плевральный, перикардиальный) мы применяем у пациентов с сочетанными повреждениями, для снижения вероятности развития в послеоперационном периоде фистулы между ушитым пищеводом и пораженной структурой – мы использовали мышечный лоскут у 14 пациентов при наличии ранения шейного отдела пищевода и трахеи, у 1 пациента мы использовали плевральный лоскут при повреждении нижнее-грудного отдела пищевода и грудной аорты, у 1 пациента – при повреждении левого главного бронха и средне-грудного отдела пищевода. Кроме того, в том случае, если имеются протяженные дефекты пищевода, у пострадавших в стабильном состоянии возможно выполнение реконструктивных оперативных вмешательств сразу. В случае, если пострадавший стабилен, но имеется местный инфекционный процесс – эмпиема плевры, медиастинит, целесообразно выполнить гастро- или еюностомию, эзофагостомию (на шее) и дренирование плевральной полости.

Заключение. Применение дифференцированного подхода, основанного на оценке тяжести состояния пострадавшего, степени повреждения пищевода и местного инфекционного процесса позволяет объективизировать лечебный процесс и улучшить результаты лечения пострадавших с повреждениями пищевода. Однако, учитывая небольшое количество наблюдений, необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Biancari F., D'Andrea V., Paone R. Current treatment and outcome of esophageal perforations in adults: systematic review and meta-analysis of 75 studies // World J. Surg. 2013. Vol. 37. P. 1051-1059.
2. Biffl W. L., Moore E. E., Feliciano D. V. Western Trauma Association Critical Decisions in Trauma: Diagnosis and management of esophageal injuries // J Trauma Acute Care Surg. 2015. Vol. 79. P. 1089-95.
3. Makhani M., Midani D., Goldberg A. Pathogenesis and outcomes of traumatic injuries of the esophagus // Dis Esophagus. 2014. Vol. 27. P. 3-6.
4. Puerta V. A., Priego J. P., Cornejo López M. Á., García-Moreno N. F. Management of Esophageal Perforation: 28-Year Experience in a Major Referral Center // Am. Surg. 2018 Vol. 84. P. 684-689.
5. Schweigert M., Santos Sousa H., Solymosi N., Yankulov A. Spotlight on esophageal perforation: A multinational study using the Pittsburgh esophageal perforation severity scoring system // J Thorac Cardiovasc Surg. 2016. Vol. 151. P. 1002-1011
6. Soreide V. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours // Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 2011. Vol. 19. P. 66.
7. Waes O. J., Cheriex K. C., Navsaria P. H. Management of penetrating neck injuries // British Journal of Surgery. 2012. Vol. 99. P.149-154.

Контактная информация

Бабич Александр Игоревич, e-mail: babichmed@mail.ru.

Сведения об авторах

Бабич Александр Игоревич, к. м. н., старший научный сотрудник отдела сочетанной травмы ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург.

Демко Андрей Евгеньевич, д. м. н., заместитель главного врача по хирургии ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург.

Тулупов Александр Николаевич, д. м. н., руководитель отдела сочетанной травмы ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург.

Тания Сергей Шаликович, д. м. н., заведующий отделением сочетанной травмы ГБУ НИИ СП им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург.

Баклаева Т. Б., Василькова Т. Н., Чабанова Н. Б., Василькова Г. А.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ОСОБЕННОСТИ АДИПОЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ ОЖИРЕНИЕМ С РАЗЛИЧНЫМ ТИПОМ ДЕПОНИРОВАНИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Цель. *Обозначить особенности профиля адипоцитокинов у больных ожирением с различным типом преимущественного жироотложения.*

Материалы и методы. *Обследовано 167 человек. На основании установленного типа жироотложения все исследуемые были разделены на группы с преимущественно подкожным и преимущественно висцеральным типом жиронакопления. Затем, внутри полученных групп, на основании вычисленного индекса массы тела (ИМТ) все исследуемые были разделены на группы: с нормальным ИМТ, с избыточной массой тела, с ожирением. Тип преимущественного депонирования жировой ткани определяли с помощью антропометрического обследования: измерения окружности талии (ОТ), объема бедер (ОБ), вычисления соотношения ОТ/ОБ, а также с помощью ультразвукового исследования жировой ткани. При этом определяли толщину слоя внутрибрюшного жира, подкожного жира, преперитонеального жира. Рассчитывали индекс жира брюшной стенки, на основании которого устанавливали преимущественно висцеральный или подкожный тип жироотложения. Изучение профиля адипоцитокинов включало определение гормонов в исследуемых сыворотках крови: грелин, галанин, нейропептид – Y, лептин, резистин, адипонектин.*

Результаты. *Установлено, что во всех группах исследуемых количество орексигенных гормонов превышало диапазон допустимых значений и нарастало прямо пропорционально росту ИМТ. При этом количество анорексигенных адипокинов уменьшалось у всех исследуемых с избыточной массой тела и ожирением. Так же выявлено, что в группе лиц с преимущественно висцеральным типом жироотложения концентрации орексигенных гормонов были выше в сравнении с таковыми в группе с преимущественно подкожным типом накопления жировой ткани.*

Заключение. *Полученные данные исследования указывают на возможность использования профиля адипоцитокинов совместно с изучением характера жироотложения у пациентов с избыточным жиронакоплением и использовать его в качестве оценки прогноза ассоциированных с ожирением патологических состояний.*

Ключевые слова: *ожирение, избыточная масса тела, индекс массы тела, адипоцитокины, тип жироотложения.*

Актуальность. Сегодня общепризнанным является определение ожирения как хронического мультифакторного гетерогенного заболевания, проявляющегося избыточным образованием жировой ткани, прогрессирующего при естественном течении, сопровождающегося высоким кардиометаболическим риском, специфическими осложнениями и ассоциированными заболеваниями [9]. Всемирная организация здравоохранения назвала ожирение «реальной эпидемией». Избыточная масса тела и ожирение являются основными факторами риска смерти – около 3,4 млн. взрослого населения ежегодно умирают в результате ожирения [3, 6]. Жировая ткань является сложным эндокринным органом, выступает в роли источника провоспалительных и противовоспалительных адипокинов, играющих ключевую роль в формировании ассоциированный с ожирением заболеваний [1]. Важно, что у больных ожирением список болезней, риск которых увеличивается, значителен. Наиболее распространены следующие проблемы со здоровьем, сопряженные с избыточным весом: нарушения дыхания, включая апноэ во сне; жировой гепатоз печени (безалкогольный стеатогепатит); болезни желчного пузыря; проблемы с наступлением и вынашиванием беременности, такие как гестационный диабет, высокое артериальное давление и повышенный риск Кесарева сечения [8]. Считается, что негативные последствия ожирения связаны не столько с общим количеством жира в организме, сколько с особенностями его перераспределения. При этом наиболее опасным типом ожирения является абдоминальное, развивающееся на фоне чрезмерного увеличения висцеральной жировой ткани [4].

Цель исследования. Обозначить особенности профиля адипоцитокинов у больных ожирением с различным типом преимущественного жироотложения.

Материалы и методы. На основании добровольного информированного согласия в исследовании приняли участие 167 человек. На основании установления типа жироотложения все исследуемые были разделены на группы с преимущественно подкожным (86 человек) и преимущественно висцеральным типом жиронакопления (81 человек). В сформированных группах, в зависимости от ИМТ все исследуемые были

Baklaeva T. B., Vasilkova T. N., Chabanova N. B., Vasilkova G. A.

FEATURES OF THE ADIPO CITOKIN PROFILE IN OBESITY PATIENTS WITH DIFFERENT TYPES OF DEPOSITION OF FAT TISSUE

Aim. *Identify the profile features of adipocytokines in obese patients with various types of predominant fat deposition. Then, within the obtained groups, on the basis of the calculated body mass index (BMI), all the subjects were divided into groups: with normal BMI, with overweight, and obesity.*

Materials and methods. *167 people were examined. Based on the established type of fat deposition, all studied were divided into groups with predominantly subcutaneous and predominantly visceral type of fat accumulation. The type of predominant deposition of adipose tissue was determined using an anthropometric examination: measuring the waist circumference, hip volume, calculating the waist circumference / hip volume ratio, as well as using ultrasound of the adipose tissue. In this case, the thickness of the layer of intra-abdominal fat, subcutaneous fat, preperitoneal fat was determined. The abdominal wall fat index was calculated, based on which a predominantly visceral or subcutaneous fat deposition was established. The study of the profile of adipocytokines included the determination of hormones in the studied blood sera: ghrelin, galanin, neuropeptide Y, leptin, resistin, adiponectin.*

Results. *The obtained study data indicate the possibility of using the adipocytokine profile in conjunction with studying the nature of fat deposition in patients with excessive fat accumulation and use it as an estimate of the prognosis of pathological conditions associated with obesity.*

Keywords: *obesity, overweight, body mass index, adipocytokines, type of fat deposition.*

разделены на 3 группы: с нормальной массой тела – ИМТ 20-24,9 кг/м^2 (23 человека с преимущественно подкожным и 37 с преимущественно висцеральным жироотложением), с избыточной массой тела – ИМТ 25,0-29,9 кг/м^2 (28 с преимущественно подкожным и 26 с преимущественно висцеральным жироотложением) и с ожирением – ИМТ 30 кг/м^2 и более (35 с преимущественно подкожным и 18 с преимущественно висцеральным жироотложением).

Изучение профиля адипоцитокинов включало определение гормонов в исследуемых сыворотках крови, производимое методами ИФА-анализа, с помощью тест-систем по инструкции следующих производителей: грелин, галанин, нейропептид (Peninsula Laboratoris, LLS, США); лептин, резистин, адипонектин (ELISA, Германия). Регистрация результатов проводилась на горизонтальном фотометре ELx800 (США) при длине волны 450 нм. Нормативными считались следующие показатели следующие показатели: грелин – 0,045 пг/мл, галанин – 0,22 нг/мл, нейропептид-Y – 12 нг/мл, лептин – 2,0-5,6 нг/дл, адипонектин – 5,4-13,6 нг/мл, резистин – 6,63-11,35 пг/мл.

В соответствии с поставленной целью всем исследуемым проводили традиционное антропометрическое обследование, включающее измерение массы тела (в кг), роста (в см), окружности талии (ОТ в см), объема бедер (ОБ в см), с последующим вычислением ИМТ – отношения веса (в кг) к росту (в м^2) и соотношения ОТ/ОБ. Характер жироотложения оценивали с помощью УЗИ жировой ткани, используя конвексный датчик с частотой 2-5 МГц, который устанавливался в эпигастральной области, непосредственно под мечевидным отростком. При этом проводилось продольное сканирование вдоль средней линии тела. Определялась толщина слоя внутрибрюшного жира, измеряемая как расстояние между передней стенкой брюшной аорты и задней поверхностью прямой мышцы живота. Толщина подкожного жира (ПКЖ) определялась как расстояние между передней поверхностью белой линии живота и границей между жиром и кожей, а толщина преперитонеального жира (ППЖ) – как расстояние между задней поверхностью белой линии живота и передней поверхностью печени. Рассчитывали индекс жира брюшной стенки, который представляет собой отношение максимальной толщины ППЖ к минимальной толщине ПКЖ [1, 10, 11]. Висцеральный тип преимущественного накопления жировой ткани устанавливали при величине индекса более 1 и подкожный тип – при показателе индекса менее 1.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием параметрических и непараметрических методов в зависимости от параметров распределения вариационных рядов с использованием статистического пакета SPSS Statistics 17.0, Windows, MS Excel. Результаты представлены в виде средних величин (M ± m). Достоверность выявленных различий оценивались по t-критерию Стьюдента для парных выборок. Уровень значимости считался достоверным при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Установлено, что во всех группах исследуемых количество орексигенных гормонов превышало диапазон допустимых значений и нарастало прямо пропорционально росту ИМТ. Так же выявлено, что концентрация анорексигенных гомонов уменьшалась при увеличении ИМТ, и у больных с избыточной массой тела и ожирением наблюдался их недостаток (табл. 1, 2).

Установлено, что в группе лиц с преимущественно висцеральным типом жироотложения количество всех исследуемых орексигенных гормонов было выше, а концентрация анорексигенных ниже, чем в группе лиц с преимущественно подкожным типом депонирования жировой ткани (табл. 1, 2).

Таблица 1

Количественная оценка адипоцитокинов в группе исследуемых с преимущественно подкожным типом жироотложения и различным ИМТ

Показатель	Норма	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	p
		1 группа (n = 23)	2 группа (n = 28)	3 группа (n = 35)	
Лептин, нг/мл	2,0-5,6	5,79 ± 1,04	8,07 ± 1,57	29,43 ± 5,44	$p_{1-3} \le 0,05$ $p_{2-3} \le 0,01$
Адипонектин, мг/мл	5,4-13,6	5,46 ± 2,91	5,24 ± 3,13	4,26 ± 2,11	$p_{1-3} \le 0,05$
Резистин, пг/мл	6,5-11,35	13,72 ± 3,71	16,58 ± 7,37	27,31 ± 5,09	$p_{1-3} \le 0,05$ $p_{2-3} \le 0,01$
Грелин, пг/мл	0-0,045	0,09 ± 0,03	0,14 ± 0,08	0,17 ± 0,03	$p_{1-2} \le 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Галанин, нг/мл	0-0,22	0,48 ± 0,6	1,35 ± 0,09	5,59 ± 0,79	$p_{1-3} \le 0,001$
Нейропептид-γ, нг/мл	0-12	12,21 ± 1,4	15,26 ± 4,81	22,57 ± 4,19	$p_{1-3} \le 0,05$ $p_{2-3} \le 0,01$

Примечание: p – достоверность различий между преимущественно подкожным и висцеральным типами жироотложения по t-критерию Стьюдента.

Таблица 2

Количественная оценка адипоцитокинов в группе исследуемых с преимущественно висцеральным типом жироотложения и различным ИМТ

Показатель	Норма	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение	p
		1группа (n = 37)	2 группа (n = 26)	3 группа (n = 18)	
Лептин, нг/мл	2,0-5,6	5,86 ± 2,11	8,21 ± 1,36	29,62 ± 7,91	$p_{1-3} \le 0,01$ $p_{2-3} \le 0,01$
Адипонектин, мг/мл	5,4-13,6	5,51 ± 4,09	5,38 ± 2,78	5,19 ± 1,91	$p_{1-3} \le 0,05$
Резистин, пг/мл	6,5-11,35	15,53 ± 2,33	19,39 ± 5,67	30,11 ± 3,71	$p_{1-3} \le 0,05$ $p_{2-3} \le 0,01$
Грелин, пг/мл	0-0,045	0,13 ± 0,01	0,19 ± 0,10	0,21 ± 0,04	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{1-2} \le 0,05$
Галанин, нг/мл	0-0,22	0,60 ± 0,21	1,45 ± 0,09	6,21 ± 0,78	$p_{1-3} \le 0,01$
Нейропептид-γ, нг/мл	0-12	12,36 ± 1,81	17,46 ± 2,86	26,74 ± 4,29	$p_{1-3} \le 0,01$ $p_{2-3} \le 0,01$

Примечание: p – достоверность различий между преимущественно подкожным и висцеральным типами жироотложения по t-критерию Стьюдента.

Обсуждение и заключение. Полученные данные проведенного исследования указывают на то, что жировая ткань подкожной и висцеральной областей характеризуется способностью к секреции орексигенных и анорексигенных гормонов, что подтверждает имеющиеся данные, свидетельствующие о том, что жировая ткань является активным эндокринными органом, способным продуцировать биологически активные низкомолекулярные белки – адипоцитокины [11].

В результате исследования выявлено, что концентрация орексигенных гормонов превышала допустимый диапазон значений в обеих группах, различных по типу жироотложения независимо от ИМТ. Это можно объяснить тем, что лица с нормальным ИМТ очень часто имеют избыточное накопление жировой ткани. При чем, необходимо отметить, что ИМТ не отражает особенности накопления жировой массы и высокие индивидуальные значения ИМТ сами по себе не могут быть критерием ожирения [7]. Сегодня существует понятие «метаболически здоровое ожирение», а некоторых пациентов с ИМТ, находящимся в пределах нормы, определяют как к «метаболически тучные». Следовательно, такие данные обуславливают необходимость определения подобных состояний и разработки дополнительных нормативов для диагностики ожирения, включая применение специальных методов диагностики особенностей жироотложения [5], например УЗИ жировой ткани, являющегося простым, безопасным, доступным, высокоинформативным методом.

Так же результаты нашего исследования показали, что концентрация адипокинов была выше в группе исследуемых с преимущественно висцеральным типом жироотложением, чем в группе исследуемых с преимущественно подкожным типом локализации жировой ткани, что так же подтверждает имеющиеся данные о том, что именно висцеральный жир обладает наибольшей метаболической активностью и является особо значимым предиктором развития нарушения метаболический процессов [12]. Известно, что адипокины способны регулировать чувствительность к инсулину, оксидативный стресс, энергетический обмен, свертываемость крови и воспалительные реакции [2]. Таким образом, учитывая полученные данные исследования, можно рассматривать жировую ткань, в частности, тип ее преимущественной локализации в качестве маркера метаболических изменений и сопряженных с ними заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко В. М., Пиманов С. И., Макаренко Е. В. Ультразвуковая диагностика висцерального ожирения // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2017. Т. 16, № 1. С. 71-79.
2. Бояринова М. А., Ротарь О. П., Конради А. О. Адипокины и кардиометаболический синдром // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20. № 5. С. 422-432.
3. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2013. № 91. С. 549-550.
4. Кузнецова Т. Ю., Чумакова Г. А., Дружилов М. А., Веселовская Н. Г. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 22, № 4. С. 81-87.
5. Нагибович О. А., Смирнова Г. А., Андриянов А. И., Кравченко Е. В. и др. Возможности биоимпедансного анализа в диагностике ожирения // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2018. № 2 (62). С. 182-186.

6. Ослопов В. Н., Богоявленская О. В. Индекс массы тела-новый индикатор риска преждевременной смерти // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 2. С. 253-256.
7. Соловьева А. В., Пронкина В. В., Ракита Д. Р. Диагностическая значимость определения толщины подкожного и интраабдоминального жира у больных с ишемической болезнью сердца // Медицинский альманах. 2012. № 4. С. 137-139.
8. Фурсов Р. А., Оспанов О. Б. Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3, № 1-1. С. 16-20.
9. Шляхто Е. В., Недогода С. В., Конради А. О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению // Российский кардиологический журнал 2016. № 4. С. 7-13.
10. Armellini F., Zamboni M., Rigo L. et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat // J Clin Ultrasound. 1990. Vol. 18, № 7. P. 563-567.
11. Budak E., Fernandezsanchez M., Bellver J. et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system // Fertility and Sterility. 2006. Vol. 85, № 6. P. 1563-1581.
12. Hsieh C. J., Wang P. W., Chen T. Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. Vol. 6, № 1. P. 49.
13. Suzuki R., Watanabe S., Hirai Y. et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen // Am J Med. 1993. Vol. 95, № 3. P. 309-314.
14. Tayama K., Inukai T., Shimomura Y. Preperitoneal fat deposition estimated by ultrasonography in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes Res Clin Pract. 1999. Vol. 43, № 1. P. 49-58.

Контактная информация

Баклаева Татьяна Борисовна, тел.: +7-919-922-06-52, e-mail: baklaeva.tatyana@gmail.com.

Сведения об авторах

Баклаева Татьяна Борисовна, к. м. н., ассистент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Василькова Татьяна Николаевна, д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Чабанова Наталья Борисовна, д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Василькова Галина Андреевна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Болотнова Т. В., Благинина Т. Ф., Хасанова Ю. В., Боровинский Д. А., Верясов Д. А., Семенова К. А., Нелаева А. А., Черкасова С. П.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

Многопрофильная клиника ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ НАЧАЛЬНЫХ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У РАБОТАЮЩИХ ВО ВРЕДНЫХ УСЛОВИЯХ ТРУДА

Цель. *Определить прогностическую значимость начальных клинико-лабораторных изменений в развитии хронических неинфекционных заболеваний у работающих во вредных условиях труда.*

Материалы и методы. *Проведено проспективное исследование на базе Многопрофильной клиники г. Тюмени с 2016 по 2018 гг., в которое включены 102 мужчины трудоспособного возраста: от 22 до 44 лет (n = 46) и от 45 до 59 лет (n = 56). Группы сопоставимы по вредным производственным факторам, возрасту и стажу работы: 1-я группа – это работающие в условиях воздействия общей вибрации – 32 человека (31,4%); 2-я группа – это работающие в условиях воздействия производственного шума – 40 человек (39,2%); в 3-ю группу определены работающие в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного и смешанного типа. Лабораторные и инструментальные методы проведены согласно приказу Минздравсоцразвития России 12.04.2011 N 302н (ред. 06.02.2018). Статистическая обработка данных проведена с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и «STATISTICA 10». Прогностическая значимость определялась с помощью многофакторного анализа и метода простой экстраполяции.*

Результаты. *У работающих в условиях воздействия общей вибрации определена структура факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и начальных клинико-лабораторных изменений – это курение (90,6%), средний индекс «пачка-лет» 13,6 ± 2,3, гипергликемия (25%), избыток массы тела (43,8%), у каждого третьего обследуемого гиперхолестеринемия и воспалительные изменения крови (34,4%), нейросенсорная тугоухость (21,8%) в сочетании с ретинопатией. У работающих в условиях воздействия производственного шума выявлена следующая структура: курение (85%), комбинированные нарушения функции внешнего дыхания у 17,5%, средний индекс «пачка-лет» 20,9 ± 1,6, гиперхолестеринемия (75%), признаки симпатотонии и ваготонии в равной степени (17,5%), артериальная гипертензия (40%), нейросенсорная тугоухость (27,5%) в сочетании с ретинопатией, ожирение у каждого четвертого обследуемого. У работающих в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного и смешанного типа выявлены: курение (80%), средний индекс «пачка-лет» 18,7 ± 2,1, воспалительные изменения и избыток массы тела у каждого третьего обследуемого, гиперхолестеринемия (46,6%).*

Заключение. *В исследуемых группах в зависимости от преимущественного воздействия производственного фактора определился континуум-каскад традиционных факторов и начальных клинико-лабораторных изменений у работающих, что позволяет прогнозировать развитие ХНИЗ уже при трудоустройстве по профессии. У мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации, возможно прогнозировать у каждого четвертого развитие сахарного диабета, у каждого второго развитие артериальной гипертензии, в условиях воздействия производственного шума – у каждого второго артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.*

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, нейросенсорная тугоухость, эндотелиальная дисфункция, факторы риска неинфекционных заболеваний, производственные факторы.*

Введение. Хронические неинфекционные заболевания являются ведущей причиной смертности населения, при этом заболеваемость неуклонно растет [6, 9, 15, 20]. Основными причинами смертности и инвалидности трудоспособного населения являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в этом числе ишемическая болезнь сердца (ИБС), злокачественные новообразования (ЗНО) и заболевания органов дыхания [2, 12, 22]. В динамике смертность от ХНИЗ за последнее десятилетие снижается, но у российских мужчин она выше в 2 раза, чем у женщин [2]. Так, например, в Российской Федерации по данным Росстата число умерших по причине от ССЗ трудоспособного возраста в 2018 г. составило 60 843 человек, из них превалирующее большинство – мужчины – 51 475 человек. Высокая смертность мужского населения трудоспособного возраста (15-59 лет) за 2014 г. получила определение «сверхсмертности» в трудах Н. Ф. Измерова, Г. И. Тихоновой, Т. Ю. Горчаковой «Смертность населения трудоспособного возраста

Bolotnova T. V., Blaginina T. F., Khasanova J. V., Borovinsky D. A., Veryasov D. A., Semenova K. A., Nelaeva A. A., Cherkasova S. P.

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INITIAL CLINICAL AND LABORATORY CHANGES IN THE DEVELOPMENT OF CHRONIC NON-COMMUNICABLEDISEASES IN EMPLOYEES UNDER HARMFUL WORKING CONDITIONS

Aim. *To determine the prognostic significance of initial clinical and laboratory changes in the development of chronic non-infectious diseases in workers in harmful working conditions.*

Materials and methods. *A prospective study was conducted on the basis of a Multidisciplinary clinic in Tyumen from 2016 to 2018, which included 102 men of young and Mature ages: from 22 to 44 years (n = 46) and from 45 to 59 years (n = 56). The groups are comparable in terms of harmful production factors, age and work experience: group 1-drivers and machinists working in conditions with a predominant influence of General vibration-32 people (31.4%); group 2-carpenters and locksmiths working in conditions with a predominant impact of industrial noise-40 people (39.2%); the 3rd group includes electro-gas welders, electricians, insulators working mainly under the influence of aerosols of fibro genic and mixed type. Laboratory and instrumental methods were carried out according to the order of the Ministry of health and social development of Russia 12.04.2011 N 302n (ed. 06.02.2018). Statistical data processing was carried out with the help of Microsoft Office Excel 2010 and «STATISTICA 10». Prognostic significance was determined by multivariative analysis and simple extrapolation, which consists in extending previous regularity into the future.*

Results. *The structure of risk factors for chronic non-communicable diseases and initial clinical and laboratory changes was determined in men working in conditions with the predominant influence of General vibration. The most common and leading to the development of chronic non-communicable diseases is Smoking (90.6%), the average index «pack-years' 13.6 ± 2.3, hyperglycemia (25%), excess body weight (43.8%), every third subject hypercholesterolemia and inflammatory blood changes (34.4%), sensorineural hearing loss (21.8%) in combination with retinopathy in half of cases. Arterial hypertension was revealed in 40.6%, every fourth detected for the first time, and there was an increase in the level of diastolic blood pressure in 2016, in 2018 there is a linear increase increase levels and systolic and diastolic blood pressure, and prevalence's increasing of obesity.*

The following structure of initial clinical and laboratory changes was revealed in men working in conditions with predominant exposure to industrial noise: Smoking (85%), combined respiratory dysfunction in 17.5%, the average index «pack-years' 20.9 ± 1.6, hypercholesterolemia (75%), signs of sympathotonia and vagotonia equally (17.5%), hypertension (40%), for the first time revealed in half of cases, sensorineural hearing loss (27.5%) in combination with retinopathy in half of the cases, obesity in every fourth case. The following factors and initial clinical and laboratory changes were revealed in men working in conditions with predominant exposure to aerosols of fibrogenic and mixed type: Smoking (80%), the average index «pack-years' 18.7 ± 2.1, inflammatory changes and excess body weight in every third subject, hypercholesterolemia (46.6%).

Conclusion. *In each study group, depending on the predominant impact of the production factor, a continuum was determined-a cascade of traditional factors and initial clinical and laboratory changes in workers, which allows predicting the development of chronic non-communicable diseases already during employment in the profession. In men working in conditions of exposure to General vibration, it is possible to predict the development of diabetes mellitus in every fourth, the development of hypertension in every second, in conditions of exposure to industrial noise-in every second hypertension and coronary heart disease.*

Keywords: *arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, ischemic heart disease, sensorineural hearing loss, endothelial dysfunction, risk factors for noncommunicable diseases, production factors.*

в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия» [9]. При детальном изучении глобального плана ВОЗ на 2020 год выделяется одна из целей по профилактике и контролю ХНИЗ – это выявление социальных детерминант посредством социально-ориентированной первичной медико-санитарной помощи и всеобщего охвата медицинским обслуживанием [22]. Учитывая особенности и возможности нашего региона для укрепления приоритета профилактики ХНИЗ, установления мониторинга за ними и традиционными факторами риска, проблема является первоочередной [12, 17]. Работающее трудоспособное население Тюменской области можно разделить на 3 категории: работающие в условиях опасных и вредных производственных факторов, работающие в условиях без опасных и вредных производственных факторов, работающие в условиях внешней и внутренней миграции. Опасные и вредные производственные факторы являются важной составляющей патогенеза ХНИЗ [5]. Согласно данным научных исследований, проведенных в Европе, при устранении воздействия вредных производственных факторов в 16% у мужчин и в 22% у женщин ССЗ могут быть предупреждены [13]. В экспериментальных исследованиях на животных доказано повреждающее действие вибрации, производственного шума и пыли на микроциркуляторное русло. Что касается числа умерших мужчин трудоспособного возраста в Тюменской области, то их число составило в 2018 году 1283 человека от ССЗ, в том числе от ИБС – 681 человек, от заболеваний органов дыхания – 104

человека, от ЗНО – 478 человек. Эпидемиологические исследования ХНИЗ демонстрируют, что концепция факторов риска является доминирующей в этиологии, непредсказуемость конкретного срока развития ХНИЗ, длительный латентный период, широкий диапазон клинических проявлений (вероятность ошибочной диагностики), невозможность определения без персонифицированной медицины невосприимчивой части популяции, вероятностный характер профилактических мероприятий в популяции – это одни из самых актуальных и малоизученных научных вопросов.

Цель. Определить прогностическую значимость начальных клинико-лабораторных изменений в развитии ХНИЗ у работающих во вредных условиях труда.

Материал и методы исследования. Авторами данной статьи в течение 3-летнего периода проводился мониторинг ХНИЗ, факторов риска у 102 работников промышленного предприятия мужского пола, занятых во вредных условиях труда с 2016 по 2018 гг. Группы сопоставимы по вредным производственным факторам, возрасту и стажу работы: 1-я группа – это водители и машинисты, работающие в условиях с преимущественным воздействием общей вибрации – 32 человека (31,4%), средний возраст – 42,1 ± 2,1, стаж работы – 7 ± 1,1; 2-я группа – это плотники и слесари, работающие в условиях с преимущественным воздействием производственного шума – 40 человек (39,2%), средний возраст – 45,1 ± 2,3, стаж работы – 6,1 ± 1,3; в 3-ю группу определены элекрогазосварщики, электромонтеры, изолировщики, токари и др., работающие преимущественно в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного и смешанного типа, средний возраст – 37,7 ± 2,3, стаж работы – 3,9 ± 0,6. Проанализированы следующие показатели: возраст, антропометрические показатели (рост, вес, индекс Кетле), статус курения («не курит», «курил», «период воздержания», «курит»), стаж курения, индекс «пачка-лет», уровень систолического и диастолического артериального давления, частота сердечных сокращений (ЧСС); показатели функции внешнего дыхания; аудиометрические показатели; офтальмологический осмотр сосудов глазного дна; соотношение абсолютных значений лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, распределение «молодых» и «крупных» форм тромбоцитов, наличие нейросенсорной тугоухости, как предиктора эндотелиальной дисфункции. Клинический и биохимический (определение уровня общего холестерина и глюкозы) анализы крови проведены соответственно автоматическими анализаторами «MINDRAY BC-5800» и «MINDRAY BS-380». Группы представлены в таблице 1, в которой проведена сравнительная характеристика обследуемых мужчин, работающих на промышленном предприятии в зависимости от профессиональных групп, от воздействия производственных факторов, возраста, стажа работы. Определяющим фактором назван традиционный фактор риска ХНИЗ, наиболее часто встречаемый в профессиональной группе. Для прогнозирования использовался метод простой экстраполяции и многофакторный анализ. В модель типа многофакторного анализа были включены все возможные начальные клинико-лабораторные изменения и факторы, воздействующие на работающих в условиях вредных производственных факторов. Для каждого j-го фактора-аргумента по формуле находили оценки Стьюдента в таблице 2. Выбирают наименьшую величину оценки min t_{a1} и сравнивают с табличным значением – t_p при (n-k-1) – степенях свободы и выбранном уровне значимости p (обычно принимают p = 0,05 или 5%). Если минимальная из рассчитанных оценок $t_a > t_p$, то модель оставляют в полученном виде. Если же t_ap, то фактор a_1 исключается из модели как незначимый (-). Затем с оставшимися факторами строят новую модель, определяют новое значение оценок Стьюдента, находят минимальную из них и т. д. до тех пор, пока в модели останутся все значимые факторы (+). Тесноту связей между функцией и факторами-аргументами устанавливали с помощью квадрата коэффициента множественной корреляции.

Результаты исследования. При подходе к пациентоориентированной профилактике целесообразно вынести, что из вредных факторов, по мнению работающих, отрицательно влияющих на сердечно-сосудистую, дыхательную и эндокринную системы: производственный шум отметили 45 человек (44,1%), общую вибрацию – 30 человек (29,4%), аэрозоли фиброгенного характера (силикатсодержашие пыли) – 25 человек (24,5%); влияние всех факторов отметили 21 человек (20,6%); из традиционных факторов риска отметили нерациональное питание – 20 человек (19,6%), курение – 34 человек (33,3%), низкую физическую активность отметили 12 человек (11,8%). В 1-й группе мужчин, работающих в условиях общей вибрации, выявлены следующие клинико-лабораторные изменения: повышение артериального давления (АД) у 13 человек (40,6%), при этом у 8 человек (25%) отмечалось только повышение диастолического артериального давление (ДАД). Впервые выявлена артериальная гипертензия у 8 человек (25%). Во 2-й группе работающих в условиях производственного шума повышение АД выявлено у 16 человек (40%), при этом у 4 человек (10%) выявлено повышение ДАД. Впервые артериальная гипертензия выявлена в 50% случаев. В 3-ей группе у 8 человек (26,6%) выявлена артериальная гипертензия, в том числе впервые у одного обследуемого (3,33%). По данным электрокардиографического исследования: в 1-й группе у 4 человек (12,5%), во 2-й группе у 7 человек (17,5%), в 3-ей у 7 человек (23%) выявлены признаки ваготонии, брадикардия (ЧСС < 60 в минуту); в 1-й группе у одного человека (3,1%) выявлено нарушение внутрижелудочкового проведения, во 2-й группе у 4 человек (10%) выявлены нарушения процессов реполяризации в миокарде и у 7 человек (17,5%) тахикардия (ЧСС>90 в минуту), в 3-ей группе у 2 человек (6,7%) выявлены нарушения процессов реполяризации, у 2 человек (6,7%) выявлена блокада правой ножки пучка Гиса. Гематологические показатели

Таблица 1

Сравнительная характеристика мужчин трудоспособного возраста по профессиональным группам, распределение по возрасту и стажу работы

Профессии	Вредные производственные факторы (приказ № 302н)	Группа молодого возраста n = 46 (средний возраст/ стаж работы)	Группа зрелого возраста n = 56 (средний возраст/ стаж работы)	Определяющий фактор риска хронических неинфекционных заболеваний
Водители n = 9 (43,8/7,3)	Альдегиды алифатические, ароматические. Углерод оксид. Смеси углеводородов. Вибрация. Управление транспортными средствами	n = 3 (34,6/2,6)	n = 6 (53/9,3)	Табакокурение в 88,8%
Грузчики n = 5 (39,4/3)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Физические перегрузки.	n = 1 (28/4)	n = 4 (50,8/2)	Гиперхолестеринемия в 80%
Изолировщики N = 2 (47/5)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Полиуретаны. Ультрафиолетовое излучение.	-	n = 2 (47/5)	Гиперхолестеринемия в 100%
Дозировщик, дробильщик, мастер n = 3 (30,7/2,7)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Ультрафиолетовое облучение.	n = 3 (30,7/2,7)	-	Повышенное артериальное давление в 100%
Машинисты n = 23 (42,7/6,7)	Азота неорганические соединения. Альдегиды алифатические, ароматические. Углерод оксид. Смеси углеводородов. Вибрация. Инфразвук. Физические перегрузки. Управление транспортными средствами.	n = 11 (33/3,7)	n = 12 (52,3/9,8)	Табакокурение в 91%
Плотники n = 22 (43,6/5,5)	Локальная вибрация. Производственный шум. Физические перегрузки. Работы на высоте.	n = 8 (35,1/4,2)	n = 14 (52/6,7)	Табакокурение в 77%
Слесари n = 18 (46,6/7)	Силикатсодержащие пыли, силикаты. Производственный шум. Физические перегрузки. Работы на высоте. Азота неорганические соединения. Альдегиды алифатические, ароматические. Углерод оксид. Смеси углеводородов. Световая среда.	n = 6 (38,8/7,8)	n = 12 (54,3/6,1)	Табакокурение в 94%
Формовщики n = 2 (28/2,5)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Производственный шум. Производные карбаминовых кислот.	n = 2 (28/2,5)	-	Табакокурение в 100%
Электрогазосварщики n = 6 (34,8/4)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Содержащие менее 20% марганца и другие оксиды. Электрическое и магнитное поле. Ультрафиолетовое излучение. Производственный шум. Локальная вибрация. Работы на высоте.	n = 6 (34,8/4)	-	Табакокурение в 83%
Электромонтеры n = 4 (40,5/2)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Работы на высоте, обслуживанию электроустановок.	n = 2 (31,5/2)	n = 2 (49,5/2)	Табакокурение в 100%
Смазчик, начальник смены, обмотчик, оператор котельной n = 4 (34/2)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Ацетон. Производственный шум. Работы на высоте, обслуживанию электроустановок. Обслуживание сосудов под давлением.	n = 4 (34/2)	-	Табакокурение в 100%
Токари, столяр n = 4 (47,5/10)	Аэрозоли преимущественно фиброгенного и смешанного типа действия. Работы, выполняемые механическим оборудованием.	-	n = 4 (47,5/10)	Табакокурение в 75%

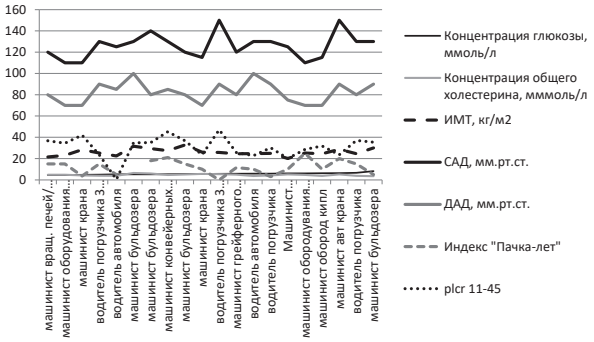
Примечание: $p < 0,05$, критерий Фишера.

клинического анализа крови были следующими в 1-й группе у 11 человек (34,4%), во 2-й группе у 7 человек (17,5%), в 3-ей группе у 9 человек (30%) выявлен лейкоцитоз без воспалительных признаков и отсутствия признаков острого заболевания в анамнезе в предшествующие 4 недели. Гематокрит в 1-й группе повышен у 6 человек (18,8%), во 2-й группе у 9 человек (22,5%), в 3-ей группе у 3 человек (10%) за счет эритроцитоза. Гемоглобин повышен у 11 человек (34,4%) в 1-й группе, у 12 человек (30%) во 2-й группе, у 3 человек (10%) в 3-ей группе. Тромбоцитоз выявлен у 3 человек (9,4%): у 2-х за счет наличия крупных тромбоцитов и у одного пациента за счет «молодых» форм в 1-й группе, у двух обследуемых (5%) с моноцитозом и крупными тромбоцитами у пациентов с признаками инфекции во 2-й группе, в 3-ей группе не вывлен. По результатам биохимического обследования, проведенного натощак, у 8 человек (25%) человек выявлена гипергликемия (глюкоза крови ≥ 6,1 ммоль/л) в 1-й группе, у 4 человек (10%) – во 2-й группе, у одного человека (3,3%) в 3-ей группе; у 11 человек (34,4%) выявлена гиперхолестеринемия (общий холестерин крови ≥ 5 ммоль/л) в 1-й группе, у 31 человека (77,5%) – во 2-й группе; у 14 человек (46,6%) – в 3-ей группе. Во 2-й группе один обследуемый находится в регистре ХНИЗ с сахарным диабетом. Индекс Кетле рассчитан и интерпретирован в соответствии с рекомендациями ВОЗ. В 1-й группе получено распределение: нормальный вес тела у 14 человек (43,8%), избыток веса тела у 14 человек (43,8%), ожирение 1 степени у 4 человек (12,4%). В 2-й группе получено распределение: нормальный вес выявлен у 15 человек (37,5%), избыток массы тела у 16 человек (40%), ожирение у 9 человек (22,5%). В 3-ей группе получено распределение: нормальный вес выявлен у 16 человек (53,3%), избыток массы тела у 9 человек (30%), ожирение у 5 человек (16,6%) во 2-й группе. Двусторонняя нейросенсорная тугоухость выставлялась на основании аудиометрических данных, в 1-й

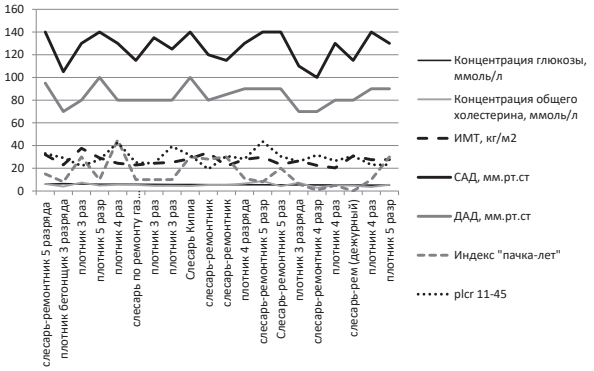
группе выявлена у 7 человек (21,8%), при этом в 50% случаев с нарушением слуха выявлены начальные изменения сосудов глазного дна, у другой половины обследуемых выявлены гиперхолестеринемия и гипергликемия. Во 2-й группе выявлена двусторонняя нейросенсорная тугоухость у 11 человек (27,5%), в 50% случаев с начальными признаками ретинопатии, у другой половины обследуемых с гиперхолестеринемией. В 3-ей группе двусторонняя нейросенсорная тугоухость выявлена у двух обследуемых (6,6%). При анализе курения, учитывался период воздержания для расчета индекс «пачка-лет». Несмотря на то, что 29 человек (90,6%) в 1-й группе курят, средний индекс «пачка-лет» 13,6 ± 2,3, по данным спирометрического обследования легкие нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены только у одного пациента; тогда как во 2-й группе курят 34 человека (85%), но выявлены комбинированные (рестриктивные и обструктивные) умеренные и значительные нарушения ФВД у 7 человек (17,5%), средний индекс «пачка-лет» 20,9 ± 1,6; в 3-ей группе курящих мужчин выявлено 24 человека (80%), у 3 (10%) выявлены умеренные и значительные комбинированные нарушения ФВД, средний индекс «пачка-лет» 18,7 ± 2,1. Во всех группах в течение трехлетнего периода при построении линейных графиков определяется сглаженность количественных характеристик начальных клинико-лабораторных изменений (рис. 1) по наиболее высоким параметрам, что говорит о развитии и прогрессирования ХНИЗ.

Обсуждение. При многофакторном анализе прогнозирования было продемонстрировано, что традиционные факторы риска являются определяющими в развитии ХНИЗ у работающих, а производственные факторы, несмотря на использование современного оборудования, индивидуальных средств защиты от воздействия общей вибрации, промышленного шума и аэрозолей фиброгенного и смешанного типа оказывают патогенетическое влияние на развитие производственно-обусловленной патологии [5]. У мужчин трудоспособного возраста, работающих в условиях воздействия общей вибрации, производственного шума и аэрозолей фиброгенного и смешанного типа, определена структура традиционных факторов риска и начальных клинико-лабораторных изменений в зависимости от профессии и вредных производственных факторов, отличающая от таковой структуры общепопуляционной. Данная социальная детерминанта является группой риска по развитию хронических и онкологических заболеваний легких и сердце, так как курение является определяющим фактором, а индекс «пачка-лет» прогнозирующим развитие хронической обструктивной болезни (ХОБЛ), атеросклероза сосудов, ЗНО органов дыхания в ближайшие несколько лет. При изучении возраста мужчин и трудового стажа по профессии отмечается трудовая мобильность обследуемых и формирование профессиональных групп [4], что отражается на структуре факторов риска ХНИЗ. Сегодня появились новые термины: «преждевремен-

Ассоциации факторов риска и некоторых начальных проявлений ХНИЗ у работающих в условиях общей вибрации



Ассоциации факторов риска и некоторых начальных проявлений ХНИЗ у работающих в условиях промышленного шума



Ассоциации факторов риска и некоторых начальных проявлений ХНИЗ у работающих в условиях аэрозолей фиброгенного и смешанного типа

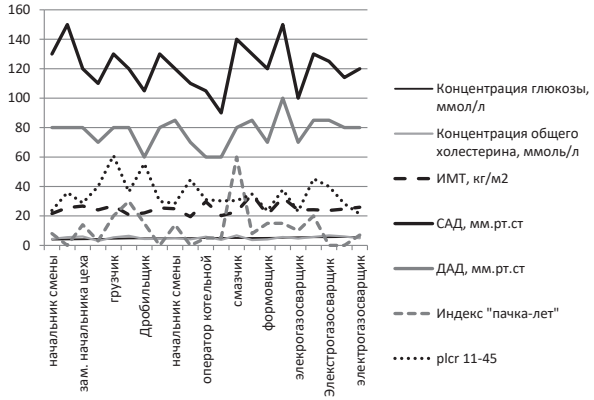


Рис. 1. Различия ассоциаций некоторых начальных клинико-лабораторных изменений с развитием ХНИЗ в исследуемых группах

ная (premature) ИБС», «ИБС в молодом возрасте», «преждевременное развитие ИБС», что обусловлено курением и ожирением, реже артериальной гипертензией и сахарным диабетом в трудоспособном возрасте старше 35 лет [3]. В нашем исследовании структура традиционных факторов отлична от структуры, представленной в других исследованиях, что возможно связано с краткосрочностью исследования и социальными аспектами. Распространенность ожирения, артериальной гипертензии за 3-летний период

наблюдений увеличилась. У мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации, выявлена гипергликемия у каждого четвертого обследуемого, тогда как у мужчин, работающих в условиях воздействия производственного шума, выявлена у ¾ обследуемых гиперхолестеринемия, так, у мужчин, работающих в условиях общей вибрации и производственного шума, повышение артериального давления отмечено в 1,5 раза чаще, чем в группе работающих в условиях воздействия аэрозолей фиброгенного и смешанного типа. Артериальную гипертензию [14], ХОБЛ, сахарный диабет работающие умышленно скрывают, поэтому необходимо обследовать на наличие поражения органов-мишеней, изменений спирометрических параметров, изменений глюкозотолерантного теста. Производственный шум является умеренным стрессорным фактором [11, 18]. Внезапно возникший шум с каждым сокращением сердца (Carter 2002 г., Babich W. 2012 г.) повышает АД [13]. По данным исследований Johson K. 1971 г., Muzet E. еще в 1980 г. на индуцированный источник шума возникает «двухфазный ответ работы сердечно-сосудистой системы: сначала увеличивается число сердечных сокращении вследствие возможного угнетения парасимпатического центра, а после наступает компенсаторное уменьшение частоты пульса ортосимпатической активности. Ответная реакция вазоконстрикторов является следствием стимуляции периферической симпатической системы, спровоцированной слуховым рефлексом [7, 16, 19]. У мужчин, работающих в условиях производственного шума, в 17,5% выявлена тахикардия, в 12,5% признаки ваготонии по результатам электрокардиографического обследования и осмотре обследуемых. В равных частях у работающих в условиях воздействия общей вибрации и промышленного шума выявлена нейросенсорная тугоухость в сочетании с начальными проявлениями ретинопатии в одной половине случаев и с гипергликемией и гиперхолестеринемией в другой половине случаев. Слуховой анализатор является стресс-воспринимающим звеном в развитии артериальной гипертензии и обладает адаптивным механизмом, тогда как артериальная гипертензия отягощает течение нейросенсорной тугоухости. Бразильскими и японскими учеными доказана взаимосвязь степени тяжести нейросенсорной тугоухости с сахарным диабетом [1]. В настоящее время активно ведутся исследования, предметом которых является дистрофия и деструкция кортиева органа в ассоциации с артериальной гипертензией, ИБС, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, метаболическими и воспалительными параметрами крови [8, 21, 23]. Нейросенсорная тугоухость трудоспособного возраста в настоящее время является предиктором микроциркуляторных нарушений [1, 10]. Сочетание нескольких факторов дает неблагоприятный эффект в 2,5 раза чаще, чем воздействие одного фактора. Избыток массы тела и ожирение наиболее чаще выявляется у работающих в условиях воздействия производственного шума, в этой же группе определялся такой фактор, как дессинхроноз, в результате ночных смен, что возможно приводит опосредованно к низкой физической активности в дневное время и нарушению режима питания.

Таблица 2

Прогностическая значимость начальных клинико-лабораторных изменений в развитии хронических неинфекционных заболеваний у работающих

Начальные клинико-лабораторные изменения	Доступность диагностического методы для выявления	Прогностическая значимость изменения	Дешевизна диагностического метода
Повышение систолического давления	+++	+	+++
Повышение диастолического давления	+++	+	+++
Сужение сосудов глазного дна	+++	+	+++
Гиперхолестеринемия	+++	+	+++
Гипергликемия	+++	+	+++
Избыток массы тела/ожирение	+++	+	+++
Нарушение толерантности к глюкозе	+++	+	+++
Наличие крупных тромбоцитов	+++	–	+++
Нарушение ФВД по обструктивному типу	+++	+	+++
Нейросенсорная тугоухость – предиктор эндотелиальной дисфункции	+++	+	+++
Лейкоцитоз при отсутствии признаков воспаления, в том числе предшествующие 4 недели	+++	+	+++

В течение года население трудоспособного возраста, работающее в условиях вредных производственных факторов, остается без медицинского сопровождения и относится к категории граждан, не наблюдавшихся на терапевтическом участке более 2 лет, что приводит к выявлению ХНИЗ на поздних стадиях (с осложнениями, а порой и с летальными исходами на рабочем месте).

Заключение. Для проведения диспансеризации мужчин, работающих в условиях вредных производственных факторов, необходимо использовать принципы социально-ориентированной первичной медико-санитарной помощи. При изучении возраста мужчин и трудового стажа по профессии отмечается трудовая мобильность обследуемых и формирование профессиональных групп с определяющим фактором риска. В каждой исследуемой группе в зависимости от преимущественного воздействия производственного фактора определился континуум-каскад традиционных факторов, начальных клинико-лабораторных изменений у работающих мужчин, что позволяет прогнозировать развитие ХНИЗ уже при трудоустройстве по профессии. У мужчин, работающих в условиях воздействия общей вибрации, возможно прогнозировать у каждого четвертого развитие сахарного диабета, у каждого второго развитие артериальной ги-

пертензии, в условиях воздействия производственного шума – у каждого второго артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ализаде И. Т. Нарушение слуховой функции микроциркуляции у больных сахарным диабетом // Вестник оториноларингологии. 2007. № 1. С. 11-13.
2. Андреева Г. Ф., Деев А. Д., Горбунов В. М. Влияние основных социальных и демографических характеристик у мужчин и женщин с артериальной гипертонией 1-2–й степени на сезонную динамику артериального давления // Профилактическая медицина. 2014. № 2. С. 8.
3. Андреенко Е. Ю., Явелов И. С., Лукьянов М. М., Вернохаева А. Н., Драпкина О. М., Бойцов С. А. Ишемическая болезнь сердца у лиц молодого возраста: распространенность и сердечно-сосудистые факторы риска // Кардиология. 2018. Т. 58, № 10. С. 53-58.
4. Артамонова Г. В., Максимов С. А., Огарков М. Ю., Макаров С. А., Скрипченко А. Е., Индукаева Е. В., Шаповалова Э. Б., Янкин М. Ю., Мулерова Т. А., Козырева Н. Н. Предикторы артериальной гипертензии и профессия // Российский кардиологический журнал. 2012. Т. 95, № 3. С. 62-67.
5. Бабанов С. А., Бараева Р. А. Профессиональные поражения сердечно-сосудистой системы // РМЖ. 2015. Т. 15. С. 900.
6. Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13, № 4. С. 4-14.
7. Гиляревский С. Р. Роль повышенной активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в развитии осложнений сердечно – сосудистых заболеваний у больных артериальной гипертонией: фармакологические аспекты // Системные гипертензии. 2014. № 3. С. 88-95.
8. Евдокимова А. Г., Юнко С. А., Гунчиков М. В. Артериальная гипертензия и нейросенсорная тугоухость: актуальность проблемы и особенности лечения (фокус на олмерсартан) // Медицинский совет. 2015. № 2. С. 46-51.
9. Измеров Н. Ф., Тихонова Г. И., Горчакова Т. Ю. Смертность населения трудоспособного возраста в России и развитых странах Европы: тенденции последнего двадцатилетия // Вестник РАМН. 2014. Т. 7, № 8. С. 121-124.
10. Мордвинова Е. В., Ощепкова Е. В., Федорович А. А., Рогоза А. Н. Функциональное состояние сосудов микроциркуляторного русла больных артериальной гипертонией 1-2–й степени различной степени сердечно-сосудистого риска // Системные гипертензии. 2014. № 2. С. 29-36.
11. Цфасман А. З. Профессия и гипертония. Медицинская энциклопедия / под ред. О. Л. Шестовой. М.: Эксмо, 2012. 192 с.
12. Шальнова С. А., Концевая А. В., Карпов Ю. А. Эпидемиологический мониторинг как инструмент планирования программ профилактики хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска // Профилактическая медицина. 2012. № 6. С. 64-68.
13. Babisch W. B., Bernd S., Marianne K., Norbert I., Hartmut. Traffic Noise and Risk of Myocardial Infarction // Epidemiology (Cambridge, Mass). 2016. P. 33-40.
14. Bliziotis I., Destounis A., Stergiou G. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: A systematic review and meta-analysis // Journal of hypertension. 2012. № 30. P. 1289-1299.
15. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks // who.int. 2015. [Обновлено 2015; процитировано 30 ноября 2019]. Доступно: https://www.who.int/ru.
16. Graudal N. A., Hubeck–Graudal T., Jurgens G. Effects of low–sodium diet vs. high–sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and triglyceride (Cochrane Review) // Am J Hypertens. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012. № 25. P. 1-15.
17. De la Sierra A., Banegas J. R., Segura J., Gorostidi M., Ruilope L. M. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in highrisk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study // J Hypertens. 2012.№ 30. P. 713-719.
18. Jian L. I., Loerbroks A., Bosma H., Angerer P. Work stress and cardiovascular disease: A life course perspective // Journal of Occupational Health. 2016. № 58 (2). P. 216-219.
19. Floras J. S. Blood pressure variability: a novel and important risk factor // Can J Cardiol. 2013. Т. 29. № 5. P. 557-63.
20. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // European Heart Journal 2016. № 37. P. 2315-2381.
21. Przewozny T., Gojska-Grymajlo A., Kwarciany M., Graff B., Szmuda T., Gasecki D., Narkiewicz K. Hypertension is associated with dysfunction of both peripheral and central auditory system // Journal of hypertension. 2016. Vol. 34, № 4. P. 736-744.
22. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. URL: http://www.who.int/nmh/events/ncd_action_plan/ en/# // WHO. 2013. 107 p.
23. Zhang X., Weng Y., Xu Y., Xiong H., Liang M., Zheng Y., Ou Y. Selected blood inflammatory and metabolic parameters predicted successive bilateral sudden sensorineural hearing loss // Disease markers. Volume 2019, Article ID 7165257, 9 pages

Контактная информация

Благинина Татьяна Федоровна, тел.: +7-932-200-23-00, e-mail: tatjanka1406@mail.ru.

Сведения об авторах

Болотнова Татьяна Викторовна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Благинина Татьяна Федоровна, аспирант кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Хасанова Юлия Валерьевна, главный врач Многопрофильной клиники ФГБОУ Тюменский ГМУ Минздрава России, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Боровинский Дмитрий Александрович, профпатолог, ассистент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Верясов Дмитрий Александрович, профпатолог, заместитель главного врача по медицинской части Многопрофильной клиники ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Семенова Кристина Андреевна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней, поликлинической терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Нелаева Алсу Асатовна, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Черкасова Светлана Петровна, к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Грибанова Е. К., Петрова Ю. А., Хасанова Ю. В., Петров И. М.
Многофункциональный клинико-диагностический центр, г. Тюмень
ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

КОМОРБИДНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИЕЙ: ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Цель. *Выявить особенности соматического статуса, выраженности депрессии по гендерному признаку у пациентов страдающим сахарным диабетом в зависимости от выраженности ретинопатии.*
Материалы и методы. *Обследовано 35 пациентов, страдающих сахарным диабетом, нуждающиеся в аргон-лазерной коагуляции сетчатки, в связи с выраженными микрососудистыми осложнениями по типу диабетической ретинопатии (ДАРП). Проведено стандартное офтальмологическое исследование (визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела офтальмоскопия глазного дна). Клинико-статистический анализ соматического статуса. Уровень депрессии определялся по Шкале депрессии Бека.*
Результаты. *Средняя продолжительность заболевания среди пациентов составила 16,64 ± 7,5 года, среди женщин – 22,5 ± 3,7 года, среди мужчин – 17,9 ± 5,9 лет. Структура выраженности ДАРП представлена следующим образом: 68, 57% имели препролиферативную ДАРП, 25,71% – пролиферативную ДАРП, 5,71% – непролиферативную ДАРП. При анализе соматического статуса данной категории пациентов отмечено наличие: ИБС ФК II и ФК III; ДЭП 2 стадии, в том числе с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу: ожирение; АГ 2 и 3 степени; ХСН II ФК II-III. Было отмечено наличие обратной корреляционной зависимости уровня депрессии и показателя остроты зрения.*
Заключение. *У пациентов нуждающихся в аргон-лазерной коагуляции выявлены как микро- так и макрососудистые осложнения. Кроме того, диагностированы сопутствующие заболевания: ожирение, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность.*
Ключевые слова: *сахарный диабет, диабетическая ангиоретинопатия, сосудистые осложнения, уровень депрессии.*

Актуальность. Поражение органа зрения в связи с анатомо-физиологическими особенностями наблюдается практически при всех соматических заболеваниях [8, 9, 10]. В то же время наличие любой патологии внутренних органов утяжеляет течение поражения глаз и требует мультидисциплинарного подхода к проблеме [6, 7]. Достижения современной фармакологической индустрии позволяет компенсировать соматический статус при атипичных и не осложненных формах заболеваний [2, 3]. С введением инсулина в 1930-х годах сахарный диабет быстро перестал быть смертельным заболеванием молодых людей, при этом причина смерти снизилась с 60-4% [16]. Медицинское обслуживание пациентов с диабетом переключилось на лечение сосудистых осложнений, включая сердечные заболевания, почечную недостаточность и диабетическую ретинопатию [4, 5, 11, 15]. В настоящее время численность больных СД в мире за последние 10 лет значительно увеличилась, и к концу 2017 года превысила 425 млн. человек. По прогнозам Международной диабетической федерации к 2045 году СД будет страдать 629 млн. человек [1]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД (на окончание 2018 г. состояло на диспансерном учете 4 584 575 человек, что составило 3,1% населения) [1]. Последствиями глобальной эпидемии СД являются его осложнения связанные с нарушением регенерации поврежденных органов и тканей, присоединению инфекционных факторов, депрессии [1, 7, 13]. Однако лидирующее положение занимают сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [12, 14]. Наиболее часто эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [1, 11]. Проводимые эпидемиологические исследования выяснения системных, глазных и генетических факторов, связанных с развитием и прогрессированием СД дает представление о патофизиологии заболевания, а также указывает, куда следует направлять лечение, отдельным пациентам и системе здравоохранения в целом.

Цель. Выявить особенности соматического статуса, выраженности депрессии по гендерному признаку у пациентов страдающим сахарным диабетом в зависимости от выраженности ретинопатии.

Материалы и методы. Исследование проводилось в течение 3-х месяцев 2019 г. в Многофункциональном клинико-диагностическом центре г. Тюмени, методом случайной выборки. Объектом исследования были 35 пациентов, нуждающиеся в аргон-лазерной коагуляции (АЛК) сетчатки, всвязи с выраженными микрососудистыми осложнениями по типу ДАРП [1]. Средний возраст пациентов составил 60,67 ± 11,3 лет.

Gribanova E. K., Petrova Y. A., Hasanova Y. V., Petrov I. M.

COMORBIDITY AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC RETINOPATHY: GENDER FEATURES

Aim. *To identify the features of somatic status, the severity of depression by gender in patients with diabetes, depending on the severity of retinopathy.*

Materials and methods. *35 patients with diabetes mellitus needing argon laser coagulation of the retina were examined in connection with severe microvascular complications of the type of diabetic retinopathy (DARP). A standard ophthalmological examination was performed (visometry, tonometry, perimetry, biomicroscopy of the anterior segment of the eye and the vitreous body, ophthalmoscopy of the fundus). Clinical and statistical analysis of somatic status. Depression was measured using the Beck Depression Scale.*

Results. *The average duration of the disease among patients was 16.64 ± 7.5 years, among women 22.5 ± 3.7 years, among men 17.9 ± 5.9 years. The structure of the severity of DARP is as follows: 68, 57% had preproliferative DARP, 25.71% had proliferative DARP, 5.71% had non-proliferative DARP. When analyzing the somatic status of this category of patients, the presence of: coronary heart disease FC II and FC III; DEP 2 stages, including with cerebrovascular accident according to ischemic type: obesity; arterial hypertension 2 and 3 degrees; Chronic heart failure II FC II-III. The presence of an inverse correlation between the level of depression and the indicator of visual acuity was noted.*

Conclusion. *In patients requiring argon laser coagulation, both micro- and macro-vascular complications were identified. In addition, concomitant diseases were diagnosed: obesity, arterial hypertension, chronic heart failure.*

Keywords: *diabetes mellitus, diabetic angioretinopathy, vascular complications, level of depression.*

Подавляющее большинство пациентов имело сахарный диабет 2 типа – 82,85%, 1 тип сахарного диабета встречался у 6 пациентов (17,14%). Структура выраженности ДАРП представлена следующим образом: 24 пациента (68, 57%) имели препролиферативную ДАРП, 9 пациентов (25,71%) – пролиферативную ДАРП, 2 пациента (5,71%) – непролиферативную ДАРП. Средний показатель остроты зрения до АЛК составил 0,581 ± 0,02, после – 0,605 ± 0,04. Средний индекс массы тела пациентов составил 33,51 ± 7,5. По гендерному признаку было следующее распределение: 22 пациента женского пола (средний возраст – 63,19 ± 9,4), 13 пациентов мужского пола (средний возраст – 56,25 ± 11,5). Проводилось офтальмологическое исследование: визометрия (по стандартной методике), тонометрия (с помощью бесконтактного автоматического пневмотонометра фирмы Reichert (США)), периметрия (ПНР-2-01), биомикроскопия переднего отрезка глаза и стекловидного тела (щелевой лампой «SL-140» фирмы «Carl Zeiss Meditec AG» (Германия)), офтальмоскопия глазного дна (щелевой лампой в условиях мидриаза с помощью бесконтактной линзы Ocular MaxField 78D). Клинико-статистический анализ соматического статуса проведен ретроспективно по амбулярной карте пациента. Помимо микрососудистых и макрососудистых диабетических осложнений отмечены сопутствующие заболевания: ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Уровень депрессии определялся по Шкале депрессии Бека. Опросник имеет 21 утверждение, структурированное по типам психопатологической симптоматики. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистических пакетов SPSS forWindows (версия 12.0) и STATISTICA (версия 7). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовались непарный t-критерий Стьюдента. Непрерывные переменные представлены в виде M ± m (среднее ± стандартная ошибка среднего) вне зависимости от использовавшегося критерия.

Результаты и обсуждения. Средняя продолжительность заболевания среди пациентов составила 16,64 ± 7,5 года, среди женщин – 22,5 ± 3,7 года, среди мужчин – 17,9 ± 5,9 лет. При этом у мужчин чаще встречалась далекозашедшая форма ДАРП (пролиферативная стадия) – 8 пациентов (61,53%), в то время как более легкая стадия препролиферативная – 5 мужчин (38,46%). У женщин выявлено более легкое течение ДАРП в 20 случаях наблюдений из них: препролиферативная 18 случаев (81,81%), непролиферативная – 2 случая (9,09%). В то время как, далеко зашедшая пролиферативная ДАРП диагностирована в 2 случаях (9,09%). Таким образом, у мужчин ДАРП требующая АЛК, возникает на более ранних сроках заболевания и имеет более выраженную стадию ретинальных изменений.

Повышение зрительных функций после лазерной коагуляции сетчатки отмечалось у 14 (40%) пациентов (8 женщин (57,28%), 6 мужчин (42,72%)), без какой-либо динамики 14 (40%) пациентов (9 женщин (64,28%), 5 мужчин (35,72%)), снижение зрительных показателей отмечалось у 7 пациентов (20%) (5 женщин (71,4%), 2 мужчин (28,57%)). С помощью АЛК произошла стабилизация либо улучшение функциональных показателей сетчатки (повышение либо сохранение остроты зрения на исходном уровне) у 28 пациентов (80,0%), отрицательная динамика у 7 пациентов (20,0%), которая проявлялась снижением остроты зрения. Большая доля снижения остроты зрения встречается у женщин (22,72%), по сравнению с мужчинами (15,38%). При анализе соматического статуса данной категории

пациентов отмечено наличие: ИБС ФК II и ФК III; ДЭП 2 стадии, в том числе с нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу: ожирение 3 степени; АГ 2 и 3 степени; ХСН II ФК II-III.

Так же, у пациентов, имеющих диабетические микроангиопатии была выявлена нефропатия. Структура нефропатии, в зависимости от тяжести поражения представлена следующим образом: 11 пациентов (31, 42%) с нормальными показателями почечной функции (СКФ более 90 мл/мин), среди них 2 мужчин (15,38%), 9 женщин (40,90%); 13 пациентов (37, 14%) с умеренно сниженной функцией почек (СКФ 60-89 мл/мин., что соответствуют 2 стадии ХПН) из них 6 мужчин (46,15%), и 7 женщин (31,81%); 7 пациентов (14,28%) со значительно сниженными показателями СКФ (45-59 мл/мин., что соответствует ХПН 3А), из них мужчин 3 (23,07%), и 4 женщины (18,18%); 4 пациента, из них женщин 2 (9,09%), 2 мужчин (15, 38%), где (СКФ 30-44 мл/мин., что достигает стадии ХПН в 3Б). Как видим, что диабетическая нефропатия у мужчин встречается чаще, чем у женщин и протекает в более тяжелых стадиях.

Анализ диабетических осложнений выявил диабетическую нейропатию у 30 пациентов (85%) (19 женщин (63,33%), 11 мужчин (36,67%)). У 5 пациентов (15%) (3 женщин (60,0%), 2 мужчин (40,0%)) данного осложнения не наблюдалось. Структура диабетической нейропатии представлена следующим образом: стадия клинический проявлений – 25 человек (71, 42%), из них женщин 15 человек (60%), мужчин 10 (40%); стадия осложнений обнаружена лишь у 1 пациентки (2,85%); стадия доклинических проявлений у 2 пациенток (7,71%). Таким образом, частота встречаемости диабетической нейропатии практически одинакова у женщин (86,34%) и мужчин (84,67%).

На учете у подиатра с синдромом диабетической стопы наблюдаются 12 пациентов (34,28%), из них 8 женщин (66,64%), 4 мужчин (33,33%). Чаще всего встречалась нейропатическая форма -7 пациентов (58,34%) (4 женщины (57,14%), 3 мужчины (42,86%)), у 4 женщин (33,33%) нейроишемическая форма -33,33%, и лишь у 1 мужчины (8,33%) тяжелая степень ишемии (ампутация пальцев и части стопы). Выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости синдрома диабетической стопы у женщин (36,36%), по сравнению с мужчинами (30,76%).

Среди макрососудистых осложнений сахарного диабета в первую очередь обращает на себя ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая прослеживалась у 19 пациентов (54,28%): 14 женщин (73,68%), 5 мужчин (26.32%). Наиболее частым проявлением ИБС являлась стенокардия напряжения: с функциональным классом I – 3 пациента (15,78%) женщины; ФК II – 12 пациентов (63,15%) (9 женщин (75,0%), 3 мужчин (25,0%)); с ФК III-4 пациента (21,05%) с одинаковой частотой встречаемости у мужчин и женщин (по 2 наблюдения). Исследование частоты встречаемости ИБС показало достоверное ($p < 0,05$) увеличение у женщин (63,63%) по сравнению с мужчинами (38,46%).

Наиболее частой формой цереброваскулярных заболеваний является дисциркуляторная ишемическая энцефалопатия (ДЭП), которая диагностирована у 25 пациентов (71,42%), среди них 17 женщин (68,0%); 8 мужчин (32,0%). На долю ДЭП 1 стадии приходится 20 пациентов (76%) (15 женщин (75,0%), 5 мужчин (25,0%)), ДЭП 2 стадии 5 пациентов (24%) (2 женщины (40,0%), 3 мужчин (60,0%)). Из числа пациентов с ДЭП 2 стадии 3 человека (мужчины) в анамнезе имеют перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу. Таким образом, выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости ДЭП у женщин (77,27%) по сравнению с мужчинами (61,53%), однако у мужчин данное осложнение протекает более тяжело.

При расчете индекса массы тела были выявлены нормальные показатели 3 пациентов (8,57%) (1 женщина (33,34%), 2 мужчин (66,66%)). Лишний вес констатирован у 6 пациентов (16,14%) (4 женщин (66,66%), 2 мужчин (33,34%)). Структура ожирения представлена следующим образом: 1степени – у 6 пациентов (16,14%) (5 женщин (83,33%), 1 мужчина (16,67%)); 2 степени – у 10 пациентов (28,57%) (6 женщин (60,0%), 4 мужчина (40,0%)); 3 степени (28,57%) – у 10 пациентов (6 женщин (60,0%), 4 мужчины (40,0%)). АГ страдают 28 человек (80%), из них 19 женщин (67, 85%) и 9 мужчин (32,14%). У женщин чаще всего встречалась артериальная гипертония 3 степени – 8 пациентов (42,10%), 2 степени – 8 пациентов (42,10%), 1 степень у 3 пациенток (15,78%). У мужчин наиболее часто встречается 2 степень гипертонии 5 пациентов (55,5%) и 3 степень гипертонии -4 пациента (44,4%).

ХСН в качестве сопутствующей патологии отмечалась у 22 пациентов (62,85%). Среди них 8 мужчин (61,52%) от общего количества мужчин, 14 женщин (63,63%) от общего количества женщин. При том, у мужчин ХСН протекает в более тяжелой форме – ХСН II ФК II-III – 6 пациентов (75%), ХСН I ФК I-II-2 пациента (25%) от общего числа ХСН среди мужчин. У женщин чаще всего встречается ХСН I ФК I-II – 11 пациентов (78, 57%), у 3 женщин (21,42%) ХСН II ФКII от общего числа ХСН среди женщин.

Анализ сопутствующих заболеваний СД выявил увеличение: показателя индекса массы тела – более выражен у женщин (95,45%), чем у мужчин (84,61%); частоты встречаемости АГ (у женщин (86,36%) по сравнению с мужчинами (69,23%)). ХСН встречается практически с одинаковой частотой 63,63% и 61,52% соответственно. Однако, у мужчин АГ и ХСН протекают в более выраженной форме.

При расчете уровня депрессии по шкале депрессии Бека было выявлено у 15 пациентов (42,85%) субдепрессия, среди них 12 женщин (54, 54% от общего числа женщин), 3 мужчин (23, 08% от общего числа мужчин). У 20 пациентов (57, 14%) не было выявлено депрессии. При этом, было отмечено наличие обратной корреляционной зависимости уровня депрессии и показателя остроты зрения (чем ниже острота зрения до или после лазерной коагуляции, тем больше баллов набирают пациенты по шкале Бека).

Заключение. Таким образом, у пациентов с выраженными микрососудистыми осложнениями по типу ДАРП имеются следующие особенности:

– у мужчин ретинопатия возникает на более ранних сроках заболевания и имеет более выраженную стадию ретинальных изменений;
– АЛК приводит к стабилизации либо улучшению функциональных показателей сетчатки в 80,0% наблюдений, к отрицательной динамике в 20,0% (большая доля снижения остроты зрения встречается у женщин (22,72%), по сравнению с мужчинами (15,38%));
– диабетическая нефропатия у мужчин встречается чаще, чем у женщин и протекает в более тяжелых стадиях;
– частота встречаемости диабетической нейропатии практически одинакова у женщин (86,34%) и мужчин (84,67%);
– выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости синдрома диабетической стопы у женщин (36,36%), по сравнению с мужчинами (30,76%);
– макрососудистые изменения характеризуются тем, что ИБС достоверно ($p < 0,05$) чаще встречается у женщин; отмечено увеличению частоты встречаемости ДЭП у женщин (77,27%), однако у мужчин данное осложнение протекает более тяжело;
– сопутствующие заболевания представлены увеличением показателя индекса массы тела, который более выражен у женщин, чем у мужчин (95,45%/84,61%) соответственно; АГ – (86,36%/69,23%) соответственно; ХСН встречается практически с одинаковой частотой, однако, у мужчин АГ и ХСН протекают в более выраженной форме;
– отмечено наличие обратной корреляционной зависимости уровня депрессии и показателя остроты зрения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 8 / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1S. С. 1-122.
2. Калинина В. Л., Бреднева А. И., Криночкина И. Р. Клинические случаи атипичных форм инфаркта миокарда // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2 (90). С. 95-98.
3. Кляшев С. М., Столбова С. А. Эффективность комбинированного препарата гизаар у больных артериальной гипертонией с сопутствующими цереброваскулярными нарушениями // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9, № 4 (54). С. 11-14.
4. Коротких С. А., Князева Е. С., Богачев А. Е. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии // РМЖ. «Клиническая Офтальмология». 2017. № 1. С. 45-48.
5. Коротких С. А., Бобыкин Е. В., Жиборкин Г. В., Анашкин А. Ю., и др. Применение антиангиогенной терапии при хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с патологической миопией // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2016. Т. 1. № 6 (112). С. 66-70.
6. Пономарева М. Н., Руднева Л. Ф., Коновалова Н. А., Сахарова С. В., и др. Мультидисциплинарная тактика ведения больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с офтальмологическими проявлениями: учебное пособие. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2017. 101 с.
7. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицин С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 2 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс». 2019. С. 243-246.
8. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Пономарева М. Н., Пономарева Е. Ю. Ревматология. Ревматические заболевания с офтальмологическими проявлениями у взрослых. Тюмень, 2017. 474 с: ил.
9. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменения органа зрения при соматических заболеваниях // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 8. С. 132-136.
10. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов // Справочник поликлинического врача. 2012. № 9. С. 50-57.
11. Gaddam S., Periasamy R., Gangaraju R. Adult Stem Cell Therapeutics in Diabetic Retinopath // Int J Mol Sci. 2019. Vol. 20 (19). P. 4876. Published 2019 Sep 30. doi:10.3390/ijms20194876.
12. Iwase T., Mikoshiba Y., Ra E., Yamamoto K., Ueno Y., Terasaki H. Evaluation of blood flow on optic nerve head after pattern scan and conventional laser panretinal photocoagulation // Medicine (Baltimore). 2019. Vol. 98 (24). P. e16062.
13. Lustman P. J., Clouse R. E. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control // Journal of diabetes and its complications. 2005. Vol. 19 (2). P. 113-22.
14. Moutray T., Evans J. R., Lois N., Armstrong D. J., Peto T., Azuara-Blanco A. Different lasers and techniques for proliferative diabetic retinopathy // Cochrane Database Syst Rev. 2018. Vol. 3 (3). P. CD012314. Published 2018 Mar 15.
15. Muston D., Korobelnik J. F., Reason T. et al. An efficacy comparison of anti-vascular growth factor agents and laser photocoagulation in diabetic macular edema: a network meta-analysis incorporating individual patient-level data // BMC Ophthalmol. 2018. Vol. 18 (1). P. 340. Published 2018 Dec 27.
16. Sun J. K., Miller J. W., Aiello L. P. Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology // 3rd Edition CHAPTER 135 – Proliferative Diabetic Retinopathy. 2008. http://bookre.org/reader?file = 1375298.
17. Whitehead M., Wickremasinghe S., Osborne A., Van Wijngaarden P., Martin K. R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies // Expert Opin Biol Ther. 2018. Vol. 18 (12). P. 1257-1270.

Контактная информация

Грибанова Евгения Константиновна, тел.: +7-963-459-77-73, e-mail: gribanova.1988@inbox.ru.

Сведения об авторах

Грибанова Евгения Константиновна, врач офтальмолог, Многофункционального клинико-диагностического центра, г. Тюмень.

Петрова Юлианна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Хасанова Юлия Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петров Иван Михайлович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Макарова Е. Л., Терехина Н. А.
ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Цель исследования. *Разработать способ прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением.*

Материалы и методы. *Обследовано 106 беременных женщин в сроке 9-11 недель, из них 86 беременных с избыточной массой тела и ожирением, и 20 беременных с нормальной массой тела. Диагноз гестационный сахарный диабет выставлялся на основании результатов одноступенчатого 75-граммового перорального теста толерантности к глюкозе в сроке беременности 24-28 недель. В сыворотке крови беременных определяли содержания 25-гидроксихолекальциферола иммуноэлектрохемилюминесцентным методом, содержание адипонектина иммуноферментным методом.*

Результаты. *Выявлена прямая корреляционная зависимость массы тела и содержания адипонектина в сыворотке крови беременных. Уровень Эгестаадипонектина в сыворотке крови обратно пропорционален массе жировой ткани и индексу талия/бедро. Выявлено снижение содержания 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови 96% беременных с ожирением. Индекс массы тела находился в обратной корреляционной зависимости от содержания 25-гидроксихолекальциферола в сыворотке крови беременных.*

Заключение. *Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения. При содержании в сыворотке крови 25-гидроксихолекальциферола менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 нг/мл возможно прогнозирование развития гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения.*

Ключевые слова: *ожирение, адипонектин, витамин D, гестационный сахарный диабет.*

Введение. По данным Международной диабетической федерации у каждой шестой беременной женщины, имела место гипергликемия [20, 23]. Только 16% из этих случаев могут быть связаны с течением сахарного диабета (СД) 1 или 2 типа, который предшествовал беременности или был выявлен во время беременности (манифестировал). В остальных 84% случаев гипергликемия была ассоциирована с гестационным сахарным диабетом (ГСД). Частота данной патологии колеблется от 1 до 14% [3, 6, 7], составляя в среднем 7%. Беременность сама по себе является диабетогенным фактором, и у части женщин развивается преходящее нарушение углеводного обмена, отягощающее протекание беременности и ее исход [2, 4, 16]. Течение беременности при данной патологии у женщин осложнено развитием гестоза, фетоплацентарной недостаточности, увеличением оперативных родоразрешений, травматизма, послеродовых кровотечений [11, 12]. Для оптимизации ранней диагностики необходимо знать факторы риска реализации гестационного сахарного диабета. В акушерской практике известен способ прогноза риска развития ГСД с вычислением прогностического индекса по формуле [4]. Данная методика сложна, требует составления математической формулы, что затрудняет работу практикующего врача.

Цель исследования. Разработка способа прогнозирования развития гестационного сахарного диабета у женщин с ожирением.

Материалы и методы. Обследовано 106 беременных женщин в сроке 9-11 недель гестации. Всем пациенткам высчитывался индекс массы тела (ИМТ) – отношение массы тела в килограммах (кг) к квадрату роста, выраженного в метрах ($м^2$). В зависимости от ИМТ пациентки разделены на 2 группы. Группа А (n = 20) – беременные женщины с нормальной массой тела ИМТ до 25 $кг/м^2$, группа В (n = 86) – беременные женщины с избыточной массой тела и ожирением ИМТ более 25 $кг/м^2$. В группе В выделены 4 подгруппы (табл. 1). В этой же группе В пациентки были поделены по типу ожирения, который высчитывали по коэффициенту К – отношение окружности талии к окружности бедер в сантиметрах. При К менее 0,8 был установлен гиноидный тип ожирения (53 женщин), при К более 0,8 был выставлен диагноз андроидного типа ожирения (33 человек). Критерием исключения из групп был прием препаратов, содержащих витамин D_3.

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Группа	Возраст, лет	Вес, кг	Индекс массы тела, $кг/м^2$
Группа А (n = 20)	23,8 ± 0,19	62,7 ± 1,48	22,4 ± 0,37
Группа В (n = 86)	24,3 ± 0,23	77,9 ± 2,42	28,3 ± 0,65
Подгруппа В1 (n = 34) избыток массы тела	23,5 ± 0,56	64,1 ± 1,83	26,7 ± 0,29
Подгруппа В2 (n = 35) ожирение 1 ст.	24,0 ± 0,44	78,3 ± 1,16	32,9 ± 0,38
Подгруппа В3 (n = 14) ожирение 2 ст.	24,6 ± 0,36	91,2 ± 2,15	36,9 ± 0,55
Подгруппа В4 (n = 3) ожирение 3 ст.	24,1 ± 0,61	104, 6 ± 1,6	41,6 ± 0,57

Makarova E. L., Terekhina N. A.

RISK FACTORS FOR THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL DIABETES IN WOMEN WITH OBESITY

Aim. *To develop a method for predicting the development of gestational diabetes in obese women.*
Materials and methods. *We examined 106 pregnant women over a period of 9-11 weeks, of which 86 were pregnant with overweight and obesity, and 20 pregnant women with normal body weight. Gestational diabetes mellitus was diagnosed on the basis of the results of a single-stage 75-gram oral glucose tolerance test in gestational age 24-28 weeks. The blood serum of pregnant women was determined by the content of 25-hydroxycholecalciferol by the immunoelectrochemiluminescent method, the adiponectin content by the enzyme immunoassay.*
Results. *A direct correlation dependence of body weight and adiponectin content in the blood serum of pregnant women was revealed. Serum adiponectin levels are inversely related to adipose tissue mass and waist / hip index. A decrease in serum 25-hydroxycholecalciferol was found in 96% of pregnant women with obesity. Body mass index was inversely correlated with the serum 25-hydroxycholecalciferol content in pregnant women.*
Conclusions. *A method for predicting gestational diabetes in women with android type of obesity has been developed. With a serum 25-hydroxycholecalciferol content of less than 20 ng / ml and adiponectin less than 10 ng / ml, it is possible to predict the development of gestational diabetes in women with android type of obesity.*
Keywords: *obesity, adiponectin, vitamin D, gestational diabetes.*

Содержания 25-гидроксихолекальциферола (25-(OH)-D) в сыворотке крови определяли иммуноэлектрохемилюминесцентным методом (CMIA) на анализаторе Abott «Architect 2000» по [19]. За нормальный уровень насыщения организма витамином D в России принято содержание 25-(OH)-D в сыворотке крови 32-50 нг/мл. При содержании 25-(OH)-D в сыворотке крови от 20 до 32 нг/мл диагностировали недостаток витамина D, при содержании ниже 20 нг/мл – дефицит [14].

В сыворотке крови беременных определяли содержание адипонектина методом иммуноферментного анализа. Диагноз ГСД был поставлен на основании результатов одноступенчатого 75-граммового перорального теста толерантности к глюкозе в сроке 24-28 недель беременности [11, 18, 21]. Пациентки информированы о деталях проводимого исследования и подписали информированное согласие.

Для анализа полученных результатов применяли методы описательной статистики, достоверность межгрупповых различий оценивали по t-критерию для независимых выборок. Разница считалась достоверной при уровне значимости $p < 0,05$, то есть когда вероятность различия была более 95%. Расчет относительного риска (Relative risk (RR)) проводился с использованием четырехпольных таблиц сопряженности. При значениях $RR > 1$ делали вывод о том, что фактор повышает частоту исходов (прямая связь). Оценку зависимости содержания 25-гидроксихолекальциферола от ИМТ, зависимости содержания адипонектина от ИМТ проводили с помощью линейного коэффициента корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Содержание 25-(OH)-D в сыворотке крови беременных с ожирением было ниже нормы, дефицит витамина выявлен у 47,0% женщин, а недостаток – в 94% случаев. Содержание витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в группе женщин с нормальной массой тела. В подгруппах по степеням ожирения (B1, B2, B3, B4) выявлена обратная корреляционная зависимость – при увеличении массы тела происходило снижение уровня витамина D в сыворотке крови беременных женщин (рис. 1).

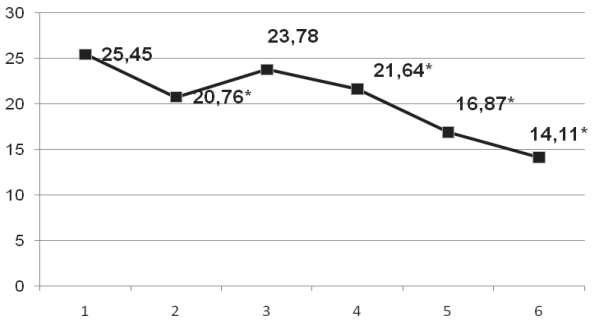


Рис. 1. Содержание 25-(OH)-D (нг/мл) в сыворотке крови беременных. 1 – беременные с ИМТ до 25 кг/м^2 (группа А); 2 – беременные с ИМТ более 25 кг/м^2 (группа В); 3 – беременные с избытком массы тела (подгруппа В1); 4 – беременные с 1 ст. ожирения (подгруппа В2); 5 – беременные со 2 ст. ожирения (подгруппа В3); 6 – беременные с 3 ст. ожирения ИМТ (подгруппа В4). * – $p < 0,005$ по сравнению с группой А

Дефицит витамина D достаточно широко распространен в популяции [13]. Поступает это вещество в организм человека двумя путями. Первый – путем эндогенного синтеза в эпидермисе под действием ультрафиолетового излучения. Диета является экзогенным (вторым) путем поступления витамина D: растительные продукты обеспечивают насыщенность витамином D_2 (эргокальциферол) и продукты животного происхождения холекальциферолом. Снижение витамина D в сыворотке крови беременных всех групп связано и с географическими особенностями Пермского края: низкая инсоляция, острый угол падения солнечных лучей, промышленным загрязнением воздуха [14]. Имеют большое значение и диетические пристрастия: недостаточное количество в ежедневном рационе женщин продуктов, содержащих витамин D.

При липидном дисбалансе избыток жира в организме беременной концентрирует жирорастворимый гормон-подобный витамин D, создавая его относительный дефицит. Жировая ткань блокирует предшественник витамина D, уменьшая количество субстрата для синтеза 25(OH)D [24]. При делении на подгруппы по типу ожирения и индексу массы тела выявлена обратная зависимость между степенью ожирения и содержанием 25(OH)D [14].

У пациенток группы В выявлены значительные отклонения в липидном обмене. Содержание адипонектина в сыворотке крови здоровых беременных было достоверно выше (13,6 ± 0,75 нг/мл), чем у пациенток с нарушением липидного обмена (6,94 ± 0,82 нг/мл) при $p < 0,005$ (рис. 2).

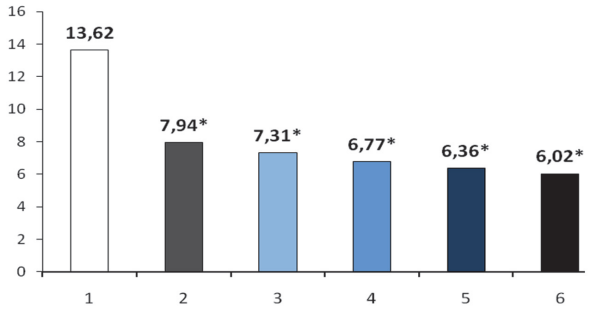


Рис. 2. Содержание адипонектина (нг/мл) в сыворотке крови беременных с ожирением. 1 – беременные с ИМТ до 25 кг/м^2 (группа А); 2 – беременные с ИМТ более 25 кг/м^2 (группа В); 3 – беременные с избытком массы тела (подгруппа В1); 4 – беременные с 1 ст. ожирения (подгруппа В2); 5 – беременные со 2 ст. ожирения (подгруппа В3); 6 – беременные с 3 ст. ожирения (подгруппа В4). * – $p < 0,005$ по сравнению с группой А

Адипонектин – физиологический продукт жировых клеток, секреция которого уменьшается при ожирении. Этот гормон обладает протективными свойствами: препятствует развитию ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие [15]. Адипонектин снижает поступление жирных кислот в печень, способствует снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, улучшает чувствительность мышечной ткани к инсулину, тормозит адгезию моноцитов и тромбоцитов к эндотелию [20]. Уровень адипонектина снижается при окислительном стрессе [17].

Содержание адипонектина в сыворотке крови беременных с андроидным ожирением оказалось в 2 раза ниже (4,18 ± 0,39 нг/мл) по сравнению с показателем пациенток с гиноидным типом ожирения (8,70 ± 0,55 нг/мл) $p < 0,001$. Это свидетельствует о потере защитных антиатерогенных свойств адипонектина. Низкий уровень этого гормона в сыворотке крови предшествует инсулинорезистентности [9]. Только в группе В диагностирован ГСД в 15% случаев. При расчете относительного риска (RR) оказалось, что у женщин с андроидным типом ожирения в 6,5 раз чаще реализуется ГСД, чем у женщин с гиноидным типом ожирения.

Для оценки точности прогнозирования гестационного сахарного диабета, наряду с такими явными лабораторными проявлениями, как гипергликемия, имели значение и другие выявленные нами предикторы: андроидный тип ожирения ($p < 0,001$), гиповитаминоз D ($p < 0,05$), гипоадипонектинемия ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска развития гестационного сахарного диабета у беременных

№	Фактор риска	Абсолютный риск в основной группе (EER)	Абсолютный риск в контрольной группе (CER)	Относительный риск (RR)	Нижняя граница 95% ДИ	Верхняя граница 95% ДИ
1	Андроидный тип ожирения (относительно гиноидного типа ожирения)	0,519	0,079	6,568	2,090	20,644
2	Гиповитаминоз D (менее 20 нг/мл)	0,650	0,143	4,550	0,721	28,732
3	Содержание адипонектина (менее 10 нг/мл)	0,688	0,500	1,375	0,489	3,868

Методика выявления данных рисков проста, не требует серьезных математических расчетов, может быть использована врачом-акушером на диспансерном приеме беременных. При низком уровне адипонектина менее 10 нг/мл теряются его защитные антиатерогенные свойства. Снижение уровня адипонектина у беременных с андроидным типом ожирения способствует развитию гестационного сахарного диабета и формирует осложнения у матери и плода. Определение содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением имеет значение для прогнозирования осложнений матери и плода [8, 14].

Выводы. Разработан способ прогнозирования гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения путем определения показателей сыворотки крови (адипонектин и витамин D). При содержании холекальциферола (витамин D) менее 20 нг/мл и адипонектина менее 10 нг/мл возможно прогнозирование развития гестационного сахарного диабета у женщин с андроидным типом ожирения.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. М.: «Гэотар-Медиа», 2017. 428 с.
2. Акушерство и гинекология: Клинические рекомендации / под ред. В. И. Кулакова. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2006. 538 с.
3. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. Дедова И. И., Ше-

стаковой М. В. М., 2017. 76 с.
4. Башмакова Н. В., Ларькин Д. М., Дерябина Е. Г. Гестационный сахарный диабет в современной популяции жительниц мегаполиса // Уральский медицинский журнал. 2012. № 6. С. 27-30.
5. Буштырев В. А., Кузнецова Н. Б., Федорченко Е. А. Ожирение и гестационный диабет- опасный тандем // Главный врач. Акушерство. 2016. № 4. С. 13-17.
6. Дедов И. И., Бурумкулова Ф. Ф. Эндокринные заболевания и беременность: руководство для врачей / под ред. И. И. Дедова. М., 2015. 271 с.
7. Дедов И. И., Краснопольский В. И., Сухих Г. Т. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. № 4. С. 10-12.
8. Макарова Е. Л., Терехина Н. А., Падруль М. М. Дисбаланс адипокинов в крови беременных при ожирении // Пермский медицинский журнал. 2016. Т. 33, № 5. С. 38-42.
9. Макарова Е. Л., Терехина Н. А., Падруль М. М. Статус адипокинов в сыворотке крови беременных с ожирением // Клиническая лабораторная диагностика. 2015. Т. 60, № 9. С. 61-62.
10. Маркдорф С. А. Особенности течения беременности и родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Научный форум. Сибирь. 2017. Т. 3, № 2. С. 38-40.
11. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 17 декабря 2013 г. N 15-4/10/2-9478 Клинические рекомендации (протокол лечения) «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение».
12. Рагозин А. К. Гестационный сахарный диабет: патогенез. диагностика, протокол ведения // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2010. № 5-6. С. 12-21.
13. Терехина Н. А., Падруль М. М., Макарова Е. Л. Влияние ожирения на содержание витамина D в сыворотке крови беременных // Медицинский алфавит. 2017. Т. 2, № 21. С. 37-39.
14. Терехина Н. А., Макарова Е. Л., Падруль М. М. Прогностическое значение определения содержания витамина D в сыворотке крови беременных с ожирением // Медицинский алфавит. 2016. Т. 3, № 19. С. 97.
15. Alfadhli E. M. Gestational diabetes mellitus // Saudi Medical Journal. 2015. Vol. 36, № 4. P. 399-406.
16. Blumer et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical // Practice Guideline Clin Endocrinol Metab. 2013.Vol. 98, № 11. P. 4227-4249.
17. Furukawa S. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome// J. Clin. Invest. 2004. № 114. P. 1752-1761.
18. Hod M., Kapur A., Sacks D. A. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care // Int J Gynaecol Obstet. 2015. Vol. 131, № 3. P. 173-211.
19. Holick M. F. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application// Ann Epidemiol. 2009. № 19. P. 73-76.
20. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. Recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy // Diabetes Care. 2010.Vol. 335, № 3. P. 676-682.
21. Mack L. R., Tomich P. G. Gestational diabetes: diagnosis, classification, and clinical care // Obstet Gynecol Clin North Am. 2017. № 44. P. 207-217.
22. Nien J. K., Mazaki-Tovi S. at all. Plasma adiponectin concentrationsin non-pregnant, normal and overweight pregnant women // J. Perinat. Med. 2007. № 35. P. 522-531.
23. Schmidt M. I. et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus-do the new WHO criteria make a difference? // Diabet Med. 2000. Vol. 17, № 5. P. 376-380.
24. Wortsman J., Matsuoka L. Y., Chen T. C., Lu Z., Holick M. F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // American Journal of Clinical Nutrition. 2000. Vol. 72, № 3. P. 690-693.

Контактная информация

Терехина Наталья Александровна, тел.: +7-912-588-08-62, e-mail: terekhina@list.ru.

Сведения об авторах

Макарова Елена Леонидовна, к. м. н., врач акушер-гинеколог, ГПЦ МСЧ № 9 им. М. А. Тверье, г. Пермь.

Терехина Наталья Александровна, д. м. н., профессор, заведующая кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, , г. Пермь.

Осколков С. А., Жмуров В. А., Синяев Е. А., Петрова Ю. А., Пакетов С. А., Жмуров Д. В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО ЛИЗАТА ESCHERICHIA COLI В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ НА ФОНЕ НЕФРОЛИТИАЗА

Цель. *В сравнительном аспекте изучить влияние монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и его комбинацией с иммуноактивным препаратом (бактериальным лизатом Escherichia coli) на динамику клинических, биохимических и иммунологических проявлений обострения хронического пиелонефрита на фоне нефролитиаза.*

Материалы и методы. *Обследовано 115 пациентов с вторичным хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза в фазе активного воспаления, в возрасте от 22 до 53 лет, средний возраст составил 39,7 ± 9,6 лет.*

Результаты. *Установлено, что включение в состав комплексной терапии обострения хронического пиелонефрита бактериального лизата Escherichia coli сопровождается, максимально выраженными положительными сдвигами на уровне клинических проявлений (купирование болевого, дизурического и интоксикационного синдромов), а также характеризуется значимо более низким уровнем активности глутатион-S-трансферазы сыворотки крови ($p < 0,05$), более низким содержанием шиффовых оснований ($p < 0,05$) и повышением уровня суммы кетодиенов и сопряженных триенов ($p < 0,05$) по данным 12 недель наблюдения. Дополнительное включение указанного препарата в составе комплексной терапии приводит к увеличению содержания абсолютного количества лейкоцитов, относительного и абсолютного количества субпопуляций Т-лимфоцитов и к повышению уровня иммунорегуляторного индекса ($p < 0,05$), а так же к увеличению концентрации Ig A по сравнению как с контрольной группой здоровых лиц так, и аналогичных параметров больных получавших только цефиксим (СупраксСолютаб).*

Заключение. *Полученные данные позволяют рекомендовать включение лизата E. Coli в состав комплексного лечения больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза в фазе активного воспаления независимо от выявляемого этиологического фактора.*

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, продукты липопероксидации, бактериальный лизат E. coli.*

Введение. В последние десятилетия, инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) занимают ведущее место в структуре бактериальных инфекций, являющихся угрозой для жизни и состояния здоровья человека [17, 22], среди которых именно хронический пиелонефрит (ХрПН) занимают ведущую позицию в структуре причин хронической болезни почек (ХБП) [18].

По современным представлениям микроорганизмы и почечные депозиты кальция индуцируют и взаимоусиливают скорость прогрессирования нефропатии. В аспекте того, что моча не всегда стерильна и содержит определенную микрофлору [16, 21], дисбактериоз может создать благоприятные условия для формирования камней в почках; и наоборот, кристаллы кальция могут образовать очаг для бактерий, увеличивая риск развития и прогрессирования МКБ [19].

Проведенные ранее исследования также свидетельствуют, что течение ХрПН осложняется нарушением метаболизма липидов, зависящих как от функционального состояния почек, так и от активности воспалительного процесса. В свою очередь нарушение функции иммунокомпетентных клеток, обусловлено степенью дестабилизации липидных структур мембран [3, 10].

По современным представлениям без нарушения защитных факторов макроорганизма трудно представить возможность развития инфекции [20], в этой связи альтернативным подходом к лечению ИМВП считается стимуляция собственных иммунных механизмов пациента, направленных против патогенной флоры, с помощью иммунотерапевтических препаратов [1, 4, 5, 7].

Учитывая многофакторность молекулярных аспектов патогенеза ХрПН, при лечении данного заболевания крайне важно использовать мультидисциплинарный подход, что обосновывает необходимость определения влияния новых поколений антибактериальных и иммуномодулирующих препаратов, включая бактериальный лизат Escherichia coli (E. coli), направленных на устранение прогрессирования ХрПН и достижения длительной ремиссии заболевания.

Цель исследования. Изучить клиническую и лабораторную эффективность монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и его комбинацией с бактериальным лизатом Escherichia coli у больных хроническим пиелонефритом на фоне нефролитиаза в фазе активного воспаления.

Материалы и методы. Всего обследовано 115 больных с вторичным ХрПН, ассоциированным с на-

Oskolkov S. A., Zhmurov V. A., Sinyaev E. A., Petrova Yu. A., Paketov S. A., Zhmurov D. V.

THE ROLE OF BACTERIAL LYSATE ESCHERICHIA COLI IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS ON THE BACKGROUND OF NEPHROLITHIASIS

Aim. *In a comparative aspect, to study the effect of monotherapy with a third generation cephalosporin antibacterial drug and its combination with an immunoactive drug (Escherichia coli bacterial lysate) on the dynamics of clinical, biochemical and immunological manifestations of exacerbation of chronic pyelonephritis against the background of nephrolithiasis.*

Materials and methods. *115 patients with secondary chronic pyelonephritis were examined against the background of nephrolithiasis in the phase of active inflammation, aged from 22 to 53 years, the average age was 39.7 ± 9.6 years.*

Results. *It was established that the inclusion in the complex therapy of exacerbation of chronic pyelonephritis of the bacterial lysate Escherichia coli is accompanied by the most pronounced positive changes at the level of clinical manifestations (relief of pain, dysuric and intoxication syndromes), it is also characterized by a significantly lower level of serum glutathione-S-transferase activity ($p < 0.05$), a lower content of Schiff bases ($p < 0.05$) and an increase in the amount of ketodienes and conjugated trienes ($p < 0.05$) according to 12 weeks of follow-up. An additional inclusion of this drug as part of complex therapy leads to an increase in the content of the absolute number of leukocytes, the relative and absolute number of subpopulations of T-lymphocytes, and an increase in the level of the immunoregulatory index ($p < 0.05$), and also to an increase in the concentration of Ig A compared with both the control group of healthy individuals and similar parameters of patients receiving only cefixime (Supraxsolutab).*

Conclusion. *The obtained data allow us to recommend the inclusion of E. Coli lysate in the complex treatment of patients with chronic pyelonephritis on the background of nephrolithiasis in the phase of active inflammation, regardless of the detected etiological factor.*

Keywords: *chronic pyelonephritis, lipid peroxidation products, bacterial lysate of E. coli.*

личием нефролитиаза в фазе активного воспаления. Возраст больных ХрПН варьировал от 22 до 53 лет и в среднем составил 39,7 ± 9,6 лет. Среди обследованных больных с ХрПН 22 мужчины (18,2%) и 93 женщины (76,8%), средний возраст мужчин 49,9 ± 6,2, что значимо выше ($p < 0,05$) аналогичного параметра женщин с ХрПН – 37,4 ± 8,56.

Обследование больных с ХрПН, терапия проведены на базе БУ «Нижневартовская городская поликлиника» г. Нижневартовска Тюменской области в течение 2012-2015 гг. Часть исследований выполнена на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

У всех обследуемых лиц проводились общепринятые методы клинического обследования, включающие в себя анализ жалоб и анамнестических данных, физикального обследования, клинический минимум, биохимическое исследование крови. Определялись: общий анализ мочи, анализ мочи по методу Нечипоренко, функциональное состояние почек оценивалось по результатам пробы Зимницкого, скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Голта. Всем пациентам проводилось выделение возбудителей инфекций мочевыделительной системы с определением их чувствительности к противомикробным средствам в соответствии со стандартами. Инструментальные методы включали ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости, обзорную и выделительную урографию, пациенты осмотрены дерматовенерологом и гинекологом (женщины). Диагноз ХрПН устанавливался в соответствии с клинической классификацией Н. А. Лопаткина и В. Е. Родомана (1974 г.).

Для изучения в сравнительном аспекте влияния монотерапии антибактериальным препаратом цефалоспоринового ряда III поколения и различных схем комбинированной терапии с иммуностимулирующим препаратом, методом случайной выборки (метод конвертов) пациенты были рандомизированны на две группы:

1 группа – 44 человека с ХрПН в фазе активного воспаления, полу-чающие в составе комплексной терапии цефиксим («Супракс Солютаб») в суточной дозе 400 мг, продолжительность приема 10-14 дней.

2 группа – 71 человек с ХрПН в фазе активного воспаления, получающие в составе комплексной терапии цефиксим + иммуностимулирующий препарат («Супракс Солютаб» в суточной дозе 400 мг, продолжительность приема 10-14 дней + «Уро-Ваксом» Om Pharma, S.A. 6 мг 1 раз в день, продолжительность приема 1 месяц. Указанный препарат Уро-Ваксом был назначен больным с вторичным пиелонефритом на фоне нефролитиаза, в полном соответствии с основополагающими принципами Хельсинкской декларации (Declaration of Helsinki) Всемирной медицинской ассоциации, в редакции 2013 года (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 2013) и одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 46 от 03 ноября 2012 года, председатель – профессор, д. м. н. Э. А. Ортенберг).

Пациентам всех групп исследования проводилась комплексная медикаментозная терапия обострения ХрПН по общепринятым рекомендациям, включающая

в себя назначение противовоспалительных препаратов, антиагрегантов и дезинтоксикационных средств. При необходимости в схему терапии включались антигипертензивные и диуретические препараты. Группу контроля составили 37 пациентов без клинических признаков ХрПН, сопоставимых по полу и возрасту с группами исследования.

По нашим данным, среди обследованных больных с ХрПН хроническая болезнь почек (ХБП) в стадии С1 отмечена у 102 больных (88,6%) и в стадии С2 у 13 пациентов (11,4%). Межгрупповой анализ не показал значимых различий по доле пациентов с различными стадиями ХБП. У 32 пациентов (27,8%) ХрПН носил односторонний характер, в том числе у 26,9% женщин (25/93) и у 31,8% мужчин (7/22). Тогда как двустороннее поражение отмечено у 83 больных (72,2%), в том числе у 73,1% женщин (68/92) и у 68,2% мужчин (15/22), что свидетельствует об отсутствии значимых различий по данному параметру ($p \geq 0,05$). Анализ особенностей ультразвуковых данных показал, что локальное утолщение паренхимы почек обнаружено у 84,3% (97/115), увеличение размеров пораженной воспалительным процессом почки у 70,4% (81/115), повышение эхогенности паренхимы у 47,8% (55/115), нечеткость контуров почки у 15,7% (18/115), деформация и расширение ЧЛС у 12,2% (14/115) и уменьшением размеров почки у 7,0% (8/115). При этом камни в чашечно-лоханочной системе лоцировались с одной стороны у 36,5% (42/115) больных с ХрПН, тогда как у 14,8% (17/115) пациентов нефролитиаз имел двусторонний характер с преобладанием камней до 2 см в диаметре.

Данные обзорной и выделительной урографии позволили выявить следующие данные: запаздывание выделения и снижение интенсивности контрастирования (18%), неровные контуры и уменьшение размеров поражённой почки (57%), симптом Ходсона (уменьшение толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с толщиной в средней части) и снижение ренально-кортикального индекса (68%), деформация чашечно-лоханочной системы и ее уплотнение (69%), нарушение тонуса чашечно-лоханочной системы.

При анализе результатов бактериологического исследования мочи (рис. 1) в 7,0% (8/115) роста микрофлоры не обнаружено, среди выявленных возбудителей преобладала E. coli – 56,5% (65/115), на втором месте находился Proteus spp. – 18,3% (21/115), далее следовали такие возбудители, как Klebsiella spp. – 7,0% (8/115), St. Aureus – 5,2% (6/115), Enterobacter spp. – 2,6% (3/115), на долю других микроорганизмов приходилось 3,5% (4/115).

Чувствительность микрофлоры мочи больных ХрПН к антибиотику Цефиксим (Супракс Солютаб) до лечения составила: E. Coli – S (чувствительные) – 93,2%; Proteus spp. – S (чувствительные) – 91,4%; Klebsiella spp. – S (чувствительные) – 89,2%.

Для оценки биохимической эффективности комбинированной терапии ХрПН оценивались такие параметры, как активность глутатион-S-трансферазы сыворотки крови (Г-S-Т) – по методу А. И. Карпищенко с соавт.,2002), малоновый диальдегид (МДА) – по методу И. Д. Стальной, Т. Г. Гаришвили (1977), продукты липопероксидации в экстракте гептан – изопропанол: использовали метод И. А. Волчегорского с соавт, 1989 в модификации Ю. А. Писаревского, 2000. Оптическая плотность раствора на 220нм – остатки жирных кислот с изолированными двойными связями (ИДС); на 232 нм – содержание диеновых конъюгатов (ДК); на 278 нм – содержание суммы кетодиенов и сопряженных триенов (КД + СТ), на 400-420нм – содержание шиффовых оснований (ШО). Для расчетов использовали величины оптической плотности, соответственно E_{220}, E_{232}, E_{278}, E_{420}. рассчитывают также соотношения E_{232}/E_{220} и E_{278}/E_{220}, которые отражают уровень ДК и (КД + СТ) по отношению к веществам с изолированными двойными связями. Также рассчитывали индексы окисленности липидных компонентов (ИОЛ) гептановой и изопропанольной фаз: $ИОЛГ_{232}$, $ИОЛГ_{278}$, $ИОЛИ_{232}$, $ИОЛИ_{278}$.

С целю изучения иммунного статуса, определялись параметры отражающие состояние клеточного и гуморального звена иммунитета методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием проточного цитофлуориметра Epixs XL производства Beckman Coulter (США).

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программы Statistica 10. Непрерывные переменные представлены в виде средней и стандартного отклонения (M ± SD). Сравнительный анализ двух независимых выборок – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий χ^2. Сравнение зависимых групп определялось с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Относительный риск (относительная вероятность) и отношение шансов рассчитывалось с построением четырехпольных таблиц и анализом 95% доверительного интервала.

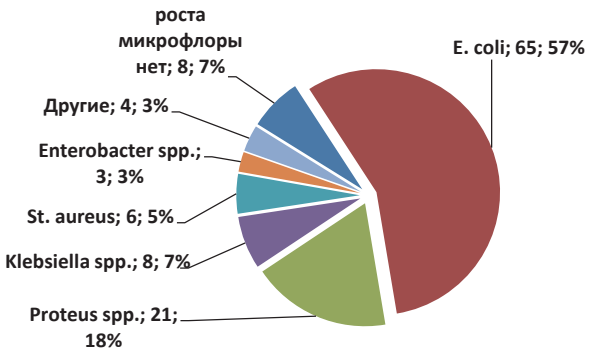


Рис. 1. Этиологическая структура возбудителей по данным бактериологического исследования у больных с хроническим пиелонефритом

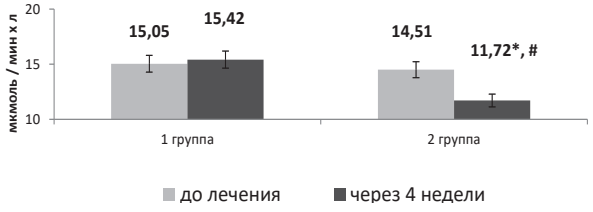
Результаты исследования. На основании субъективной оценки эффективности лечения 47,1% пациентов 1 группы эффективность терапии признали

очень хорошей, хороший эффект отметили 41,1% респондента и удовлетворительный – 11,8%. В группе с назначением лизата E. coli аналогичные цифры составили 57,8%, 37,7% и 4,44% соответственно.

Сравнительный анализ сроков регрессии основных симптомов активности микробно-воспалительного процесса показал, что несмотря не некоторую тенденцию к более быстрому снижению доли пациентов с указанными клиническими проявлениями во 2 группе, статистически значимых изменений не отмечено ни в один из анализируемых временных отрезков.

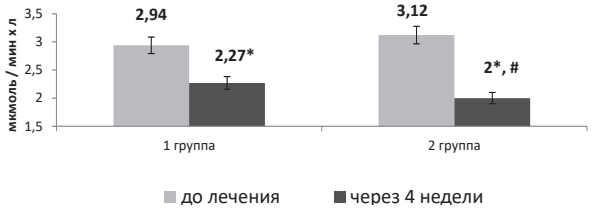
При контрольном бактериологическом исследовании мочи после лечения у значительной части больных 1 группы (92,1%) роста микрофлоры в моче не обнаружено. У больных 2 группы, у подавляющего числа больных (92,5%) так же роста миклофлоры в моче не обнаружено.

При исследовании Г-S-Т сыворотки крови установлено, что у пациентов с ХрПН в фазе обострения уровень активности данного фермента практически на 50% выше аналогичных показателей контрольной группы и составляет 14,7 ± 0,52 мкмоль/мин×л ($p < 0,05$) (рис. 2). Концентрация МДА в контрольной группе составила 2,14 ± 0,094 мкмоль/л. В группе больных ХрПН уровень данного маркера составил 3,05 ± 0,13 мкмоль/л, что на 45% выше ($p < 0,05$) (рис. 3).



*Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, значимость t-критерия Стьюдента для независимых выборок, # – p < 0,05 в сравнении с исходными данными, значимость t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.*

Рис. 2. Динамика активности глутатион-S-трансферазы сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом, в зависимости от схемы лечения



*Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с 1-й группой, значимость t-критерия Стьюдента для независимых выборок, # – p < 0,05 в сравнении с исходными данными, значимость t-критерия Стьюдента для зависимых выборок.*

Рис. 3. Динамика концентрации МДА в сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом, в зависимости от схемы лечения

Через 4 недели от начала вмешательства, только у пациентов 2-й группы его активность была ниже как исходных значений, так и уровня 1-й группы. На фоне этого концентрация МДА снизилась как у пациентов 1-й группы, так и у больных 2-й группы. Полученные данные свидетельствуют, что содержание МДА у пациентов 1-й группы в среднем снизилось на 22,8%, тогда как у пациентов 2-й группы на 35,9%, различия в концентрации МДА по итогам лечения статистически значимы.

Анализ содержания продуктов липопероксидации показал (табл. 1), что у больных ХрПН в фазе активного воспаления, как в гептановой, так в изопропанольной фазе значимо выше аналогичных параметров контрольной группы концентрация жирных кислот с изолированными двойными связями (ЖКИДС), являющихся потенциальными продуктами ПОЛ. А также значимо выше концентрация ДК – метаболически неустойчивых продуктов ПОЛ, подвергающихся дальнейшей пероксидации и разрушению, а также суммы кетодиенов и сопряженных триенов (КД + СТ), являющихся продуктами распада ненасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, в том числе остатков жирных кислот разрушенных фосфолипидных комплексов клеточных мембран.

Таблица № 1

Содержание продуктов пероксидации липидов в гептановой и изопропанольной фазах липидного экстракта сыворотки крови у больных хроническим пиелонефритом и на фоне влияния различных видов терапии

Показатель		Контроль	ХрПН	1 группа	2 группа	t-критерии Стьюдента
Гептановая фаза	$Г_{220}$, Ед.	0,349 ± 0,014	0,49 ± 0,01*	0,45 ± 0,023*	0,527 ± 0,023*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$Г_{232}$, Ед.	0,239 ± 0,011	0,443 ± 0,02*	0,394 ± 0,019*	0,446 ± 0,026*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$Г_{278}$, Ед.	0,037 ± 0,035	0,05 ± 0,003*	0,046 ± 0,003*	0,053 ± 0,003*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$Г_{420}$, Ед.	0,021 ± 0,002	0,045 ± 0,01*	0,037 ± 0,002*	0,049 ± 0,017*	$p_{1-2} \geq 0,05$
Изопропанольная фаза	$И_{220}$, Ед.	0,085 ± 0,014	0,267 ± 0,03*	0,244 ± 0,031*	0,276 ± 0,026*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$И_{232}$, Ед.	0,044 ± 0,01	0,131 ± 0,01*	0,118 ± 0,01*	0,157 ± 0,009*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$И_{278}$, Ед.	0,089 ± 0,007	0,14 ± 0,01*	0,134 ± 0,009*	0,159 ± 0,007*	$p_{1-2} \geq 0,05$
	$И_{420}$, Ед.	0,011 ± 0,001	0,018 ± 0,002*	0,019 ± 0,002*	0,017 ± 0,002*	$p_{1-2} \geq 0,05$

*Примечание: * – p < 0,05 в сравнении с контрольной группой, p_{1-2} – в сравнении с 1-й группой, значимость t-критерия Стьюдента для независимых выборок.*

На фоне этого концентрация ШО – продуктов нейтрализации токсичных веществ образующихся в реакциях пероксидации, у больных ХрПН в фазе активного воспаления практически в 2 раза выше параметров контрольной группы. Полученные нами

данные указывают на то, что дополнительное назначение лиофилизированного бактериального лизата E. coli. сопровождается, максимально выраженными положительными сдвигами в уровне биохимических маркеров высокой активности процессов липопероксидации и характеризуется более низким уровнем активности Г-S-Т через 4 недели наблюдения.

Анализ динамики показателей, характеризующих состояние иммунной системы показал, что на фоне комбинированного лечения у пациентов 1 и 2 группы отмечено значимое уменьшение абсолютного количества лейкоцитов, лимфоцитов.

При этом в группе с дополнительным использованием лиофилизированного бактериального лизата E. coli через 1 месяц от начала терапии, отмечено более высокое содержание относительного и абсолютного количества субпопуляции CD3+ ($p < 0,05$) и CD3+CD16+56+ ($p < 0,05$), а также абсолютного содержания CD3+CD4+ ($p < 0,05$), значения данного параметра у пациентов 1-й группы составили 849,1 ± 134,6 кл/мкл, тогда как во 2-й группе 937,4 ± 191,3 кл/мкл ($p < 0,05$). Одним из основных результатов включения иммуноактивного препарата в состав терапии ХрПН с позиций влияния на иммунный статус, можно считать значимо более высокий уровень ИРИ у пациентов 2-й группы ($p < 0,05$), значения которого составили 1,85 ± 0,3 у. е., против 1,66 ± 0,2 у. е. 1-й группы.

Наряду с этим, концентрация Ig A у пациентов 1-й группы с исходных 0,92 ± 0,42 г/л возросла до 1,1 ± 0,6 г/л ($p < 0,05$), тогда как у пациентов 2-й группы с 0,9 ± 0,4 г/л до 1,4 ± 0,8 г/л, что статистически значимо выше не только исходных параметров ($p < 0,05$), но и аналогичных параметров больных 1-й группы ($p_{1-2} < 0,05$). Полученные результаты согласуются с данными литературы, о том, что иммунопрофилактика инфекций урогенитального тракта данным препаратом, на примере цистита, является надежным высокоэффективным и безопасным методом предотвращения рецидивов [1], в том числе за счет активации неспецифического звена иммунитета.

Обсуждение. На настоящий момент существует огромное количество схем лечения ИМВП в основе которых лежит, борьба с инфекционным началом. Несмотря на критерии диагностики и лечения, изложенные в рекомендациях Российского общества урологов и Европейской ассоциации урологов, существующие представления о патогенезе инфекций мочевыводящих путей не являются исчерпывающими, что ставит проблему адекватной терапии в число наиболее актуальных аспектов изучения данного вида патологии. Между тем отмечено, что состояние иммунной системы тесно ассоциировано с частотой возникновения инфекционных заболеваний [13, 15], а мероприятия направленные на коррекцию активности иммунной системы приводят к снижению инфекционной заболеваемости [8, 11]. Проведенные ранее исследования показали, что метаболические изменения у больных ХрПН характеризуются структурно-функциональной нестабильностью цитомембран и снижением иммунологической резистентности организма [2, 14].

Полученные нами данные свидетельствуют о хорошей переносимости препарата, что характеризуется отсутствием различий в доле пациентов с наличием побочных эффектов от проводимого лечения. Однако, использование лизата E. coli у пациентов с осложненной ИМВП на фоне нефролитиаза сопровождается более ранней регрессией мочевого синдрома в сравнении со стандартным лечением.

Полученные результаты согласуются с данными литературы, о том, что иммунопрофилактика инфекций урогенитального тракта данным препаратом, на примере цистита, является надежным высокоэффективным и безопасным методом предотвращения рецидивов [6]. Также имеются данные по возможности ускорения клинического выздоровления, в том числе за счет влияния на сниженное количество отдельных субпопуляций лимфоцитов при назначении больным ХрПН пептидного иммуномодулятора γ-D-глутамил-L-триптофана [12].

Наряду с этим, через 4 недели от момента включения в состав комплексной терапии лизата E. coli отмечается значимое снижение доли пациентов с лейкоцитурией и бактериурией, что, скорее всего, объясняется стимуляцией собственных иммунных механизмов больных ХрПН и диктует необходимость применения данного препарата особенно при непрерывно-рецидивирующем течении заболевания.

С позиций влияния микробного воспаления на состояние цитомембран, более высокое содержание КД + СТ необходимо рассматривать в аспекте активации липопероксидации. На фоне этого, более высокий уровень кетодиенов и сопряженных триенов у пациентов 2-й группы через 4 недели наблюдения можно рассматривать как биохимический маркер модуляции иммунной системы на фоне использования лизата E. coli, так как они являются соединениями необходимыми для синтеза лейкотриенов и простагландинов, т. е. их образование является необходимым звеном в формировании защитных реакций. В этом аспекте рост концентрации ШО у больных 2 группы, может характеризовать не только степень разрушительного действия свободнорадикального окисления, но и регенеративные возможности организма, т. е. способность к выведению, удалению образовавшихся шлаков и токсинов и репаративным процессам. Улучшение показателей, отражающих клеточное и гуморальное звенья иммунного статуса при назначении в составе комплексной терапии ХрПН бактериального лизата E. coli согласуется с данными литературы [12] о том, что иммунопрофилактика инфекции урогенитального тракта данным препаратом, на примере цистита, является надежным высокоэффективным и безопасным методом предотвращения рецидивов, в том числе за счет активации неспецифического звена иммунитета.

Заключение. На фоне использования антибактериального препарата цефалоспоринового ряда III поколения (Цефиксим в суточной дозе 400 мг в течение 10-14 дней) удалось добиться нормализации клинических, лабораторных и иммунологических показателей, что говорит о хорошей эффективности лечения. Однако, дополнительное назначение бактериального лизата Escherichia coli в дозе 6 мг 1 раз в день в течение 4 недель сопровождается, максимально выраженными положительными сдвигами на уровне клинических, биохимических и иммунологических маркеров, отражающих активность микробно-воспалительного процесса в почках, что позволяет достигнуть более полноценной ремиссии ХрПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г. Интегративная урология: руководство для врачей. М.: Медформ, 2014. 429 с.
2. Ермишина В. И., Казеко Н. И., Бердичевский В. Б., Менделян Ш. С., Ильясов С. Ж. Клинико-биохимические и иммунологические показатели в диагностике и лечении хронического пиелонефрита на фоне интеркурентных заболеваний // Урология. 2014. № 5. С. 14-18.
3. Жмуров Д. В., Осколков С. А., Жмуров В. А., Ковальчук Д. Е. Эффективность прямого ингибитора ренина у больных с хронической болезнью почек и артериальной гипертензии // Нефрология и диализ. 2013. Т. 15, № 4. С. 325.
4. Земсков А. М., Земсков В. М., Золоедов В. И., Земскова В. А.. Неортодоксальная иммунология. М.: Триада. Х, 2013. 221 с.
5. Кульчавеня Е. В. Возможности иммунопрофилактики рецидивов инфекций урогенитального тракта // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5. С. 13.
6. Кульчавеня Е.В, Бреусов А. А. Отдаленные результаты иммунопрофилактики рецидивов инфекций урогенитального тракта // Вестник урологии. 2013. № 2. С. 3-9.
7. Лоран О. Б., Зайцев А. В., Годунов Б. Н.. Современные аспекты диагностики и лечения хронического цистита у женщин // Урология и нефрология. 1997. № 6. С. 7-14.
8. Мазитов Ш. Г., Петрова Ю. А., Медведева И. В. Возможности коррекции когнитивных нарушений у лиц старческого возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы при проведении медицинской реабилитации // Медицинская наука и образование Урала. 2013. № 4 (76). С. 116-120.
9. Новосёлов Н. В., Лыков А. В., Воронин Е. В., Гарагашев Г. Г. Состояние микробиомы человека и её роль в образовании мочевых камней // Научный форум. Сибирь. 2019. Т. 5, № 2. С. 3-4.
10. Осколков С. А., Жмуров В. А., Твердой В. Е., Аршакян Г. Г., Жмуров Д. В., Синяев Е. А.. Характеристика процессов липопероксидации и активности симпатоадреналовой системы у больных хроническим калькулезным пиелонефритом // Урология. 2014. № 3. С. 8-12.
11. Петров И. М. Эффективность неивазивных интервенционных программ у жителей крайнего севера с метаболическим синдромом: результаты 5-и летнего проспективного наблюдения // Уральский медицинский журнал. 2014. № 8 (122). С. 151-158.
12. Сереженков А.В, Горелов А.И, Симбирцев А.С, Петров А. В. Иммунотерапия пациентов с хроническим пиелонефритом в активной фазе воспаления. Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2012. № 1. С. 460-461.
13. Суриков В. Н., ГригорьеваЮ.В. Иммунотерапия в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2012. № 1. С. 77-80.
14. Твердой В. Е., Осколков С. А., Жмуров В. А., Петрова Ю. А., Оборотова Н. В. Сравнительная эффективность антибактериальных препаратов фторхинолонового и β-лактамного рядов в комплексной терапии больных хроническим пиелонефритом // Урология. 2012. № 4. С. 8-12.
15. Чеснокова Л. В., Петров И. М., Медведева И. В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2014. № 6. С. 18-24.
16. Brubaker L. The new world of the urinary microbiota in women // American journal of obstetrics and gynecology. 2015. V. 213 (5). P. 644-9.
17. Godaly G., Svanborg C. Urinary tract infections revisited // Kidney International. 2007. № 71. P. 721-723.
18. Kolesnik N. A. Kidneys and Diabetes: from understanding the problem to timely and adequate therapy // Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis. 2009. V. 3. P. 13-15.
19. Marien T. Treatment of the Infected Stone / T. Marien, N. L. Miller // Urol Clin North Am. 2015. V. 42 (4). P. 459-72.
20. Pallett A. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria // J Antimicrob Chemother. 2010. V. 5 (3). P. 25-33.
21. Spoorenberg V. Appropriate antibiotic use for patients with complicated urinary tract infections in 38 Dutch Hospital Departments: a retrospective study of variation and determinants / V. Spoorenberg, S. E. Geerlings, R. B. Geskus // BMC Infect Dis. 2015. V. 15 (1). P. 505.
22. Valenza G. Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Escherichia coli as Intestinal Colonizers in the German Community // Antimicrob Agents Chemother. 2014. V. 58 (2). P. 1228-1230.

Контактная информация

Пакетов Сергей Анатольевич, тел.: +7-950-497-83-90, e-mail: paketov1995@mail.ru.

Сведения об авторах

Осколков Сергей Анатольевич, д. м. н., профессор кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Владимир Александрович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Синяев Евгений Анатольевич, к. м. н., врач уролог БУ «Нижневартовская городская поликлиника», г. Нижневартовск.

Петрова Юлианна Алексеевна, к. м. н., доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Пакетов Сергей Анатольевич, аспирант кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Жмуров Денис Владимирович, к. м. н., доцент кафедры пропедевтической и факультетской терапии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Талышинская Л. Р.
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ГЕПАТИТОМ С

Цель. *Оценка влияния различных методов терапии на биохимические показатели у больных с вирусом гепатита С.*

Материалы и методы. *В ходе работы обследованы 58 больных гепатитом С в период обострения. 44 больным была применена противовирусная терапия, в которую включены препараты пегилированного интерферона + рибавирин, а 14 больным – софосбувир/ледипасвир. В обеих группах больных дополнительно была проведена заместительная ферментотерапия в целях улучшения функциональной активности печени, поджелудочной железы и желчных протоков. Исследованы такие биохимические показатели, как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гамма-глютамилтрансфераза, α-амилаза, холинэстераза, лактатдегидрогеназа, которые отражают функциональную активность печени. Кроме этого, у всех больных была определена вирусная нагрузка и генотип гепатита С.*

Результаты. *Выявлено, что у больных с гепатитом С, которые получали препараты софосбувир/ледипасвир, наблюдалось значительное понижение α-амилазы – на 38,9% (в 1,8 раза; p = 0,002) и повышение холинэстеразы в 2,1 раза (p = 0,001) по отношению с данными до лечения. В этой группе уровень связанного и свободного билирубина понизился в 6,0 раза (p = 0,001) и в 1,8 раза (на 43,1%; p = 0,003) по отношению к показателям до лечения. При этом содержание этих фракций все еще оставалось повышенным – на 43,4% (p < 0,001) и на 23,8% (p = 0,022) по сравнению с контрольной группой.*

Заключение. *Результаты исследования показали, что после лечения препаратом софосбувир/ледипасвир у больных ВГС вирусная нагрузка снизилась до нуля, что было доказано отсутствием вируса гепатита С при ПЦР-анализе.*

Ключевые слова: *гепатит С, противовирусная терапия, заместительная ферментотерапия, биохимические показатели.*

Актуальность. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, во всем мире 71 млн. человек инфицированы хроническим вирусом гепатита С (ВГС), из них 14 млн. живут в Европейском регионе [4, 10]. Во всем мире более 350 000 людей ежегодно умирает от различных осложнений ВГС. Гепатит С является одним из опасных вирусов, которые вызывают серьёзные повреждения печени. После заражения в большинстве случаев ВГС остается незамеченным в связи с отсутствием явных клинических симптомов. В 55-85% случаев гепатит С переходит в хроническую форму, которая в дальнейшим может привести к циррозу печени и, в конечном итоге, даже гепатоцеллюлярной карциноме. В связи с широкой распространённостью и возможным летальным исходом диагностика и лечение гепатита С являются актуальным вопросом здравоохранения. До недавнего времени лечение гепатита С требовало еженедельных противовирусных инъекций и пероральных препаратов (пэгинтерфероны, рибавирин, боцепревир), которые имели определенные побочные эффекты [3, 6, 9]. При этом пациенты ВГС в основном проходили курс терапии 24-48-недельных схем пегилированного интерферона (ПЭГ + ИНФ) и рибавирина (РБВ), которые имеют серьезные побочные эффекты [3, 9].

В настоящее время в лечении гепатита С достигнуты большие успехи. Рибавирин является одним из самых эффективных препаратов, которые врачи назначают при гепатитных инфекциях. Это противовирусный препарат общего назначения, который не специфичен для конкретного генотипа гепатита. Врачи обычно назначают его вместе с другими комбинациями лекарств для лечения различных типов хронических инфекций гепатита С. Но после применения этого препарата могут наблюдаться такие побочные эффекты, как тошнота и рвота, бессонница, потеря концентрации внимания или потеря памяти [3]. Комбинация ледипасвира и софосбувира является одним из новейших методов лечения и является первой ежедневной таблеткой с однократной дозой для генотипа 1 и 2 гепатита С [1, 6, 8]. Поэтому актуальным оказывается вопрос о прогнозе эффективности терапии в зависимости от особенностей биохимического ответа.

Цель. Оценка влияния различных методов терапии на биохимические показатели у больных с вирусом гепатита С.

Материалы и методы. Для проведения исследования была взята кровь у 58 больных с подтверждённым диагнозом инфицирования ВГС. Контрольную группу составили 16 практически здоровых людей. У всех пациентов были повышены показатели активности аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и наблюдалась выраженная клиническая симптоматика. Больные ВГС были подразделены на две группы: больные, которым было проведено комбинированное лечение ПЭГ + ИНФ (44 пациента)

Talishinskaya L. R.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS TREATMENT METHODS IN PATIENTS WITH HEPATITIS C

Aim. *Assessing the effect of various therapies on biochemical parameters in patients with hepatitis C virus.*
Materials and methods. *During the work, 58 patients with hepatitis C were examined during the exacerbation period. Antiviral therapy was used in 44 patients, which included pegylated interferon + ribavirin preparations, and 14 patients received sofosbuvir / ledipasvir. In both groups of patients, enzyme replacement therapy was additionally carried out in order to improve the functional activity of the liver, pancreas and bile ducts. Biochemical parameters such as alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, α-amylase, cholinesterase, lactate dehydrogenase, which reflect the functional activity of the liver, were studied. In addition, the viral load and hepatitis C genotype were determined in all patients.*
Results. *It was revealed that in patients with hepatitis C who received sofosbuvir / ledipasvir preparations, a significant decrease in α-amylase was observed – by 38.9% (1.8 times; p = 0.002) and 2.1 times – fold increase in cholinesterase (p = 0.001) in relation to the data before treatment. In this group, the level of bound and free bilirubin decreased 6.0 times (p = 0.001) and 1.8 times (by 43.1%; p = 0.003) relative to the indicators before treatment. Moreover, the content of these fractions still remained elevated – by 43.4% (p < 0.001) and 23.8% (p = 0.022) compared with the control group.*
Conclusion. *The results of the study showed that after treatment with sofosbuvir / ledipasvir in patients with HCV, the viral load decreased to zero, which was proved by the absence of hepatitis C virus in PCR analysis.*
Keywords: *hepatitis C, antiviral therapy, enzyme replacement therapy, biochemical parameters.*

и больные, которым было проведено комбинированное лечение софосбувир/ледипасвир (14 пациента). Всем пациентам, кроме противовирусного лечения, назначена дополнительная заместительная ферментотерапия, в которую включены препараты «Креон», «Эссенсиале Форте Н», «Гепабест», «Гептрал».

Активность ферментов гепатопанкреатобилиарной системы (АлАТ, АсАТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глютамилтрансфераза (ГГТ), α-амилаза, холинэстераза (ХЭ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ)) определяли спектрофотометрическим методом с помощью реактивов фирмы «Human».

Билирубин определяли с помощью колориметрического диазометода, принцип которого базируется на взаимодействии билирубина с диазотированнной сульфаниловой кислотой с образованием азопигментов. Генотип и вирусную нагрузку определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). У всех пациентов в основном генотип 1а и 1б. В первой группе больных с ВГС вирусную нагрузку определили Lg5,86, во второй группе – Lg6,156.

В первой группе для лечения применяли ПЭГ + ИНФ + рибавирин. ПЭГ + ИНФ вводили подкожно по 2 мл в каждый прием по 3 миллиона U/ml, а рибавирин («Hoffman-Roche») по 15 мг/кг пероральным путем один раз в день. Для лечения второй группы было назначено 90 мг ледипасвира и 400 мг софосбувира один раз в день. Длительность лечения составила 84 дня. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку их данных с сохранением конфиденциальности персональных сведений.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерных программ «Microsoft Excel XP». Результаты выражали в виде среднего арифметического (M), его стандартного отклонения (m). Для сравнения групп по количественным переменным применяли параметрический критерий Манна-Уитни-Уилкоксон и W-критерий Уилкоксона (для сравнения до и после лечения). Различия считали статистически значимыми при p < 0,05. Для статистического анализа данных использовали программу SPSS-20 (США, MS OFFICC-2013).

Результаты и обсуждение. Известно, что определение биохимических показателей, характеризирующих функциональное состояние печени, поджелудочной железы и желчных протоков имеет большое клинико-диагностическое значение [5]. В ходе проведенного исследования у пациентов первой группы до лечения наблюдалось повышение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТи ЛДГ в 4 раза (p < 0,001); в 4,6 раза (p < 0,001); в 2,1 раза (p < 0,001); 3,4 раза (p < 0,001) и в 3,1 раза (p < 0,001) соответственно по сравнению с контролем. Во второй группе больных также наблюдалось достоверное увеличение этих ферментов. Так, активность АлАТ увеличилась в 4,0 раза (p < 0,001), АсАТ – в 4,5 раза (p < 0,001), ЩФ – в 2,2 раза (p < 0,001); ГГТ в 3,5 раза (p < 0,001) а ЛДГ в 3,3 раза (p < 0,001) по сравнению с данными контрольной группы. Повышение АлАТ и АсАТ указывает на разрушение клеток печени, потому что эти трансаминазы в основном присутствуют в клетках печени и при разрушении этих клеток высвобождаются в кровоток [11].

Как видно из результатов исследования, в обеих группах больных ВГС наблюдается повышение активности АсАТ по отношению к АлАТ. Это указывает на то, что для оценки гистологической тяжести заболевания анализ уровня АсАТ более полезен, чем АлАТ, возможно, потому что этот митохондриальный фермент присутствует в печени в более высоких количествах

по сравнению с цитозольным АлАТ и при серьезном повреждении клеток печени выделяется в большем количестве. Увеличение активности ЩФ наряду с аминотрансферазами указывает на то, что патологический процесс сопровождается холестазом. ГГТ и ЛДГ также являются ферментами печени и увеличение их активности в крови может быть признаком цитолиза гепатоцитов [7, 11] (табл. 1).

Таблица 1

Изменение некоторых биохимических показателей больных ВГС после лечения ПЭГ + ИНФ (M ± m) (min-max)

Показатели	Больные ВГС (n = 14)		Контроль (n = 16)
	до лечения	после лечения	
Вирусная нагрузка (Lg ПЦР)	6,15600 ± 0,13532 (3,48-8,14)	3,23100 ± 0,10641 (1,56-5,34)	0
АлАТ, U/l	111,8 ± 6,8 (52-199) p < 0,001	67,3 ± 3,3 (34-106) p < 0,001 p_1 = 0,001	27,7 ± 1,6 (19-37)
АсАТ, U/l	146,3 ± 5,3 (49-197) p < 0,001	89,2 ± 4,7 (43-154) p < 0,001 p_1 = 0,001	31,5 ± 1,9 (23-45)
ГГТ, U/l	95,5 ± 4,5 (48-152) p < 0,001	69,1 ± 3,3 (34-105) p < 0,001 p_1 = 0,001	28,3 ± 2,5 (15-46)
ЩФ, U/l	414,4 ± 18,9 (217-621) p < 0,001	337,0 ± 17,9 (124-562) p < 0,001 p_1 = 0,006	198,1 ± 11,2 (82-241)
α-амилаза, U/l	133,8 ± 3,9 (87-188) p < 0,001	116,3 ± 5,2 (49-166) p < 0,001 p_1 = 0,002	64,7 ± 5,7 (26-90)
ХЭ, U/l	3 320,2 ± 144,2 (1600-5200) p < 0,001	3498,6 ± 112,3 (2440-4800) p < 0,001 p_1 = 0,001	7326,9 ± 806,8 (4650-14440)
ЛДГ, U/l	308,4 ± 15,5 (159-526) p < 0,001	278,8 ± 11,3 (160-415) p < 0,001 p_1 = 0,004	98,2 ± 6,6 (62-154)

Примечание: p – по сравнению с контролем; p_1 – по сравнению с результатами до лечения.

В обеих группах наблюдалось увеличение активности α-амилазы: в первой группе больных в 2,1 раза (p < 0,001), во второй группе – в 2,0 раза (p < 0,001) по отношению с контролем, что указывает на серьезное нарушение функциональной активности поджелудочной железы (табл. 2).

Анализ уровня ХЭ, синтезируемого печенью, помогает оценить уровень синтетической активности органа. Как видно из полученных результатов, активность ХЭ у больных гепатитом С значительно уменьшается (в 2,2 раза; p < 0,001) по сравнению со здоровыми людьми. Снижение сывороточной активности ХЭ имеет диагностическое значение и рассматривается как результат угнетения синтеза белков в печени. Длительное снижение активности ХЭ в сочетании с повышением активности АлАТ и ГГТ свидетельствует о хронизации процесса и указывает на неблагоприятный прогноз [5, 7, 11].

Таблица 2

Изменение некоторых биохимических показателей больных ВГС после лечения софосбувир/ледипасвир (M ± m) (min-max)

Показатели	Больные ВГС (n = 14)		Контроль (n = 16)
	до лечения	после лечения	
Вирусная нагрузка (Lg ПЦР)	5,8600 ± 0,18734 (4,16-7,00)	0	0
АлАТ, U/l	110,9 ± 10,8 (59-189) p < 0,001	30,8 ± 3,0 (18-55) p < 0,001 p_1 < 0,001	27,7 ± 1,6 (19-37)
АсАТ, U/l	140,6 ± 12,1 (45-190) p < 0,001	35,8 ± 3,4 (17-56) p < 0,001 p_1 < 0,001	31,5 ± 1,9 (23-45)
ГГТ, U/l	97,5 ± 9,2 (50-165) p < 0,001	30,7 ± 2,1 (16-46) p < 0,001 p_1 = 0,001	28,3 ± 2,5 (15-46)
ЩФ, U/l	429,5 ± 35,6 (219-640) p < 0,001	256,0 ± 21,2 (142-385) p < 0,001 p_1 = 0,006	198,1 ± 11,2 (82-241)
α-амилаза, U/l	130,5 ± 9,4 (80-195) p < 0,001	79,6 ± 4,9 (55-105) p < 0,001 p_1 = 0,011	64,7 ± 5,7 (26-90)
ХЭ, U/l	3160,9 ± 342,3 (1500-5150) p < 0,001	6709,7 ± 682,8 (3000-9916) p < 0,001 p_1 < 0,001	7326,9 ± 806,8 (4650-14440)
ЛДГ, U/l	326,5 ± 31,6 (161-548) p < 0,001	168,0 ± 16,5 (85-250) p < 0,001 p_1 = 0,002	98,2 ± 6,6 (62-154)

Примечание: p – по сравнению с контролем; p_1 – по сравнению с результатами до лечения.

У больных с ВГС уровень билирубина статистически значимо увеличивается. У этих больных гипербилирубинемия развивается за счет повышения обеих фракций, преимущественно за счет фракции связанного билирубина. Так, в первой группе наблюдалось повышение уровня связанного и свободного билирубина в 9,3 раза (p < 0,001) и в 2,5 раза (p < 0,001); во второй группе – в 8,6 раза (p < 0,001) и 2,2 раза (p < 0,001) по сравнению с показателями группы контроля. Количества свободного билирубина возрастает в связи с функциональной недостаточностью гепатоцитов и снижением их количества, связанного – за счет увеличения проницаемости мембран клеток печени, а также из-за нарушения секреции с желчью [2].

После проведенной терапии у пациентов обеих групп были определены биохимические показатели гепатопанкреатобилиарной системы. Величины биохимических показателей после терапии были сопоставлены с показателями до лечения и результаты

представлены на рисунке 1. В группе пациентов, получавших ПЭГ + ИНФ (первая группа), были обнаружены статистически значимые снижения активности ферментов гепатопанкреатобилиарной системы к окончанию лечения по сравнению с показателями до лечения. Так, в этой группе уровень АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ и ЛДГ снизился до: 39,7% (в 1,7 раза; p = 0,001); 39,0% (в 1,6 раза; p = 0,001); 18,7% (p = 0,006); 27,6% (p = 0,001) и 9,6% (p = 0,002) соответственно по отношению к результатам до лечения. А также в этой группе к окончанию терапии наблюдалось уменьшение активности α-амилазы до 13,1% (p = 0,011). Как видно из результатов, после ПЭГ + ИНФ терапии не было выявлено значительных изменений в активности ХЭ. Однако после лечения ПЭГ + ИНФ лечения уровень связанного и свободного билирубина снизился на 38,5% (p < 0,001) и 20,2% (p = 0,001) по сравнению результатами до лечения (рис. 1).

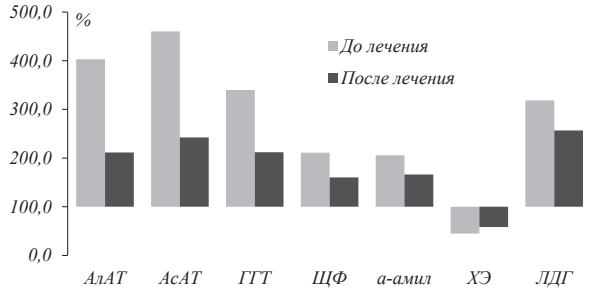


Рис. 1. Биохимические показатели больных ВГС после лечения ПЭГ + ИНФ

После лечение ПЭГ + ИНФ вирусная нагрузка была снижена до Lg3,231. Должны отметить, что комбинированное лечение софосбувир/ледипасвир подтверждает высокую эффективность терапии. Эффективность лечения этого препарата определяется снижением вирусной нагрузки до нуля. После лечения софосбувир/ледипасвир во второй группе больных наблюдалось значительное уменьшение ферментов. Согласно полученным данным, в этой группе больных после терапии активность АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ и ЛДГ понизилась в 3,6 раза (p = 0,001); в 3,9 раза (p = 0,001); в 1,7 раза (на 40,4%; p = 0,006); в 3,2 раза (p < 0,001) и в 1,9 раза (на 48,5%; p < 0,004) соответственно по сравнению результатами до лечения.

По сравнению с данными после лечения ПЭГ + ИНФ, у больных, которые получали препараты софосбувир/ледипасвир, наблюдалось значительное понижение α-амилазы – на 38,9% (в 1,8 раза; p = 0,002) и повышение ХЭ в 2,1 раза (p = 0,001) по отношению с данными до лечения. После лечения содержание билирубиновых фракций стало приближаться к нормальным показателям к окончанию терапии. Как видно, в этой группе уровень связанного и свободного билирубина понизился в 6,0 раза (p = 0,001) и в 1,8 раза (на 43,1%; p = 0,003) по отношению к показателям до лечения. При этом содержание этих фракций все еще оставалось повышенным – на 43,4% (p < 0,001) и на 23,8% (p = 0,022) по сравнению с контрольной группой (рис. 2).

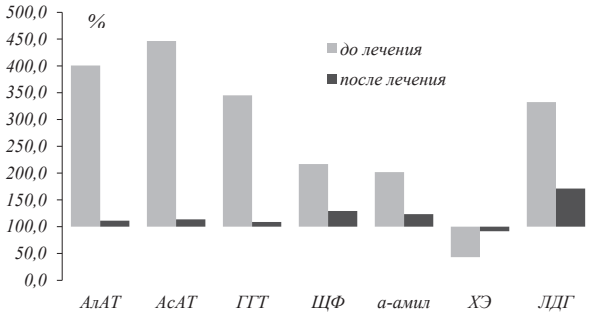


Рис. 2. Биохимические показатели больных ВГС после лечения софосбувир/ледипасвир

Таким образом, у больных с гепатитом С со значительным поражением печени, поджелудочной железы и желчных путей проведенная противовирусная комбинированная терапия с софосбувир/ледипасвир оказывает наибольший эффект по сравнению ПЭГ + ИНФ-терапией. Полученные данные полностью совпадают с литературными данными [6-9, 11]. После ПЭГ + ИНФ-терапии активность изученных ферментов не снижалась до значений нормы. Однако после лечения софосбувир/ледипасвир наблюдалась нормализация функциональной активности печени, поджелудочной железы и желчных путей. Активность ферментов гепатопанкреатобилиарной системы значительно снизилась к окончанию лечения.

Заключение. Результаты исследования показали, что после лечения препаратом софосбувир/ледипасвир у больных ВГС вирусная нагрузка снизилась до нуля, что было доказано отсутствием вируса гепатита С при ПЦР-анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимирова В. Б., Александровна А. С., Александрова Н. А. и др. Клинико-иммунологическая характеристика пациентов с хроническим гепатитом С во время противовирусной терапии в безинтерфероновом режиме // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, № 5. С. 760-765.
2. Колб В. Г., Камышников В. С. Справочник по клинической химии, изд. 2-е, перераб. и доп. Беларусь: Минск, 1982. 366 с.
3. Орлова С. Н., Машин С. А., Копышева Е. Н., Басханова М. В. Противовирусная терапия у больных хроническим гепатитом С и предикторы её эффективности // Вестник Ивановской медицинской академии. 2017. Т. 22, № 1. С. 5-12.
4. Global hepatitis report. 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/ (accessed 26 October 2017).
5. Engelmann G., Patel V., Preedy V. Biomarkers in Focus: Alanine Aminotransferase. In: (eds) Biomarkers in Liver Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications. Springer, Dordrecht. 2017. P. 267-280.
6. Lawitz E., Mangia A., Wyles D., Rodriguez-Torres M., Hassanein T., Gordon S. C. et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 1878-1887.

7. Mohd Azam Hyder, Marghoob Hasan, Abdelmarouf Hassan Mohieldein. Comparative Levels of ALT, AST, ALP and GGT in Liver associated Diseases // European Journal of Experimental Biology. 2013. Vol. 3, N 2. P. 280-284.
8. Quintero J., Juampérez J., Julio E., Cabello V., Mercadal-Hally M., Soler-Palacín P., Segarra O., Rodrigo C. Combinación de ledipasvir/sofosbuvir como tratamiento de la infección crónica por hepatitis C // Anales de pediatria. 2019. Vol. 90, N 3. P. 139-194.
9. Sokal E. M., Bourgois A., Stéphenne X., Silveira T., Porta G., Gardovska D. et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents // J. Hepatol. 2010. Vol. 52. P. 827-831.
10. The Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2017. Vol. 2, N 3. P. 161-176.
11. Valva P., Rios, D. A., De Matteo E., Preciado M. V. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. P. 1367-1381.

Контактная информация
Талышинская Ляман Рамиз кызы,
e-mail: dokleman@gmail.com.

Сведения об авторе

Талышинская Ляман Рамиз Кызы, врач-лаборант клинико-биохимической лаборатории Азербайджанского медицинского университета, г. Баку, Азербайджан.

Фомина И. В., Чабанова Н. Б., Василькова Т. Н., Чечулин Е. С., Василькова Г. А.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ОЖИРЕНИЕ КАК ФАКТОР РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

Цель. *Проанализировать частоту осложнений кесарева сечения в виде спаечного процесса брюшной полости, связанного с предшествующим оперативным родоразрешением, и гнойных осложнений послеоперационного шва у женщин с ожирением.*

Материалы и методы. *Проведено сплошное когортное ретроспективное исследование. Проанализированы 1780 историй родов женщин, родоразрешившихся путем операции кесарева сечения в ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень в течение 2018 года. Критерии включения в основную группу: наличие ожирения I-III степени, родоразрешение путем операции кесарева сечения. Критерии включения в группу контроля: нормальная масса тела, родоразрешение путем операции кесарева сечения. Первичной конечной точкой исследования явился анализ ближайших и отдаленных осложнений после кесарева сечения в виде гнойных осложнений со стороны шва на передней брюшной стенке и спаечного процесса, связанного с операцией кесарева сечения. Математическая обработка полученных результатов выполнена с использованием описательных методов статистики, выборка проверена на нормальность распределения с оценкой критерия Колмогорова, рассчитаны M ± SD. О достоверности отличий между группами судили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при $p \leq 0,05$. Взаимосвязь изучаемых параметров оценивали с помощью корреляционного анализа и критерия Спирмена.*

Результаты. *Установлено, что при ожирении увеличивалась продолжительность операции, объем кровопотери, время извлечения плода. Отмечена низкая частота развития гнойных осложнений со стороны шва на передней брюшной стенке как в группе контроля, так и в группе сравнения. В то же время, наличие ожирения сопряжено с формированием спаечного процесса в брюшной полости после кесарева сечения, что диагностируется при последующей операции кесарева сечения.*

Заключение. *У женщин с ожирением, по сравнению с группой контроля отмечены достоверные отличия в особенностях операции кесарева сечения, а также выявлена связь с наличием ожирения как фактора риска развития спаечного процесса в брюшной полости после кесарева сечения. Низкая частота развития гнойных осложнений после кесарева сечения не позволяет достоверно говорить о повышении риска инфекционных осложнений после кесарева сечения.*

Ключевые слова: *ожирение, кесарево сечение, спаечный процесс, гнойные осложнения.*

Актуальность. Весь мир за последние десятилетия столкнулся с проблемой увеличением числа людей с ожирением, распространенность которого приобрела характер пандемии [4, 10]. Ожирение чаще встречается среди женщин, в том числе и беременных, что неизбежно приводит к формированию осложнений беременности, родов, послеродового периода, а также отдаленных последствий для матери и ее ребёнка [5].

Наличие у женщины ожирения ассоциируется с увеличением частоты абдоминального родоразрешения [8] и связанных с ним осложнений, включая спаечный процесс в брюшной полости.

Масштабы и последствия ожирения и связанных с ним нарушений фертильности [5], возможностей вынашивания беременности, развития осложнений, а главное состояние здоровья женщины в последующем после завершения гестации периоде жизни оценить экономически достаточно сложно. Однако очевиден рост расходов как для государства, так и для семьи, в виде госпитализаций, увеличения стоимости родоразрешения при выполнении кесарева сечения и возможного использования высокотехнологичной помощи и продолжительности пребывания в стационаре матери и её ребенка.

В литературных источниках одним из главных преморбидных факторов в развитии адгезивного пельвиоперитонита (АП) выделяют ожирение [2]. Ожирение предрасполагает к развитию адгезии посредством изменения коагуляционно-фибринолитического профиля. Чрезмерное накопление липидов в клетках вызывает эндоплазматический и митохондриальный стресс, проявляющийся в нехватке эндоплазматического протеина, формирования жировых капель, повышения уровня лактата, разобщение окислительных процессов в митохондриях [6]. В результате это способствует продукции реактивных форм кислорода и свободных радикалов, что является одним из патофизиологических механизмов развития спаечного процесса в брюшной полости. Известно, что жировая ткань, особенно висцеральная, способна интенсивно экспрессировать гены, кодирующие синтез биологически активных веществ, таких как цитокины, ростовые факторы и компоненты комплемента, оказывающие системное действие, проводя к формированию син-

Fomina I. V., Chabanova N. B., Vasilkova T. N., Chechulin E. S., Vasilkova G. A.

OBESITY AS A RISK FACTOR OF ABDOMINAL DELIVERY COMPLICATIONS

Aim. *Analyze the frequency of caesarean section complications in the form of an adhesive process of the abdominal cavity associated with previous surgical delivery and purulent complications of the postoperative suture in obese women.*

Materials and methods. *Materials and methods. A continuous cohort retrospective study was conducted. We analyzed 1780 histories of childbirths of women delivered by cesarean section in the Tyumen State Budgetary Healthcare Institution «Perinatal Center» in Tyumen during 2018. Criteria for inclusion in the main group: the presence of obesity of the I-III degree, delivery by cesarean section. Criteria for inclusion in the control group: normal body weight, delivery by cesarean section. The primary endpoint of the study was the analysis of immediate and distant complications after cesarean section in the form of purulent complications from the suture on the anterior abdominal wall and adhesions associated with cesarean section operation. Descriptive statistical methods were used, the sample was checked for normality of the distribution with the Kolmogorov criterion estimate, and M ± SD were calculated. The significance of differences between the groups was judged using the nonparametric Mann – Whitney test. The differences were considered significant at $p \leq 0.05$. The relationship of the studied parameters was evaluated using the correlation analysis and Spearman's criterion.*

Results. *Conclusion In obese women, compared with the control group, significant differences in the features of cesarean section were noted, and a relationship with the presence of obesity as a risk factor for the development of adhesions in the abdominal cavity after cesarean section was revealed. The low incidence of purulent complications after cesarean section does not allow to reliably talk about the increased risk of infectious complications after cesarean section.*

Conclusion. *It was found that with obesity, the duration of the operation, the amount of blood loss, and the time of fetal extraction increased. A low incidence of purulent complications from the suture on the anterior abdominal wall was noted both in the control group and in the comparison group. At the same time, the presence of obesity is associated with the formation of an adhesion process in the abdominal cavity after cesarean section, which is diagnosed during subsequent cesarean section surgery.*

Keywords: *obesity, cesarean section, adhesions, purulent complications.*

дрома системного воспалительного ответа (ССВО) [11]. Установлено, что гормоны и цитокины, продуцируемые адипоцитами, действуют как системные медиаторы воспаления и, по мнению современных исследователей, ожирение провоцирует слабый хронический воспалительный ответ, который был назван «мета-воспалением» [9], что может явиться еще одним патогенетическим механизмом формирования аномального сопоставления тканей. В настоящее время все больше данных свидетельствуют о том, что при выраженной воспалительной реакции со стороны материнского организма возникают предпосылки для развития осложнений беременности и послеродового периода [1, 7].

Цель. Проанализировать частоту осложнений кесарева сечения в виде спаечного процесса брюшной полости, связанного с предшествующим оперативным родоразрешением, и гнойных осложнений послеоперационного шва у женщин с ожирением.

Материалы и методы. Дизайн исследования предполагал проведение сплошного когортного ретроспективного исследования. Проанализированы 1780 историй родов родоразрешившихся путем операции кесарева сечения в течение 2018 года. Первичной конечной точкой исследования является анализ ближайших и отдаленных осложнений после кесарева сечения в виде гнойных осложнений со стороны шва на передней брюшной стенке и спаечного процесса, связанного с операцией кесарева сечения. Все женщины были разделены на 2 группы – основную и контрольную. Критерии включения в основную группу: родоразрешение путем операции кесарево сечение, наличие ожирения I-III степени. Диагноз ожирение устанавливали на основании индекса массы тела, рассчитываемого делением веса в килограммах на рост в метрах квадратных в I триместре беременности. Распределение женщин основной группы по подгруппам выполняли в зависимости от ИМТ в соответствии со степенями ожирения: I степень – ИМТ 30-34,99 кг/м^2, II степень – ИМТ 35-39,99 кг/м^2, III степень – ИМТ ≥ 40 кг/м^2. Критерии исключения – вид родоразрешения через естественные родовые пути. Критерии включения в группу контроля: нормальная масса тела (ИМТ 18-24,99 кг/м^2), роды путем операции кесарева сечения, критерии исключения – наличие избыточной массы тела и ожирения. Исследование проводилось на базе ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» г. Тюмень (ПЦ). Проанализирована частота гнойных осложнений кожной раны у женщин с ожирением, а также частота спаечного процесса, выявленного во время повторного кесарева сечения. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Statistica 13.0 и Microsoft Exel. Использованы описательные методы статистики, выборка проверена на нормальность распределения в соответствии с критерием Колмогорова, рассчитаны M ± SD, о до-

стоверности отличий судили с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Достоверными считали отличия при $p < 0,05$. Взаимосвязь изучаемых параметров оценивали методом ранговой корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение. Всем обследуемым женщинам оказана медицинская помощь в соответствии действующим Приказом МЗ и клиническими протоколами.

Наличие ожирения предполагает особенности в ходе операции как в виде лапаротомического доступа, так и связанные с методом ушивания кожного шва. Так, если область операционного доступа имела выраженный слой подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) или находилась в области выраженной складки ПЖК, рана ушивалась отдельными узловыми швами, в том числе и на коже. В таком случае рана велась только закрытым способом с наложением асептической повязки. При невыраженном слое ПЖК возможно наложение внутрикожного шва, а при отсутствии повышенной кровоточивости тканей возможно ведение в послеоперационном периоде с помощью клеевого покрытия (типа Дезитол B04). Всем женщинам с ожирением в послеоперационном периоде назначалось физиолечение в виде инфракрасного лазера аппаратом типа «Матрикс» вплоть до выписки из стационара. Лазерная терапия оказывает антибактериальное, регенерирующее и противовоспалительное действие [3]. Проанализированы особенности наложения кожных швов (отдельных и внутрикожных) и способов их ведения (традиционных закрытых асептическими повязками и альтернативными – клеевыми повязками) в исследуемых группах.

Распространенность ожирения среди женщин, родоразрешенных кесаревым сечением, составила 22,3% (n = 397). Распределение родильниц по степеням ожирения выглядит следующим образом: ожирение I степени – n = 186 (46,9%), II степени – n = 121 (30,5%), III степени – n = 89 (22,5%). Контрольную группу составили 690 пациенток.

В результате проведенного анализа установлено, что как в основной, так и в контрольной группах в подавляющем большинстве случаев использовался доступ по Пфанненштилю – 86,4% и 90,2% соответственно ($p>0,05$). Нижнесрединный доступ выполняется только в случае наличия предшествовавшего кесареву сечению оперативного вмешательства этим путем. Так, нижнесрединная лапаротомия применялась у 54 (13,6%) женщин групп сравнения, и у 28 (9,8%) в группе контроля, различия между группами статистически не значимы. Основным методом ушивания кожи в контрольной группе явился внутрикожный шов, отдельные швы на кожу накладывались в исключительных и единичных случаях в виде имеющейся в анамнезе лигатурной болезни у 10 (1,5%) женщин. Вместе с тем, у пациенток с ожирением в основном использовался внурикожный шов, и лишь 11 (2,7%) женщинам с ожирением III степени кожа была ушита отдельными узловыми швами. Анализ способов ведения внутрикожного шва в случае доступа по Пфанненштилю продемонстрировал, что у пациенток с ожирением достоверно чаще использовался закрытый способ ведения шва, в отличие от женщин контрольной группы. Так, клеевое покрытие использовали у 91 (23%) женщины с ожирением, в то время как в контроле – у 534 (78%). Причем, чем выше степень ожирения, тем достоверно реже ($p = 0,034$) использовалось клеевое покрытие. При III степени ожирения клеевое покрытие применялось достоверно реже (2,9%, n = 3), чем в группе с I и II степенью ожирения (56,8%, n = 38) и (40,3%, n = 27) соответственно ($p = 0,01$). Закрытый способ ведения послеоперационной раны использовался в случае доступа по Пфанненштилю у 105 (56,4%) женщин с ожирением I степени, у 65 (53,7%) женщин с ожирением II степени и у 57 (64%) пациенток с ожирением III степени, различия между группами статистически не значимы.

Частота гнойных осложнений шва передней брюшной стенки достоверно не различалась и составила 0,98% в группе с ожирением и 0,25% в контрольной группе, $p>0,05$. В двух случаях (0,5%) среди всех пациенток с ожирением наблюдалось частичное расхождение внутрикожного шва. В одном случае применялось покрытие Дезитол, в другом – пластырь Cosmopor. Мы не наблюдали случаев гнойно-септических осложнений у пациенток с ожирением и применением лапаротомии данного вида при наложении на кожу передней брюшной стенки отдельных узловых швов.

Количественные показатели операции кесарева сечения в исследуемых группах представлены в таблице 1.

Таблица 1

Количественные характеристики операции кесарева сечения

Показатель	Группа контроля (n = 690)	Основная группа		
		ожирение I степени (n = 186)	ожирение II степени (n = 121)	ожирение III степени (n = 89)
Продолжительность операции, мин (M ± SD)	28 ± 7	35 ± 8	42 ± 7*	58 ± 12*
Объем кровопотери, мл (M ± SD)	635 ± 50	710 ± 85	730 ± 96	840 ± 80*#
Время извлечения плода, мин (M ± SD)	3 ± 1,3	5 ± 1,4	7 ± 1,8*	9 ± 1,8*#

*Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля, # – $p < 0,05$ по сравнению с группой 1.*

Установлены достоверные различия продолжительности операции, объема кровопотери и времени, необходимого для извлечения плода среди женщин выделенных групп. Из представленных в таблице 1 данных видно, что средняя продолжительность операции увеличивалась прямо пропорционально степени ожирения и составила 42 ± 7 минуты в группе женщин с ожирением II степени и 58 ± 12 минут

при ожирении III степени, что достоверно выше чем у женщин из группы контроля и с ожирением I степени ($p < 0,05$).

Увеличение продолжительности операции сопровождалось ростом объема интраоперационной кровопотери, достигающей максимальных значений у пациенток с с ожирением III степени. Достоверные различия установлены между контрольной 635 ± 50 мл и третьей подгруппой 840 ± 80 мл при $p = 0,02$, а также первой 710 ± 85 мл и третьей подгруппами 840 ± 80 мл $p = 0,04$.

Среднее время от начала операции до извлечения плода увеличивалось пропорционально степени ожирения и составило 5 ± 1,4 минут при I степени, 7 ± 1,8 минут при II степени и 9 ± 1,8 минут при III степени ожирения.

Указанные особенности помимо ожирения, как фактора, увеличивающего все эти критерии, взаимосвязаны и с техническими сложностями, в частности с наличием спаечного процесса после предыдущего кесарева сечения. Учитывая данный факт проанализирован акушерский анамнез оперируемых женщин. Установлено, что между группой контроля 70 (10,1%) и подгруппами женщин с ожирением достоверно не различалось количество впервые и повторно оперируемых женщин ($p > 0,05$), то есть группы были однородны по акушерскому анамнезу. Так, число повторно оперируемых женщин к группе контроля составило 620 (89,9%), а в подгруппах с ожирением 349 (88%). Также статистически незначимыми ($p > 0,05$) были отличия между подгруппами сравнения и группой контроля по количеству имеющихся в анамнезе кесаревых сечений. Среди повторно оперируемых одно кесарево сечение имели 372 (60%) пациенток контрольной группы и 204 (58,5%) женщин группы сравнения, два кесаревых сечения – 192 (30,9%) и 113 (32,4%), три и более операции – 56 (9,03%) и 32 (9,2%) по группам соответственно. Частота АП среди повторнородящих в группах с ожирением составила 195 (55,9%) женщин, что достоверно чаще, чем в группе контроля – 66 (10,6%) при ($p < 0,01$). Вместе с тем, структура встречаемости различных видов аномального сопоставления тканей была также однородна ($p > 0,05$). Так, были выявлены наиболее частые локализации спаечного процесса: большой сальник припаян к передней брюшной стенке в 71 (39%) и 147 (42%) случаев, высоко припаянный к передней стенке матки мочевой пузырь обнаружен в 77 (42,3%) и 157 (44,9%) случаях в группе контроля и основной соответственно, $p>0,05$. Реже встречались спайки между петлями кишечника и маткой и/или передней брюшной стенкой – у 10 (5,5%) и 21 (6%) женщин в контрольной и основной группах. У женщин группы ожирения сочетания данных видов аномально сопоставленных тканей встречались достоверно чаще, в чем контрольной группе: в 97 (53,3%) и 136 (74,7%) случаях соответственно ($p>0,05$).

Заключение. На основании проведенного ретроспективного анализа историй родов женщин, родоразрешившихся путем операции кесарева сечения, установлено, что ожирение выявлено у 22,3%. Полученные данные о более высокой частоте спаечного процесса в брюшной полости у женщин с ожирением подтверждают имеющиеся литературные данные о роли ожирения в генезе спаечной болезни. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что напрямую ли, путем сложностей доступа из-за выраженности ПЖК или опосредованно из-за спаечного процесса, ожирение является фактором, способствующим увеличению продолжительности операции, объема кровопотери и времени извлечения плода. Проанализированные способы ведения послеоперационного шва, а также вида ушивания разреза на коже, зависящие от предпочтений конкретного хирурга, выполняющего кесарево сечение (клинический протокол допускает различные варианты ушивания и ведения раны) очевидно были верными и оправданными, поскольку не приводили к увеличению частоты гнойных осложнений в области послеоперационной раны.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведзижева Э. Р. К вопросу о патогенезе репродуктивных нарушений у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. 2017. № 6. С. 18-24.
2. Коваленко А. Н., Пустынников А. В., Максимова Н.А,, Шевлюкова Т. П. Современные возможности профилактики и лечения спаечной болезни органов малого таза у послеоперационных гинекологических пациентов // Университетская медицина Урала. 2016. Т. 2, № 1 (4). С. 56-58.
3. Петрова М. С., Дугиева М. З. Профилактическое применение лазеротерапии у пациенток с факторами риска торпидного заживления послеоперационной раны // Успехи современного естествознания. 2014. № 4. С. 42-45.
4. Сенаторова О. В., Сметанина С. А., Храмова Е. Б., Сергейчик О. И., Дворская А. А., Сенаторов М. Ю. Характеристика нутритивного статуса и рациона питания молодых людей // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Т. 20, № 2 (98). С. 176-179.
5. Сметанина С. А. Роль молекулярно-генетических и гормонально-метаболических факторов в формировании метаболического синдрома у женщин с ожирением: автореферат дис. … доктора мед. наук: 14.01.05. Тюмень, 2015. 38 с.
6. Хромылев А. В. Патогенетические аспекты атеротромботического риска при ожирении и тромбофилии // Акушерство, гинекология и репродукция. 2015. № 4. С. 45-52.
7. Чабанова Н. Б., Матаев С. И., Василькова Т. Н., Шевлюкова Т. П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением // Акушерство и гинекология. 2017. № 10. С. 12-18.
8. Gao X. The mutual effect of pre–pregnancy body mass index, waist circumference and gestational weight gain on obesity–related adverse pregnancy outcomes: A birth cohort study // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. № 6. P. e0177418
9. Lumeng C. N., Saltiel A. R. Inflammatory links between obesity and metabolic disease // J. Clin. Invest. 2011. № 121 (6). P. 2111-7.
10. Mitchell S. The worldwide epidemic of female obesity // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2015. Vol. 29. № 3. P. 289-299.

11. Stolarczyk E. Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? // Curr. Opin. Pharmacol. 2017. Vol. 37. P. 35-40.
12. Zhonghua Fu. Relationship between the risk of emergency cesarean section for nullipara with the prepregnancy body mass index or gestational weight gain // CJD. 2017. Vol. 52. № 11. P. 757-764.

Контактная информация

Фомина Инна Владимировна, тел.: +7-963-453-42-71, e-mail: fiv-1982@mail.ru.

Сведения об авторах

Фомина Инна Владимировна, к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Чабанова Наталья Борисовна, д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Василькова Татьяна Николаевна, д. м. н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии, проректор по учебно-методической работе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Чечулин Евгений Сергеевич, студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

Василькова Галина Андреевна, студент 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Тюмень.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кириллов Ю. А., Чернов И. А., Малышева Е. М., Тимофеев С. Е., Жарков Н. В., Сейлиев А. А., Розенберг О. А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ РАДИОИНДУЦИРОВАННОЙ ПАТОЛОГИИ ЛЕГКИХ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И ЕЕ МОДИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОМ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА

Цель. *Изучить морфогенез эндотелиальной дисфункции в развитии радиоиндуцированной патологии легких в эксперименте и возможность ее модификации препаратом легочного сурфактанта.*

Материалы и методы. *Исследование проведено на 82 нелинейных белых крысах-самцах породы Wistar возраста 3,5-4,0 месяца, массой тела 180,0-200,0 граммов, подразделявшихся на 3 группы: радиоиндуцированная патология лёгких (n = 42); крысы, получавшие интрахеально препарат Сурфактант БЛ (n = 30) и контрольная группа (n = 10). Изучено суммарное содержание фосфолипидов легочного сурфактанта, а также их фракционный состав, претерпевающие изменения в результате лучевого воздействия. При изучении материала использованы гистологические (окраска гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону, альциановым синим, по Маллори), иммуногистохимические (с антителами к CD31, CD34, CD117, VEGFR1, VEGFR2, e-NOS) и электронномикроскопические методы исследования.*

Результаты. *Воздействие интратрахеально введенного препарата Сурфактант-БЛ на легочную ткань проявилось спустя 7-14 суток после лучевого воздействия в виде ослабления распространенности повреждения, увеличения объема функционирующей ткани легкого по сравнению с показателями нелеченных животных. В капиллярах аэрогематического барьера наблюдали отсутствие спазма, снижение частоты и выраженности повреждения эндотелиальных клеток (дистрофия, внутриклеточный отек, нарушение ультраструктуры), тромбоцитарно-эритроцитарных ассоциаций и тромбов. Уровень экспрессии маркеров эндотелиальной функции к 14 суткам после введения облученным животным Сурфактанта-БЛ был в 1,5-2 раза выше показателей контрольной группы.*

Заключение. *Исследование показало, что Сурфактант-БЛ, будучи нативным природным многокомпонентным препаратом, выполняет in situ множественные функции, в том числе обеспечивает врожденный и приобретенный локальный иммунитет легочной ткани, влияет на многие триггерные точки лучевой патологии легких. Раннее введение Сурфактанта-БЛ играет роль в доставке антиоксидантов, функцию которых выполняют ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов, способные «перехватывать» свободные радикалы, и соответственно, нивелировать оксидативный стресс и инициируемую им эндотелиальную дисфункцию. Именно поэтому целесообразно вводить сурфактант не до, а после лучевого воздействия на фоне реализовавшегося оксидативного повреждения.*

Ключевые слова: *радиоиндуцируемая патология легких, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, сурфактант.*

Актуальность. Стандарты оказания медицинской помощи больным, страдающим злокачественными новообразованиями грудной и внутригрудной локализаций, предусматривают, в частности, применение лучевого воздействия на область грудной клетки в комплексе с другими методами лечения. Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что примерно в трети случаев после завершения лучевой терапии, в качестве побочного эффекта последней, в различные сроки появляются признаки лёгочной патологии. Был

Kirillov Yu. A., Chernov I. A., Malysheva E. M., Timofeev S. E., Zharkov N. V., Seiliev A. A., Rozenberg O. A.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RADIOINDUCED LUNG PATHOLOGY IN THE EXPERIMENT AND ITS MODIFICATION BY PULMONARY SURFACTANT PREPARATION

Aim. *To study the morphogenesis of endothelial dysfunction in the development of radio-induced lung pathology in the experiment and the possibility of its modification with pulmonary surfactant preparation.*

Materials and methods. *The study was conducted on 82 non-linear white male rats of the Wistar breed, aged 3.5-4.0 months, weighing 180.0-200.0 grams, subdivided into 3 groups: radio-induced lung pathology (n - 42); rats that received the intrafactual preparation surfactant BL (n - 30) and the control group (n - 10). We studied the total phospholipid content of pulmonary surfactant, as well as their fractional composition, undergoing changes as a result of radiation exposure. In the study of the material, histological (staining with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to Van Gieson, alcian blue, according to Mallory), immunohistochemical (with antibodies to CD 31, CD 34, CD 117, VEGFR1, VEGFR2, e-NOS) and electron microscopic studies were used.*

Results. *The effect of the intratracheally administered surfactant-BL preparation on the lung tissue was manifested 7-14 days after radiation exposure in the form of a weakening of the prevalence of damage, an increase in the volume of functioning lung tissue compared with untreated animals. The absence of spasm, a decrease in the frequency and severity of damage to endothelial cells (dystrophy, intracellular edema, violation of ultrastructure), platelet-erythrocyte associations, and blood clots were observed in the capillaries of the airborne barrier. The level of expression of endothelial function markers by 14 days after the administration of Surfactant-BL to irradiated animals was 1.5-2 times higher than in the control group.*

Conclusion. *The study showed that surfactant BL, being a native natural multicomponent drug, performs in situ multiple functions, including providing innate and acquired local immunity of the lung tissue, and affects many trigger points of radiation pathology of the lungs. The early administration of Surfactant-BL plays a role in the delivery of antioxidants, the function of which is performed by unsaturated fatty acids of phospholipids, which can «intercept» free radicals and, accordingly, neutralize oxidative stress and endothelial dysfunction initiated by it. That is why it is advisable to introduce surfactant not before, but after radiation exposure against the background of realized oxidative damage.*

Keywords: *radioinduced lung pathology, oxidative stress, endothelial dysfunction, surfactant.*

установлен примат повреждения кровеносных сосудов, прежде всего капилляров микроциркуляторного русла, при лучевом воздействии на легочную ткань [2]. В связи с отсутствием эффективных средств профилактики и лечения радиоиндуцированной патологии легких проведены исследования по изучению пато- и морфогенеза лучевых повреждений и разработке технологий и средств их коррекции [3, 7] включая экспериментальные работы [4]. Использование в эксперименте фосфатидилхолиновых липосом и препарата природного легочного сурфактанта сопровождалось уменьшением распространенности и выраженности лучевого альвеолита, ослаблением тяжести радиоиндуцированных альтераций альвеолоцитов II типа и активизацией процессов репарации на внутриклеточном и популяционном уровнях [4]. В работах последних лет существо радиоиндуцированной патологии легочной ткани объясняется развитием оксидативного (окислительного) стресса [8, 15, 17]. Вместе с тем, профилактика и лечение лучевых пневмонитов и фиброза осуществляются без учета инициированной оксидативным стрессом эндотелиальной дисфункции [9, 11, 13].

Целью настоящей работы явилось установление наличия и особенностей эндотелиальной дисфункции, возникающей при экспериментальной радиоиндуцированной патологии легких, и выяснение возможностей ее модификации интратрахеальным введением препарата легочного сурфактанта.

Цель. Установить наличие и особенности эндотелиальной дисфункции, возникающей при экспериментальной радиоиндуцированной патологии легких, и выяснить возможности ее модификации интратрахеальным введением препарата легочного сурфактанта.

Материалы и методы. Опыты проведены на нелинейных белых крысах-самцах породы Wistar возраста 3,5-4,0 месяца, массой тела 180,0-200,0 г. Всего в опытах использовано 82 крысы, подразделявшихся на 3 группы: радиоиндуцированная патология лёгких (42 животных); крысы, получавшие интрахеально препарат Сурфактант БЛ (30 животных) и контрольная группа (10 животных). Во время однократного локального облучения в дозе 12 Гр (РУМ – 17, напряжение 200 кВ, сила тока 15 мА, фильтры 0,5 мм Cu+ 1,0 мм Al, кожно-фокусное расстояние 25 см, мощность дозы 32 мГр/с) животное находилось под наркозом (нембутал внутрибрюшинно в объеме 40 мг/кг веса), и тело животного было защищено свинцовым экраном толщиной 6 мм с прямоугольным окном размерами 3,0 × 2,5 см. Препарат Сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Россия) вводили ингаляционно через 15 минут после завершения лучевого воздействия и один раз в сутки в течение последующих двух дней по 10 мг/кг (суммарная доза составила 30 мг/кг). Перед использова-

нием препарат Сурфактант-БЛ эмульгировали 0,9% раствором хлорида натрия в необходимом объеме. Животным контрольной группы в те же сроки и в аналогичном объеме вводили ингаляционно физиологический раствор. Животных выводили из эксперимента путем внутрибрюшинного введения нембутала в дозировке 80 мг/кг массы на 1, 3, 7, 14, 50 и 90 сутки после радиационного воздействия.

Количественное определение фосфолипидов (ФЛ) легочного сурфактанта (ЛС) и их фракционного состава определяли после его выделения из лаважной жидкости легкого крысы. Для этого через трахею трижды вводили в легкое по 4 мл 0,9% NaCl. Суммарный объем лаважной жидкости около 10-12 мл центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут на лабораторной центрифуге с охлаждением (+40 °С) для освобождения материала от клеток и дебриса. Супернатант, содержащий ЛС, замораживали при -20 °С и выдерживали при этой температуре в течение двух часов. Затем суспензию центрифугировали при 15000 G на лабораторной центрифуге при температуре +40 °С и осадок экстрагировали смесью хлороформа и метилового спирта в соотношении 2:1, упаривали смесь на ротационном испарителе (Buchi, Швейцария) и определяли в ней количество ФЛ по содержанию липидного фосфора после сжигания пробы при 1800 °С в хлорной кислоте [16]. Эвтаназию остальных животных осуществляли в те же сроки эксперимента и тем же способом. У животных, находившихся в состоянии глубокого наркоза, вскрывали грудную клетку, и через прокол трахеи медленно вводили 10% раствор формалина до момента расправления ткани обоих легких. Последующую фиксацию органа также проводили в 10% нейтральном формалине продолжительностью 24 часа. После окончания фиксации образцы легочной ткани, полученные из субплевральных и интрапульмонарных отделов средней доли правого легкого, проводили по стандартной методике и заключали в парафин, с последующим приготовлением 5 мкм срезов, окрашиваемых гематоксилином и эозином, альциановым синим, пикрофуксином по ван Гизону и по Маллори.

Для электронномикроскопического исследования образцы ткани из периферических и центропульмонарных отделов средней доли правого легкого объемом примерно 1 мм^3 фиксировали в 2,5% растворе глютаральдегида на коллидиновом буфере (pH = 7,4) при комнатной температуре в течение 1,5 часов, промывали несколькими порциями того же буфера в течение 30 минут. Кусочки ткани дофиксировали в 1% растворе тетроксида осмия на коллидиновом буфере в течение 1,0-1,5 часов при температуре +4-+60 °С. Материал обезвоживали в спиртах восходящей концентрации (от 50% до 96%) и нескольких порциях эфира, заливали в аралдит. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим, а ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Визуализацию структуры тканей в ультратонких срезах проводили с использованием электронного микроскопа JEM-100B и сканирующего электронного микроскопа Zeiss EVO LS10 (Zeiss, Германия) с установленным детектором для просвечивающей микроскопии (STEM). Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) срезов для идентификации эндотелиальных клеток (ЭК), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) и предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) с целью характеристики эндотелиальной функции проводили с применением антител к CD31, CD34, CD117, VEGFR1, VEGFR2 и эндотелиальной синтазе оксида азота (e-NOS). ИГХ исследование выполняли на депарафинированных срезах толщиной 4-5 мкм. Депарафинирование, демаскировку антигеном и ИГХ реакции проводили в соответствии со стандартными протоколами с использованием автостейнера Leica Bond Max (Германия). В качестве первичных антител использовали мышиные моноклональные антитела к CD31 (клон JC70, Cell Marque, разведение 1:100), CD34 (клон QBEnd/10, Cell Marque, разведение 1:100), кроличьи моноклональные антитела к CD117 (клон YR145, CellMarque, разведение 1:100) и кроличьи поликлональные антитела к VEGFR1 (GeneTex, разведение 1:100), VEGFR2 (GeneTex, разведение 1:100), e-NOS (Cloud-Clone Corp., разведение 1:100). После проведения ИГХ реакции ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Оценку ИГХ реакции проводили с использованием полуколичественных и количественных методов. Для CD31, CD34 оценивали интенсивность реакции по шкале от 0 до 3 баллов (0 – реакция отсутствует, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – выраженная реакция). Для VEGFR1 и VEGFR2 помимо оценки интенсивности реакции также подсчитывали количество позитивно окрашенных клеток в одном поле зрения (при увеличении ×200). Подсчет количества позитивно окрашенных клеток выполняли в 50 полях зрения (×200) и рассчитывали среднее арифметическое. Для CD117 по такой же методике определяли среднее значение позитивно окрашенных клеток отдельно в морфологически неизмененной ткани легкого и участках фиброза, а для e-NOS дополнительно в эпителии, клетках стромы и полях фиброза.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 25 (IBM, США) путем расчета средних значений, стандартного отклонения, стандартной ошибки средних Т-критерия Стьюдента и критерия χ^2.

Результаты. Изменения легочной ткани спустя 1 сутки после облучения были отмечены лишь на ультраструктурном уровне и только в капиллярах аэрогематического барьера в виде умеренно расширенного просвета и полнокровия. Экспрессия маркеров эндотелиальной функции и суммарное содержание фосфолипидов сурфактанта не отличались от таковых в контрольной группе.

Через трое суток на тотальных срезах на фоне сохранения воздушности наблюдали усиление полнокровия легочной ткани, как в центропульмональных, так и в периферических участках, причем в последних

в большей степени. Межальвеолярные перегородки выглядели умеренно утолщенными, в капиллярах отмечали выраженное набухание эндотелия, сопровождавшееся резким просветлением цитозоля, практически полным отсутствием органелл, просвет капилляров выглядел суженным и был заполнен эритроцитами (рис. 1). В осмиофильных пластинчатых тельцах (ОПТ) альвеолоцитов II типа наблюдали адгезию мембран, нарушение их нормального горизонтального или концентрического расположения. В этот период эксперимента суммарное содержание фосфолипидов, до этого неуклонно уменьшавшееся, достигло своего минимума (рис. 2). Значения экспрессии маркеров ЭК, ЦЭК и ПЭК, характеризующих эндотелиальную функцию, представлены в таблицах 1 и 2.

Через неделю (7 сутки) выраженные расстройства кровообращения (серозно-геморрагический люминарный отек, полнокровие капилляров и диапедез эритроцитов) идентифицировали уже на светооптическом уровне (рис. 3).

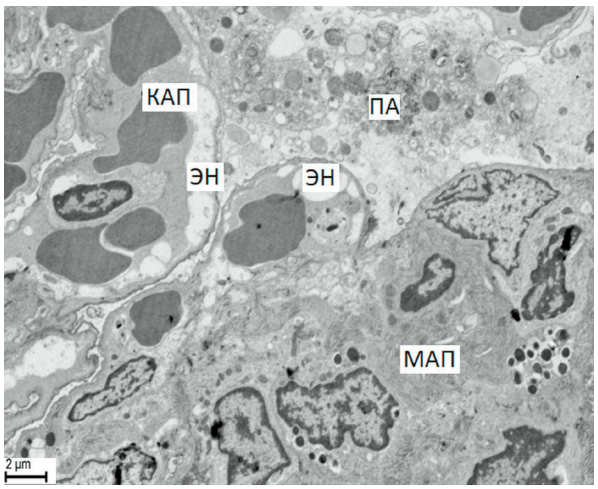


Рис. 1. Радиоиндуцированное повреждение легких, 3 сутки. Утолщение и клеточная инфильтрация межальвеолярных перегородок (МАП). Выраженное набухание эндотелия (ЭН), резкое уменьшение количества органелл. В капиллярах (КАП) – многочисленные эритроциты. В просвете альвеолы (ПА) – фрагменты альвеолоцита второго типа. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), ×9400

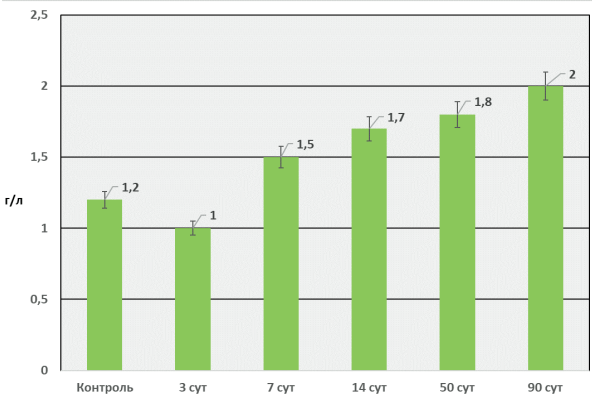


Рис. 2. Динамика содержания фосфолипидов сурфактанта в легком крыс при лучевом альвеолите

Таблица 1

Оценка иммуногистохимической реакции с антителами к CD 31, CD34 и e-NOS

Показатели	Контрольная группа	Сроки наблюдения, сут.									
		3		7		14		50		90	
		R	S	R	S	R	S	R	S	R	S
CD31	++	+	+	-	+	-	+	+	++	+	+++
CD34	+	-	-	-	+	-	++	+	++	+	++
e-NOS	+	+	++	-	++	-	++	+	+++	+	+++

Примечание: R – радиоиндуцированное воздействие, S – ингаляция препарата легочного сурфактанта после завершения облучения; оценка иммуногистохимической реакции с антителами к CD31, CD34 и e-NOS: – – реакция отсутствует; + – слабая реакция; ++ – умеренная реакция; +++ – выраженная реакция.

Таблица 2

Оценка иммуногистохимической реакции с антителами к CD117, VEGFR1 и VEGFR2 (количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения, ×200)

Группа	Сроки наблюдения, сут	n	CD117	VEGFR1	VEGFR2
Контрольная		50	1,0 ± 0,1	8,6 ± 0,9	240,1 ± 22,9
R	3	50	0,6 ± 0,1*	6,2 ± 0,8*	180,2 ± 19,8
	7	50	0,8 ± 0,1	7,4 ± 0,9	250,6 ± 26,4
	14	50	1,5 ± 0,2*	11,6 ± 1,3	310,5 ± 32,7
	50	50	0,8 ± 0,1	17,2 ± 1,8§	530,7 ± 60,4§
	90	50	1,0 ± 0,1	20,2 ± 1,9§	840,2 ± 90,2§
S	3	50	2,6 ± 0,3§	12,8 ± 1,2†	270,3 ± 25,1
	7	50	5,8 ± 0,7§	18,6 ± 2,0§	420,4 ± 44,1§
	14	50	6,2 ± 0,8§	24,8 ± 2,6§	800,3 ± 79,2§
	50	50	9,6 ± 1,0§	48,6 ± 5,1§	1260,9 ± 105,3§
	90	50	10,2 ± 1,1§	51,6 ± 5,3§	1340,5 ± 110,7§

*Примечание: n – число полей зрения, R – радиоиндуцированное воздействие, S – ингаляция препарата легочного сурфактанта после завершения облучения, * – p < 0,05, † – p < 0,01, § – p < 0,001 по сравнению с контрольной группой.*

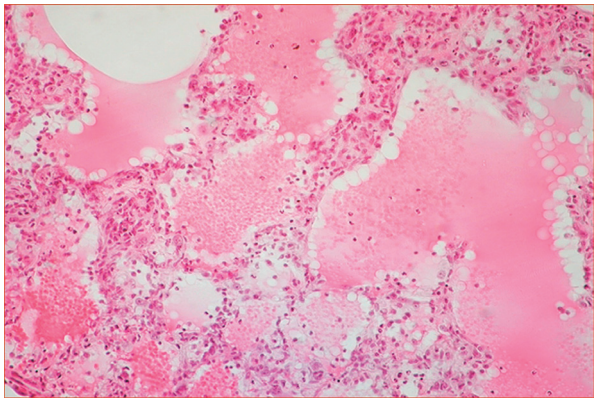


Рис. 3. Радиоиндуцированное повреждение легких, 7 сутки. Диффузное утолщение межальвеолярных перегородок, полнокровие капилляров, участки диапедезных кровоизлияний, серозно-геморрагический экссудат в просвете альвеол. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Биохимическое исследование фосфолипидов легочного сурфактанта выявило прогрессирующее снижение фракций фосфатидилэтаноламинов, фос-

фатидилглицерина и дифосфатидилглицерола (кардиолипина) на фоне некоторого увеличения общего содержания фосфолипидов (рис. 4).

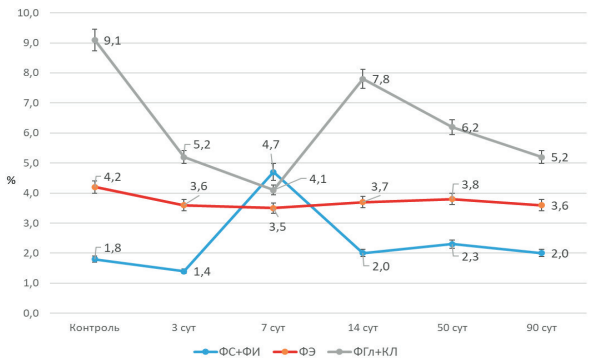


Рис. 4. Динамика изменения некоторых фракций фосфолипидов сурфактанта легкого крыс при лучевом альвеолите: ФС – фосфатидилсерин, ФИ – фосфатидилинозитид, ФЭ – фосфатидилэтаноламин, ФГл – фосфатидилглицерин, КЛ – кардиолипин

Интервал между 7 и 14 сутками стал в известной степени критическим для проводимого эксперимента. Он характеризовался прогрессированием вышеописанных признаков и «продвижением» лучевых альтераций вглубь легкого, т. е. в дистальном по отношению к плевре направлении. Кроме того, этот период ознаменовался появлением ателектазов, как тотальных, так и в сочетании с дистелектазами, причем в той же последовательности идентификации альтераций, т. е. первоначально субплеврально. Содержание фосфолипидов было незначительно увеличено по сравнению с контролем, однако значения фосфатидилглицерина, кардиолипина и фосфатидилэтаноламина по-прежнему были ниже контрольных значений.

Интенсивность экспрессии маркеров эндотелиальной функции (CD 117, VEGFR-2) соответствовала невысоким значениям, а по некоторым показателям (e-NOS, CD31, CD34) вовсе отсутствовала. Особенностями изменений легочной ткани спустя 50 суток после начала эксперимента были развитие склеротических изменений в виде прогрессирования альвеолярно-капиллярного блока, приобретение последним клеточно-волокнистого и волокнистого характера и сохраняющиеся расстройства кровообращения. Просветы капилляров повсеместно выглядели расширенными, деформированными и приобретали вид причудливых сосудистых полостей «каверн». В участках реализовавшихся ателектазов изменения сосудистой внутриорганной сети проявлялись в выраженной редукции капиллярного русла (рис. 5). Общее содержание фосфолипидов превысило контрольные показатели, однако значения фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилглицерина и кардиолипина были снижены. Экспрессия маркеров эндотелиальной функции проявлялась по-разному в участках склероза и повышенной воздушности. В участках предсуществующих ателектазов наблюдали существенное повышение зон выраженной экспрессии CD 34, e-NOS и ЦЭК, несущих маркер VEGFR 2. В зонах повышенной воздушности, особенно в участках альвеолярно-альвеолярных контактов маркер ЭД CD117 был существенно снижен.

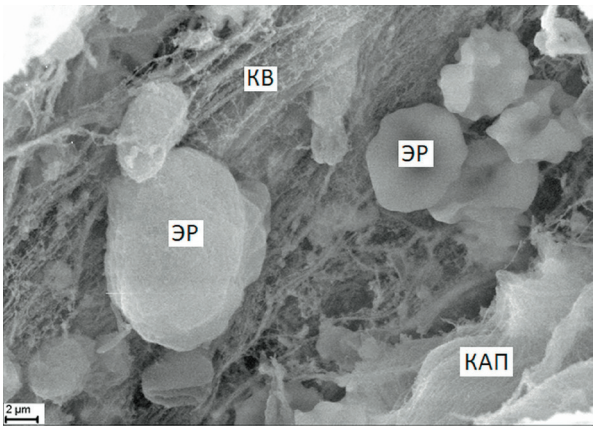


Рис. 5. Радиоиндуцированное поражение легких, 50 сутки. Редукция капилляра (КАП) в участке реализовавшегося ателектаза. КВ – коллагеновые волокна, ЭР – эритроциты. Сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), ×7400

В заключительный период эксперимента (90 сутки) в легочной ткани наблюдали сочетание очаговых склеротических изменений в виде полей склероза на месте предсуществующих ателектазов и диффузных изменений в виде утолщения межальвеолярных перегородок за счет соединительнотканной трансформации. Фракционный состав фосфолипидов сурфактанта соответствовал показателям контрольной группы, за исключением фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина и кардиолипина, содержание которых было сниженным в течение всего эксперимента и не нормализовалось. В участках склероза наблюдали значительное увеличение ЦЭК, несущих маркеры рецепторов сосудистоэндотелиального фактора роста VEGFR 1, VEGFR 2, указывающих на интенсификацию неоангиогенеза. На этот же феномен указывает и повышение зон экспрессии маркера ПЭК – CD34. Эти важные для оценки эндотелиальной функции маркеры и их значения претерпевали существенные изменения на протяжении эксперимента. Так, маркер CD34, характерный для незрелых ПЭК, исчезал на 3 сутки после облучения (первая точка наблюдения) во всех полях зрения, как в просвете сосудов, включая эндотелий, так и в зонах ангиогенеза и отсутствовал вплоть до 14 суток. Появление CD34-маркированных зон у облученных животных было выявлено только на 50-90 сутки, тогда как у животных, получавших Сурфактант-БЛ, ПЭК, несущие маркер CD34, не определяли только на 3 сутки. С 7 суток и далее в течение всего эксперимента они вновь присутствовали у леченных животных, а после 14 суток экспрессия этого маркера в данной группе была существенно выше по сравнению с контрольной группой и контингентом облученных животных, не получавших Сурфактант-БЛ. Свидетельством трансформации ПЭК в ЦЭК, была инициация индукции рецепторов эндотелиального

фактора роста VEGF и появлением на поверхности ЦЭК маркеров VEGFR2. Число ЦЭК у животных, получавших после облучения Сурфактант-БЛ, судя по экспрессии рецепторов эндотелиального фактора роста VEGFR2, было повышенным на всех сроках наблюдения в 1,5-2,0 раза по сравнению с облученными животными, не получавшими сурфактант (табл. 2). Усиленная экспрессия биомаркера CD34 в зонах инфильтративно-пневмонического фокуса может служить признаком выраженных репаративных процессов с интенсивной пролиферацией эндотелиоцитов, которые участвуют в реваскуляризации [1].

Важную инициирующую роль в развитии эндотелиальной дисфункции, как уже было упомянуто ранее, играют оксидативный стресс, синтез мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют продукцию оксида азота (NO) [12].

Окидативный стресс определяется как нарушение баланса между избыточным образованием свободных радикалов и недостаточностью механизмов антиоксидантной защиты [10]. Общеизвестно, что в патогенезе лучевого поражения, в том числе лучевого альвеолита, действие образующихся в процессе радиолиза воды свободно радикальных агрессивных молекул направлено в том числе и на инактивацию оксида азота, поэтому снижение содержания последнего считается одним из маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД). Поскольку оксид азота является нестабильным соединением, трудно поддающимся мониторинговому исследованию, обычно о его концентрации судят по активности эндотелиальной NO-синтазы (e-NOS).

В настоящем исследовании выявлено, что в контрольной группе уровень e-NOS характеризуется слабой реакцией с антителами. При облучении эндотелиальные клетки с этим маркером исчезают в образцах на 7 сутки у нелеченных животных и вновь появляются и идентифицируются при полуколичественном измерении в виде слабой реакции лишь на 50 сутки и сохраняются в этом проявлении до завершения эксперимента (рис. 6). На фоне введения Сурфактанта-БЛ облученным крысам экспрессия этого маркера не только не исчезает, но и интенсифицируется, начиная с 3 суток эксперимента до умеренной реакции, а с 50 до 90 суток приобретает выраженный характер (рис. 7). Аналогичная тенденции была отмечена при оценке клеток с антителами к CD117, VEGER1 и CD31 (PECAM 1), что свидетельствует о существенной активации ангиогенеза в данной группе наблюдения по сравнению с животными, не получавшими сурфактант БЛ. Данные характеристики были отмечены, в том числе, и в участках интенсивного фиброзирования. Следует отметить, что функции PECAM 1 многообразны, и этот экстрацеллюлярный фактор, кроме модуляции ангиогенеза, повышает стабильность мембран эндотелиальных клеток и регулирует их барьерные свойства [14].

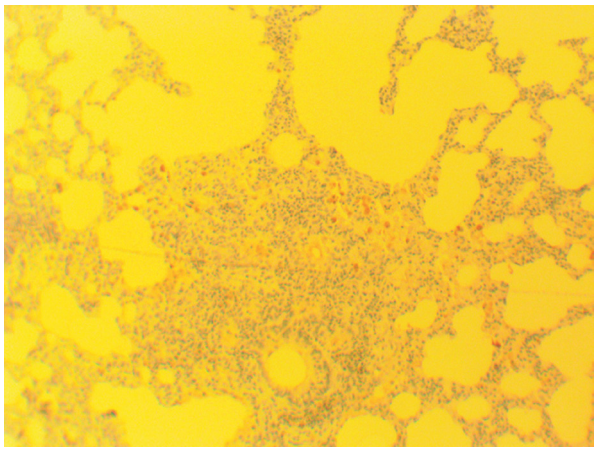


Рис. 6. Радиоиндуцированое поражение легких, 50 сутки. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эндотелиальной синтазе (e-NOS). Экспрессия e-NOS (+) в участке склероза. ×200

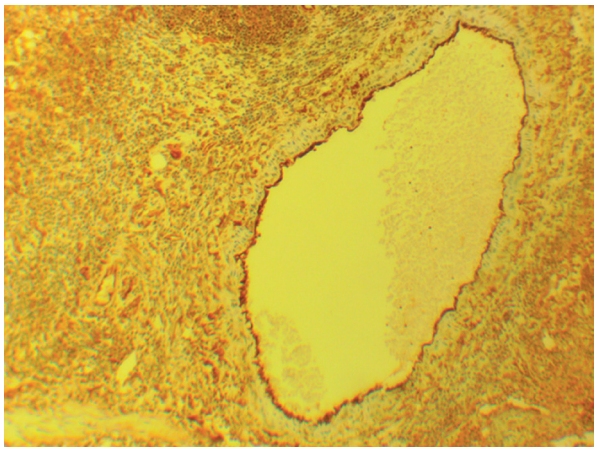


Рис. 7. Радиоиндуцированное повреждение легких на фоне применения препарата легочного сурфактанта. Иммуногистохимическое исследование с антителами к эндотелиальной синтазе (e-NOS). Выраженная экспрессия e-NOS (+++) в интиме артерии, периваскулярной легочной ткани, участках склероза. ×100

Введенный трехкратно интратрахеально препарат Сурфактант-БЛ уже через сутки после облучения был идентифицирован в просвете терминальных бронхиол и альвеол (рис. 8), однако его воздействие на легочную ткань стало ощутимо лишь спустя 7-14 суток после лучевого воздействия и проявлялось ослаблением распространенности повреждения, что приводило к достоверному ($p < 0,001$) увеличению объема функционирующей ткани легкого по сравнению с показателями нелеченных животных [5]. Еще более значительным было влияние препарата Сурфактанта-БЛ на капилляры аэрогематического барьера, что проявлялось отсутствием спазма последних, снижением частоты и выраженности повреждения эндотелиальных клеток (дистрофия, внутриклеточный отек, нарушение ультраструктуры) и относительной редкостью тромбоцитарно-эритроцитарных ассоциаций и тромбов (рис. 9). Уровень экспрессии маркеров эндотелиальной

функции к 14 суткам после введения облученным животным сурфактанта-БЛ, минимальный или вовсе неидентифицируемый у нелеченных животных, как правило, был выше показателей контрольной группы.

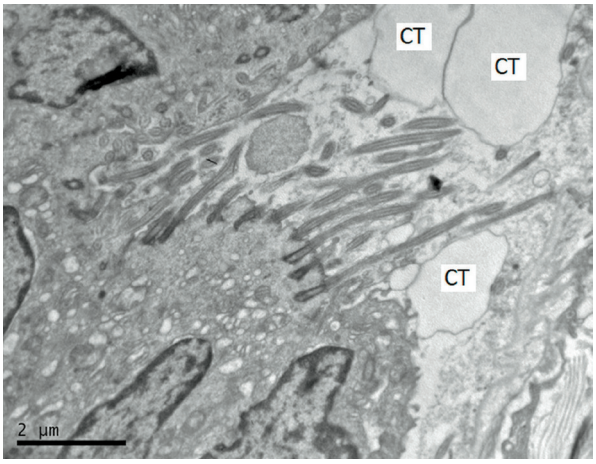


Рис. 8. Радиоиндуцированное повреждение легких на фоне применения препарата легочного сурфактанта, 1 сутки. Сурфактант (СТ) в просвете бронхиолы. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), ×14000

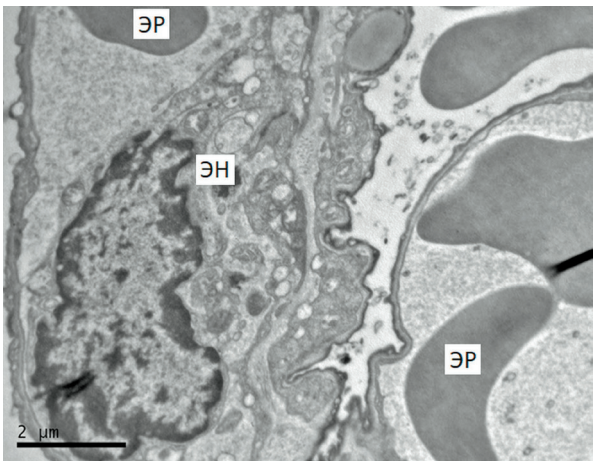


Рис. 9. Радиоиндуцированное повреждение легких на фоне применения препарата легочного сурфактанта, 14 сутки. Эндотелиальная клетка (ЭН) в состоянии повышенной функциональной активности. ЭР – эритроцит. Трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), ×14000

Меньшая выраженность внутриклеточного отека с нарушением тонкой организации эндотелиоцитов капилляров наряду с ослаблением альтераций в альвеолярном эпителии, обеспечивали лучшую сохранность структуры аэрогематического барьера у облученных животных, получавших Сурфактант-БЛ [5].

Обсуждение и заключение. Проведенное исследование, подтверждая в целом основные звенья морфогенеза лучевой патологии легких, дает основания предполагать существенное влияние на него, как оксидативного стресса, проявляющегося повышенным содержанием свободных радикалов, продуктов перекисного окисления липидов, так и эндотелиальной дисфункции, подтвержденных при помощи прецизионных иммуногистохимических методов и электронномикроскопически. Мы полагаем, что Сурфактант-БЛ, будучи нативным природным многокомпонентным препаратом легочного сурфактанта, выполняет in situ множественные функции, в том числе обеспечивает врожденный и приобретенный локальный иммунитет легочной ткани [6]. Он способен влиять на многие триггерные точки лучевой патологии легких. Фосфолипиды легочного сурфактанта корригируют ЭД, будучи эндотелиопротекторами. Раннее введение Сурфактанта-БЛ может играть роль в доставке антиоксидантов, функцию которых выполняют ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов, способные «перехватывать» свободные радикалы, и соответственно, нивелировать оксидативный стресс, именно поэтому целесообразно вводить сурфактант не до, а после лучевого воздействия на фоне реализовавшегося оксидативного повреждения. Неоднократное введение Сурфактанта-БЛ преследует цель его использования как в качестве заместительной терапии, так и в виде субстрата для синтеза «собственного сурфактанта» de novo – наиболее полноценного, содержащего не только полный набор фосфлипидов легочного сурфактанта, но и все четыре группы сурфактант-ассоциированных белков ЛС [6].

Таким образом, этот уже полностью нативный сурфактант, оказывает выраженное иммуномодулирующее воздействие на легочную ткань и все ее компоненты, включая альвеолоциты первого и второго типа и эндотелиоциты капилляров легкого, т. е. приводит к коррекции эндотелиальной дисфункции. Содержащиеся в сурфактанте-БЛ фосфолипиды используются также для синтеза арахидоновой кислоты, высвобождающейся под действием фосфолипазы А2 и фосфолипазы С. Свободная арахидоновая кислота быстро метаболизируется по двум альтернативным путям, превращаясь в высокоактивные соединения – простагландины, тромбоксаны и лейкотриены. Простагландины и лейкотриены активно участвуют в механизмах баланса и реализации провоспалительных и противовоспалительных воздействий на клеточные и молекулярные реакции воспаления.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быхалов Л. С. Особенности экспрессии иммуногистохимического маркера CD34 в микроциркуляторном русле легких при ко-инфекции ВИЧ/туберкулез // Фундаментальные исследования. 2014. № 10-7. С. 1284-1287.
2. Воробьев Е. И., Степанов Р. П. Ионизирующие излучения и кровеносные сосуды. М.: Энергоатомиздат, 1985. С. 284.
3. Воронцова Е. В. Лечение лучевых повреждений легких с применением гипербарической оксигенации: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.19. Обнинск, 2001. 26 с.
4. Дубровская В. Ф., Кириллов Ю. А., Волчков В. А., Клестова О. В. и др. Модификация радиоиндуцированной патологии

легких интратрахеальным введением фосфатидилхолин-холестериновых липосом // Пульмонология. 1998. № 2. С. 74-78.
5. Кириллов Ю. А. Морфогенез экспериментального фиброзирующего альвеолита и современные технологии его коррекции: дис. … докт. мед. наук. М., 2005. 245 с.
6. Розенберг О. А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. 2019. № 9 (1). С. 50-65.
7. Чикина С. Ю., Ягмуров Б. Х., Копылев И. Д., Чучалин А. Г. и др. N – ацетилцистеин: малые и большие дозы при лечении хронических обструктивных болезней легких у ликвидаторов Чернобыльской аварии // Тер. архив. 2002. Т. 74, № 3. С. 62-65.
8. Abadi S. H. M. H., Shirazi A., Alizadeh A. M., Changizi V. et al. The Effect of Melatonin on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase Activity, and Malondialdehyde Levels in the Targeted and the Non-targeted Lung and Heart Tissues after Irradiation in Xenograft Mice Colon Cancer // Curr. Mol. Pharmacol. 2018. V. 11 (4). P. 326-335.
9. Carter C. L., Jones J. W., Farese A. M., MacVittie T.J. et al. Lipidomic dysregulation within the lung parenchyma following whole-thorax lung irradiation: Markers of injury, inflammation and fibrosis detected by MALDI-MSI // Sci. Rep. 2017. Vol. 7 (1). P. 10343.
10. Guzik T. J., Harrison D. G. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies // Drug. Discovery Today. 2006. Vol. 11-12. P. 524-526.
11. Hawkins P. G., Sun Y., Dess R. T., Jackson W. C. et al. Circulating microRNAs as biomarkers of radiation-induced cardiac toxicity in non-small-cell lung cancer // J. Cancer. Res. Clin. Oncol. 2019. Vol. 145 (6). P. 1635-1643.
12. Higashi Y., Noma K., Yoshizumi M., Kihara Y. Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases // Circulation J. 2009. Vol. 3. P. 411-415.
13. Judge J. L., Lacy S. H., Ku W. Y., Owens K. M. et al. The Lactate Dehydrogenase Inhibitor Gossypol Inhibits Radiation-Induced Pulmonary // Fibrosis. Radiat. Res. 2017. Vol. 188 (1). P. 35-43.
14. Lertkiatmongkol P., Liao D., Mei H., Hu Y. et al. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31) // Curr. Opin. Hematol. 2016 Vol. 23 (3). P. 253-259.
15. Smith T. A., Kirkpatrick D. R., Smith S., Smith T. K. et al. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation // J. Transl. Med. 2017. Vol. 15 (1). P. 232.
16. Vaskovsky V. E., Kostetsky V. Y., Vasendin I. M. A universal reagent for phospholipid analysis // J. Chromatography. 1975. Vol. 114 (1). P. 129-141.
17. Yin Z., Yang G., Deng S., Wang Q. Oxidative stress levels and dynamic changes in mitochondrial gene expression in a radiation-induced lung injury model // J. J. Radiat. Res. 2019. Vol. 60 (2). P. 204-214.

Контактная информация

Чернов Игорь Алексеевич, тел.: +7-912-922-13-48,
e-mail: Chernov@tyumsmu.ru.

Сведения об авторах

Кириллов Юрий Александрович, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва; профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Чернов Игорь Алексеевич, к. м. н., доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Малышева Евгения Михайловна, заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

Тимофеев Сергей Евгеньевич, врач патологоанатом ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

Жарков Николай Владимирович, к. б. н., биолог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», г. Москва.

Сейлиев Андрей Алиевич, к. б. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской биотехнологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Розенберг Олег Александрович, д. м. н., профессор, руководитель лаборатории медицинской биотехнологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург.

Койносов П.Г., Пантелеев С.М., Орлов С.А., Койносов Ал.П., Белов Н.Н.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

МОРФОТИПОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЖЕНЩИН ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА

Цель. *Установить морфотипологические и возрастные особенности женщин зрелого возраста (21-55 лет) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.*

Материал и методы. *Результаты исследования основаны на всестороннем исследовании 226 женщин в возрасте от 21 до 55 лет. Контингент обследованных женщин был разделен на основную (с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника) и контрольную (здоровые) группы, на 2 возрастных периода (21-35 лет, 36-55 лет) и распределен по принадлежности к 3 конституциональным типам (астенический, нормостенический и гиперстенический). Комплексное исследование состояло из антропометрических методов, позволяющих объективно характеризовать принадлежность к конституциональному типу и оценить морфотипологическую изменчивость. Клинические, рентгенологические и другие методы диагностики позволили правильно определить заболевания позвоночника. Использовались современные методы клинической антропологии и математического анализа, что подтверждается обоснованностью и достоверностью сформулированных выводов и умозаключений.*

Результаты. *Антропометрические исследования позволили установить в основной и контрольной группах женщин возрастные и конституциональные различия, которые оказывают влияние на крепость телосложения. Результаты исследования морфотипологического статуса женщин с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника позволили выявить влияния отдельных структур тела на возникновение и развитие рассматриваемой патологии. Полученные антропометрические данные позволяют более объективно разрабатывать тактику лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.*

Заключение. *Нами получены новые данные о морфотипологических и конституциональных особенностях здоровых женщин зрелого возраста и с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Установлена взаимосвязь развития заболеваний позвоночника с конституциональным типом. Показано, что гиперстенический тип конституции можно рассматривать как фактор, приводящий к раннему возникновению и неблагоприятному течению дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.*

Ключевые слова: *морфотип, женщины, зрелый возраст, заболевания позвоночника.*

Актуальность. Дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника принадлежат к числу самых распространенных патологий человека. Неврологические проявления данной болезни занимают ведущее место среди всех патологий периферической нервной системы как по частоте, так и по количеству дней нетрудоспособности. Особую социальную значимость они приобретают в связи с тем, что наиболее часто выявляются среди лиц зрелого возраста. Недостаточная эффективность существующих методов диагностики и лечения ставят решение данной проблемы в один ряд самых важнейших задач современной науки и практики [1, 7-11]. В последнее время одним из перспективных направлений поиска закономерностей течения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника является ориентация на интегративные принципы диагностики, основанные на учете соматотипологических особенностей человека. Изучение особенностей клинического полиморфизма болезненных проявлений в связи с индивидуальной изменчивостью человека позволяют определить новое направление и создать целостный подход в современной вертебрологии [2, 3].

В научной литературе имеются сведения о влиянии отдельных типов телосложения на степень выраженности заболеваний позвоночника. Имеются данные о клинических проявлениях заболеваний позвоночника у мужчин зрелого возраста отдельных конституциональных типов [4, 6]. Однако, до настоящего времени не установлено влияние сомато-функциональных особенностей организма женщин на механизмы развития и течения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Отсутствие подобных исследований и недостаточное освещение рассматриваемых вопросов в современной научной литературе явилось побудительным моментов в выполнении данной работы.

Цель исследования. Установить морфотипологические и возрастные особенности женщин зрелого возраста (21-55 лет) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

Материал и методы. Результаты исследования основаны на всестороннем исследовании 226 женщин

Koynosov P. G., Panteleev S. M., Orlov S. A., Koynosov Al. P., Belov N. N.

MORPHOLITHOLOGIC ESPECIALLY WOMEN OF MATURE AGE WITH DEGENERATIVE–DYSTROPHIC DISEASES OF THE SPINE

Aim. *To establish morphotypological and age features of mature women (21-55 years) with degenerative-dystrophic diseases of the spine.*

Material and methods. *The findings are based on a comprehensive study of 226 women aged 21 to 55. The contingent of examined women was divided into the main (with degenerative-dystrophic diseases of the spine) and control (healthy) groups, into 2 age periods (21-35 years, 36-55 years) and distributed by belonging to 3 constitutional types (asthenic, normosthenic and hypersthenic). The complex study consisted of anthropometric methods that allow to objectively characterize belonging to the constitutional type and assess the morphotypological variability. Clinical, radiological and other diagnostic methods have allowed to correctly identify diseases of the spine. Modern methods of clinical anthropology and mathematical analysis were used, which is confirmed by the validity and reliability of the formulated conclusions and conclusions.*

Results. *Anthropometric studies have allowed to establish in the main and control groups of women age and constitutional differences that affect the strength of the physique. The results of the study of the morphotypological status of women with degenerative-dystrophic diseases of the spine revealed the influence of individual body structures on the occurrence and development of the pathology under consideration. The obtained anthropometric data allow to develop more objectively the tactics of treatment of degenerative-dystrophic diseases of the spine.*

Conclusion. *We have obtained new data on morphotypological and constitutional features of healthy women of mature age and with degenerative-dystrophic diseases of the spine. Interrelation of development of diseases of a backbone with constitutional type is established. It is shown that the hypersthenic type of constitution can be considered as a factor leading to the early emergence and adverse course of degenerative-dystrophic diseases of the spine.*

Keywords: *morphotype, women, mature age, spine diseases.*

в возрасте от 21 до 55 лет, из них основную группу составили 111 пациенток с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, которые проходили лечение на базе муниципальных лечебных учреждений г. Тюмень. Контрольную группу составили практические здоровые 115 женщин идентичного возраста, которые проходили профилактическое обследование в медицинских учреждениях г. Тюмени. Контингент обследованных женщин был разделен на 2 возрастных периода и распределен по принадлежности к 3 конституциональным типам. Комплексное исследование состояло из антропометрических методов, позволяющих объективно характеризовать принадлежность к конституциональному типу. Клинические, рентгенологические и другие методы позволили правильно поставить диагноз основного заболевания, в соответствие с классификацией заболеваний. Использовались современные методы клинической антропологии и математического анализа полученных данных, что подтверждает обоснованность и достоверность сформулированных в работе умозаключений.

Результаты и обсуждение. Влияние морфотипа на анатомо-функциональную организацию структур позвоночника человека отмечено многими исследователями. Проведенные нами антропометрические измерения выявили, что самые высокие цифры длины тела определяются у представительниц нормостенического типа конституции (табл. 1 и 2).

Минимальные значения длины тела выявлены у женщин гиперстенического конституционального типа. Следует отметить, что в группах здоровых женщин (контрольная группа) и с заболеваниями позвоночника (основная группа) длина тела не имеет достоверных различий. Сравнение показателей длины тела женщин I и II периодов зрелого возраста установило следующую особенность: в основной и контрольной группах женщин II периода зрелого возраста отмечаются более низкие значения длины тела, однако достоверных различий не установлено.

Исследование показателей массы тела выявило, что у женщин нормостенической конституции они характеризуются максимальными значениями. Каких-либо достоверных различий в показателях массы тела среди женщин основной и контрольной групп не отмечается. Сравнение показателей массы тела женщин I и II периодов зрелого возраста установило, что в возрасте 36-55 лет во всех группах женщин отмечается прирост массы тела, особенно среди представительниц с заболеваниями позвоночного столба. Окружность грудной клетки оказывает значительное влияние на формирование пропорций тела. Наши данные показывают, что у представительниц астенической конституции показатели окружности грудной клетки характеризуются самыми низкими цифрами. Следует отметить, что во всех рассматриваемых группах женщин II периода зрелого возраста показатели окружности грудной клетки возрастают на 2-3 см. У представительниц основной и контрольной групп достоверных различий в показателях окружности грудной клетки не отмечается.

Таблица 1

Показатели антропометрии тела женщин отдельных типов конституций зрелого возраста I периода

Показатели	Тип конституции	Исследуемая группа	
		Основная	Контрольная
Длина тела, см	Астенический	173,23 ± 2,72	172,14 ± 2,61
	Нормостенический	175,14 ± 3,12	174,21 ± 3,05
	Гиперстенический	170,25 ± 2,28	170,54 ± 2,33
Масса тела, кг	Астенический	64,31 ± 0,54	65,06 ± 0,44*
	Нормостенический	68,12 ± 0,62	67,45 ± 0,71
	Гиперстенический	65,12 ± 0,51	66,72 ± 0,82
Окружность грудной клетки, см	Астенический	83,12 ± 0,84	84,71 ± 0,87
	Нормостенический	86,14 ± 0,89	86,12 ± 0,98
	Гиперстенический	87,14 ± 0,96	87,45 ± 0,96
Длина туловища, см	Астенический	73,14 ± 0,54	72,46 ± 0,49
	Нормостенический	75,25 ± 0,62	74,48 ± 0,59
	Гиперстенический	72,56 ± 0,52	73,16 ± 0,62
Длина верхней конечности, см	Астенический	71,12 ± 0,68	73,11 ± 0,72*
	Нормостенический	72,45 ± 0,59	74,23 ± 0,69*
	Гиперстенический	75,45 ± 0,66	76,34 ± 0,71
Длина нижней конечности, см	Астенический	95,34 ± 1,12	93,12 ± 1,04
	Нормостенический	92,25 ± 0,96	92,24 ± 0,97
	Гиперстенический	90,23 ± 0,87	90,25 ± 0,89
Ширина плеч, см	Астенический	31,24 ± 0,29	33,21 ± 0,35*
	Нормостенический	33,24 ± 0,35	35,15 ± 0,39*
	Гиперстенический	34,45 ± 0,37	37,24 ± 0,45*
Ширина таза, см	Астенический	26,57 ± 0,21	28,33 ± 0,25*
	Нормостенический	27,26 ± 0,25	29,14 ± 0,29*
	Гиперстенический	28,22 ± 0,28	30,34 ± 0,33*

*Примечание: * – достоверность различий в сравнении показателей женщин основной и контрольной групп при p < 0,05.*

Таблица 2

Показатели антропометрии тела женщин отдельных типов конституций зрелого возраста II периода

Показатели	Тип конституции	Исследуемая группа	
		Основная	Контрольная
Длина тела, см	Астенический	171,12 ± 1,88	169,22 ± 1,76
	Нормостенический	173,25 ± 1,92	171,87 ± 1,75
	Гиперстенический	168,65 ± 1,67	167,78 ± 1,59
Масса тела, кг	Астенический	65,78 ± 0,61	66,45 ± 0,58
	Нормостенический	70,56 ± 0,68	72,34 ± 0,71
	Гиперстенический	67,45 ± 0,65	69,22 ± 0,69
Окружность грудной клетки, см	Астенический	87,35 ± 0,78	88,25 ± 0,71
	Нормостенический	89,23 ± 0,82	90,25 ± 0,87
	Гиперстенический	90,26 ± 0,88	93,12 ± 0,94*
Длина туловища, см	Астенический	71,23 ± 0,69	69,45 ± 0,59
	Нормостенический	73,24 ± 0,74	71,45 ± 0,68
	Гиперстенический	70,26 ± 0,59	68,67 ± 0,61
Длина верхней конечности, см	Астенический	69,87 ± 0,64	67,47 ± 0,59
	Нормостенический	71,12 ± 0,68	69,48 ± 0,64
	Гиперстенический	72,12 ± 0,69	70,27 ± 0,67
Длина нижней конечности, см	Астенический	94,12 ± 0,87	91,48 ± 0,79*
	Нормостенический	92,67 ± 0,77	90,45 ± 0,81
	Гиперстенический	91,57 ± 0,78	88,78 ± 0,69*
Ширина плеч, см	Астенический	34,45 ± 0,37	36,12 ± 0,33
	Нормостенический	36,45 ± 0,39	38,42 ± 0,42*
	Гиперстенический	38,12 ± 0,43	40,24 ± 0,45*
Ширина таза, см	Астенический	28,78 ± 0,21	29,45 ± 0,24
	Нормостенический	29,57 ± 0,26	31,12 ± 0,33*
	Гиперстенический	31,23 ± 0,32	33,24 ± 0,37*

*Примечание: * – достоверность различий в сравнении показателей женщин основной и контрольной групп при p < 0,05.*

Значительное влияние на формирование типа телосложения оказывают размеры туловища. Наши данные установили, что длина туловища у женщин нормостенической конституции оценивается наибольшими цифрами. Во II периоде зрелого возраста отмечается снижение показателей длины туловища, однако достоверных различий не выявлено. Следует отметить, что среди представительниц основной группы длина туловища на 1-2 см больше, чем у женщин контрольной группы.

Сравнительное исследование установило, что женщины с астенической конституцией имеют наибольшую длину нижних конечностей, а в группе женщин гиперстенического типа конституции наблюдаются более высокие цифры длины верхних конечностей, однако достоверных различий не выявлено. Во II периоде зрелого возраста отмечается снижение длины верхней и нижней конечностей, особенно среди представительниц гиперстенической конституции. В основной и контрольной группах достоверных различий в показателях длины конечностей нами не выявлено. У женщин гиперстенической конституции величина ширины плеч и таза характеризуется самыми высокими цифрами. Следует отметить, что во II периоде зрелого возраста поперечные размеры тела (ширина плеч и ширина таза) оцениваются самыми высокими цифрами. Наши данные не выявили каких-либо достоверных различий в рассматриваемых показателях среди представительниц основной и контрольной групп.

Таким образом, антропометрические исследования позволили установить в основной и контрольной группах женщин возрастные и конституциональные различия, которые оказывают влияние на тип телосложения. Полученные данные по оценке крепости телосложения позволили объективно характеризовать особенности физического развития женщин основной и контрольной групп на отдельных этапах онтогенетического развития. Наши данные показывают, что самые низкие цифры массо-ростового индекса определяются в группах женщин астенической конституции (табл. 3 и 4). Следует отметить, что во II периоде зрелого возраста во всех группах женщин отмечается значительный прирост показателей рассматриваемого индекса. В основной и контрольной группе показатели массо-ростового индекса не имеют достоверных различий.

Следует отметить, что во II периоде зрелого возраста во всех группах женщин отмечается значительный

Таблица 3

Индексы крепости телосложения женщин отдельных типов конституций зрелого возраста I периода

Показатели	Тип конституции	Исследуемая группа	
		Основная	Контрольная
Массо-ростовой индекс, г/см	Астенический	361,45 ± 3,89	386,41 ± 3,96*
	Нормостенический	389,32 ± 4,15	411,15 ± 4,25*
	Гиперстенический	396,15 ± 4,22	426,11 ± 4,35*
Площадь тела/масса тела, ед.	Астенический	2,36 ± 0,03	2,44 ± 0,04
	Нормостенический	2,42 ± 0,04	2,56 ± 0,05
	Гиперстенический	2,54 ± 0,05	2,67 ± 0,06
Индекс Эрисмана, см	Астенический	4,54 ± 0,08	5,12 ± 0,09*
	Нормостенический	4,78 ± 0,09	5,57 ± 0,14
	Гиперстенический	4,98 ± 0,12	5,67 ± 0,17*
Индекс Пинье, ед.	Астенический	11,23 ± 0,21	10,52 ± 0,19
	Нормостенический	7,52 ± 0,17	6,78 ± 0,15*
	Гиперстенический	5,67 ± 0,13	5,12 ± 0,12

*Примечание: * – достоверность различий в сравнении показателей женщин основной и контрольной групп при p < 0,05.*

Таблица 4

Индексы крепости телосложения женщин отдельных типов конституций зрелого возраста II периода

Показатели	Тип конституции	Исследуемая группа	
		Основная	Контрольная
Массо-ростовой индекс, г/см	Астенический	396,25 ± 3,89	411,25 ± 3,98*
	Нормостенический	405,45 ± 4,08	425,33 ± 4,26*
	Гиперстенический	421,34 ± 4,18	442,41 ± 4,45*
Площадь тела/масса тела, ед.	Астенический	2,56 ± 0,03	2,71 ± 0,04
	Нормостенический	2,61 ± 0,04	2,89 ± 0,05
	Гиперстенический	2,78 ± 0,05	2,98 ± 0,06
Индекс Эрисмана, см	Астенический	4,98 ± 0,04	5,08 ± 0,05
	Нормостенический	5,61 ± 0,06	5,87 ± 0,07
	Гиперстенический	5,98 ± 0,07	6,12 ± 0,08
Индекс Пинье, ед.	Астенический	10,21 ± 0,09	9,25 ± 0,08
	Нормостенический	8,22 ± 0,07	7,67 ± 0,06
	Гиперстенический	6,45 ± 0,05	5,78 ± 0,05*

*Примечание: * – достоверность различий в сравнении показателей женщин основной и контрольной групп при p < 0,05.*

прирост показателей рассматриваемого индекса. В основной и контрольной группе показатели массо-ростового индекса не имеют достоверных различий. Исследование соотношения площадь тела/масса тела позволяет устанавливать экоадаптированность тела обследуемых лиц. Расчеты показывают, что самые высокие цифры рассматриваемого индекса определяются у женщин астенической конституции. Следует отметить, что в группах женщин II периода зрелого возраста значения расчетного индекса возрастают во всех обследуемых группах женщин. Нами не выявлены достоверные различия в показателях рассматриваемого индекса среди женщин основной и контрольной групп.

Расчеты индекса Эрисмана оценивают степень развития грудной клетки. Величина индекса Эрисмана среди женщин гиперстенической конституции характеризуется самыми высокими цифрами. Достоверных возрастных и групповых различий в значениях индекса Эрисмана нами не выявлено. Показатели индекса Пинье позволяют характеризуют крепость телосложения обследуемых лиц. Расчеты индекса Пинье установили, что среди женщин астенической конституции отмечается узкосложенный тип телосложения, тогда как среди представительниц гиперстенической конституции показатели расчетного индекса равняются минимальным значениям и характеризуют широкосложенность тела. Следует отметить, что у всех женщин II периода зрелого возраста определяется больше лиц с брахиморфными и мезоморфными типами телосложения. У женщин основной и контрольной групп показатели индекса Пинье не имеют достоверных различий. Таким образом, показатели пропорциональности и гармоничности телосложения женщин характеризуются конституциональными и возрастными особенностями.

Заключение. Нами получены новые данные о морфотипологических и конституциональных особенностях здоровых женщин зрелого возраста и с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. Установлена взаимосвязь развития заболеваний позвоночника с конституциональным типом. Показано, что гиперстенический тип конституции можно рассматривать как фактор, приводящий к раннему возникновению и неблагоприятному течению дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника. Показатели морфотипологического и конституционального статуса женщин зрелого возраста с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника следует использовать в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доронин Б. М., Филатов О. М., Шевченко О. Э. Краткое практическое руководство по соматотипированию в медицинской антропологии. Новосибирск, 1998. 48 с.
2. Дралюк М. Г., Николаев В. Г., Исаева Н. В. Остеохондроз позвоночника: конституциональный подход к изучению проблемы // Актуальные вопросы интегративной антропологии: мат. Красноярск. 2001. Т. 1. С. 98-101.
3. Исаева Н. В. Конституциональные особенности патоморфологических субстратов пояснично-крестцового остеохондроза позвоночника // Актуальные вопросы морфологии. Красноярск, 2005. С. 104-106.
4. Койносов П. Г., Вихарева Л. В., Орлов С. А., Койносов Ал.П., Орлова И. С. Конституциональные особенности мужчин 22-60 лет с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника // Медицинская наука и образование Урала. 2019. Том 20, № 2 (98). С. 57-60.
5. Корнетов Н. А. Клиническая антропология – методологическая основа целостного подхода в медицине // Актуальные вопросы и достижения современной антропологии: мат. межд. конф. Новосибирск, 2006. С. 52-57.

6. Никитюк Д. Б., Мирошкин Д. В., Букавнева Г. С. Клинико-антропологические параллели: новые подходы // Морфологические ведомости. 2007. № 1-2. С. 259-262.
7. Николаев В. Г., Николаева Н. Н., Синдеева Л. В., Николаева Л. В. Антропологические обследования в клинической практике. Красноярск: Версо, 2007. 173 с.
8. Юхвид Е. В., Орлов С. А., Орлова И. С. Оптико-топографические показатели позвоночного столба у детей с сутулым типом осанки // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 4. С. 287-288.
9. Tellenbah H. Anthropologische Wende in der Medizin // Nervenarzt. Berlin, 1981. v. 51. n. 5. P. 302-306.
10. Weyerer S. Physical Exercise and Psychological Health // Sports Med. 1994. V. 17, № 2. 108 p.
11. Zimmerman M. R. Foundations of medical anthropologie // Anatomy at al. context. 1985. v. VII, Phill. 214 p.

Контактная информация
Койносов Петр Геннадьевич, тел.: +7 (3452) 20-92-67,
e-mail: koynosov@yandex.ru.

Сведения об авторах

Койносов Петр Геннадьевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой физвоспитания и ЛФК ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. г. Тюмень.

Пантелеев Сергей Михайлович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. г. Тюмень.

Орлов Сергей Александрович, к. м. н., доцент кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. г. Тюмень.

Койносов Александр Петрович, д. м. н., профессор кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. г. Тюмень.

Белов Николай Николаевич, к. м. н., доцент кафедры анатомии человека, топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Куренков Е. Л., Макарова В. В., Волчихин М. В.
ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГМУ Минздрава России, г. Челябинск

АНАЛИЗ ВОЗРАСТНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МЕЖПОЗВОНКОВОГО ДИСКА У ЧЕЛОВЕКА

Цель. *Оценить морфологические особенности грыж межпозвонкового диска у лиц разного возраста.*
Материалы и методы. *Исследовали морфологические характеристики 35 случаев грыж межпозвонковых дисков, полученных в ходе плановых оперативных вмешательств у лиц с радикулярным синдромом в возрасте от 19 до 70 лет.*
Результаты. *В 32 случаях оперативное вмешательство проводилось в сегменте L4-S1. Наиболее часто оперативному вмешательству подвергались лица в возрастных диапазонах 30-39 лет и 50-59 лет. По данным микроскопии грыжа диска являлась волокнистым хрящом без признаков воспалительной реакции. Клеточный состав был представлен в основном изогенными группами хондроцитов. В ряде случаев встречалось сочетание одиночных хондроцитов и изогенных групп. В 11 случаях наблюдались скопления фибробластов. Кроме того, на гистопрепарате были видны щелевидные пространства, заполненные эритроцитами. Отсутствовали эндотелиоциты и перициты. Окрашивание по методу Ван Гизона давало цвета в диапазоне от бледно-розового до желтого цвета. При этом признаки склероза присутствовали в большей или меньшей степени во всех возрастных группах.*
Заключение. *Статистически значимые корреляционные взаимосвязи между возрастом и количеством изогенных групп, одиночных хондроцитов, фибробластов, а также между возрастом и выраженностью склероза по данным проведенного исследования не обнаружены.*
Ключевые слова: *грыжа межпозвонкового диска, волокнистый хрящ, хондроцит, изогенная группа.*

Актуальность. В течение жизни позвоночный столб испытывает нагрузки относительно фронтальной, горизонтальной и сагиттальной осей, закономерным итогом которых становится развитие дегенеративных изменений его компонентов. Максимальную нагрузку как по величине, так и по амплитуде несет поясничный отдел позвоночника. Это объясняется его анатомическими особенностями: расположение суставных отростков в сагиттальной плоскости, при этом их верхние суставные поверхности направлены медиально, а нижние – латерально; расположение поперечных отростков во фронтальной плоскости; остистые отростки плоские, короткие с утолщенными концами, расположенные перпендикулярно фронтальной плоскости, массивность тел позвонков по сравнению с вышележащими отделами. Как следствие, у межпозвонковых дисков поясничного отдела позвоночника больше диаметр и высота, обеспечивающие адекватные амортизирующие характеристики. С течением времени структуры позвоночного столба, попадающие в область максимальной нагрузки, подвергаются адаптивной структурной перестройке. В частности, костная ткань позвонков отвечает формированием остеофитов. Также происходит развитие унковертебрального артроза, оссификация продольных связок. Подвергается изменениям и сам межпозвонковый диск. Относительное снижение его высоты (по результатам рентгенологических исследований) является косвенным признаком развития в нем дегенеративных изменений [2, 4]. Кроме того, по результатам магнитно-резонансной томографии в местах, где наблюдались изменения при рентгенологических исследованиях, обязательно присутствуют грыжи или протрузии. Широко применяемые методы консервативной терапии, к сожалению, недостаточно эффективны [5, 11]. В связи с этим все большее число пациентов, особенно трудоспособного возраста, склоняются к выбору оперативных вариантов лечения [3, 4, 7]. Тем не менее, и такие радикальные методы решения вопроса не дают ожидаемого эффекта: в большинстве случаев сохраняется болевой синдром и, как следствие, снижение толерантности к динамической и статической нагрузке. Кроме того, повторные результаты магнитно-резонансной томографии позвоночника часто демонстрируют рецидив грыжи диска. При этом в ряде случаев грыжа межпозвонкового диска имеет больший размер, чем до оперативного вмешательства [6, 8, 9, 10]. Учитывая тот факт, что данная категория лиц старается избегать дополнительных нагрузок на позвоночник, то возникает закономерный вопрос, чем это обусловлено? Поскольку грыжа диска представляет собой пролабирование пульпозного ядра вследствие разрыва фиброзного кольца, с одной стороны, а с другой – межпозвонковый диск является синхондрозом [2], то вызывает сомнение способность хрящевой ткани к пролабированию с учетом ее физических характеристик. Возникает еще один спорный момент. Среди клиницистов господствует мнение, что выраженность структурных изменений позвоночно-двигательного сегмента в течение жизни неуклонно увеличивается. На основании этого можно предположить, что в общей популяции к определенному возрастному промежутку практически в 100% случаев должны присутствовать выраженные клинические проявления. Однако в реальности это далеко не так очевидно. Дебют клинических проявлений не всегда

Kurenkov E. L., Makarova V. V., Volchihin M. V.

ANALYSIS OF AGE–RELATED MORPHOLOGICAL CHANGES IN HUMAN INTERVERTEBRAL DISC

Aim. *To estimate morphological features of intervertebral disc hernias in humans of different ages.*
Material and methods. *It was research morphological characteristics in 35 cases of intervertebral disc hernias that were received during planned surgical interventions in individuals with radicular syndrome aged 19 to 70 years.*
Results. *In 32 cases surgical interventions were performed in L4-S1 segment. Individuals in the age of 30-39 years and 50-59 years underwent surgical intervention most often.*
According to results of microscopy intervertebral disc hernia is fibrocartilage without signs of inflammation. Cells were represented mainly by isogenic chondrocyte groups. In some cases there was combination of single chondrocytes and isogenic chondrocyte groups. In 11 cases it was seen clusters of fibroblasts. In addition, histological specimens showed slit-like spaces filled with erythrocytes. Endothelial cells and pericytes absented. Van Gieson staining yielded colors ranging from pale pink to yellow. Signs of sclerosis were presented more or less in all age groups.
Conclusion. *Statistically significant correlation between age and number of isogenic groups, single chondrocytes, fibroblasts, and also between age and degree of sclerosis was not found according to results of research.*
Keywords: *intervertebral disc hernia, fibrocartilage, chondrocyte, isogenic group.*

коррелирует с возрастом. У ряда пациентов при первичном обращении диагностируются крупные грыжи диска, которые ранее были бессимптомными. Частота обострений и выраженность симптоматики редко согласуется со степенью дегенеративных изменений позвоночно-двигательного сегмента, в том числе, с размером и локализацией грыжи межпозвонкового диска [12]. Таким образом, остается до конца неясным, что собой представляет понятие «грыжа межпозвонкового диска», с точки зрения нормальной анатомии. Поэтому целесообразно подробно рассмотреть ее морфологические характеристики, что позволит разграничить патологические и естественные возрастные изменения.

Цель. Оценить морфологические особенности грыж межпозвонкового диска у лиц разного возраста.

Материалы и методы. В процессе работы исследовали морфологические характеристику 35 случаев грыж межпозвонковых дисков у лиц с радикулярным синдромом, которые были получены в ходе плановых оперативных вмешательств, проводимых в условиях нейрохирургического отделения ГБУЗ ОКБ № 3. Грыжи дисков встречались в сегментах L2-L3, L3-L4, L4-L5, L5-S1. Удаление проводилось методами эндоскопической дискэктомии, микрохирургической дискэктомии, ляминэктомии. Извлекаемый материал фиксировался в 10% нейтральном забуференном растворе формалина (ООО «ЭргоПродакшн», Россия) в течение 24 часов. Соотношение ткань/формалин составляло 1:30. Возраст пациентов колебался от 19 до 70 лет. Гендерный состав представлен в 21 случае мужчинами в возрасте от 22 до 69 лет и в случаях 14 женщинами) в возрасте от 19 до 70 лет.

Подготовка гистопрепаратов к исследованию осуществлялась на базе ГБУЗ ЧОПАБ. Заливка в парафин (ГИСТОМИКС, ООО «ЭргоПродакшн» (Россия), температура плавления 52-54 °С) проводилась по стандартной методике на заливочной станции Microm EC-350 (Microm, Германия). Полученный рабочий материал окрашивался гематоксилином-эозином (Гематоксилин Майера – BioVitrum, Россия; Эозин, 1% спиртовый раствор – BioVitrum, Россия) и красителем Ван-Гизона (BioVitrum, Россия) по стандартной методике на автоматическом гистологическом мультистейнере Tissue-Tek DRS 2000 (Sakura Seiki Co. Ltd, Япония).

В каждом случае исследуемый микропрепарат анализировали визуально с помощью оптической системы микроскопа Levenhuk 870T (США) с использованием объективов с увеличениями ×4, ×10 и ×40. Снимки микропрепарата фиксировали цифровой камерой Toupcam (Китай) с помощью программного пакета ToupLite (Китай), входящего в комплект. Визуальную и количественную оценку осуществляли в программе ImageJ 2.0.0-rc-43/1.50e с применением калибровочного слайда X/Y OPLENIC (Китай) с ценой деления шкалы 0,01 мм. Математическую и статистическую обработку полученных данных выполняли в программе MS Excel 2011 for Mac.

Результаты. В большинстве случаев оперативное вмешательство проводилось в сегменте L4-S1 (32 случая), в двух случаях в сегменте L3-L4 и один случай – L2-L3. Полученные образцы были разделены на 7 возрастных групп:

- 1-я группа 10-19 лет (1 случай);
- 2-я группа 20-29 лет (4 случая);
- 3-я группа 30-39 лет (9 случаев);
- 4-я группа 40-49 лет (5 случаев);
- 5-я группа 50-59 лет (12 случаев);
- 6-я группа 60-69 лет (3 случая);
- 7-я группа 70-79 лет (1 случай).

Если рассматривать возрастные промежутки, то наиболее часто оперативные вмешательства проводились в возрастном диапазоне 30-39 лет (9 случаев) и 50-59 лет (12 случаев) (рис. 1).

По данным микроскопии грыжа диска представляла собой волокнистый хрящ без признаков воспалительной реакции (рис. 2). Клеточный состав был представлен в основном изогенными группами

хондроцитов. Количество изогенных групп колебалось от 0 до 497 и составляло в среднем – 155; количество хондроцитов в изогенной группе – от 2 до 30 (в среднем – 7). В ряде случаев помимо изогенных групп встречались одиночные хондроциты. Их численность находилась в диапазоне от 0 до 163 (в среднем – 20). При этом в каждом случае, чем больше изогенных групп, тем меньше одиночных хондроцитов, и наоборот. Кроме того, в 11 случаях присутствовали скопления фибробластов. Их количество варьировало от 5 до 1520 (в среднем 464 клетки на всей площади среза). Подобные случаи были представлены во всех возрастных группах. Таким образом, отсутствовала статистически значимая корреляционная взаимосвязь между возрастом и количеством изогенных групп, одиночных хондроцитов, фибробластов (рис. 3).

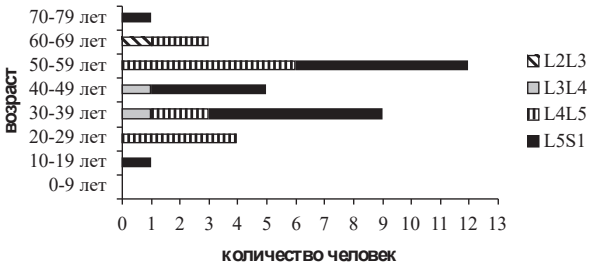


Рис. 1. Частота поражений поясничных межпозвонковых дисков в зависимости от возраста

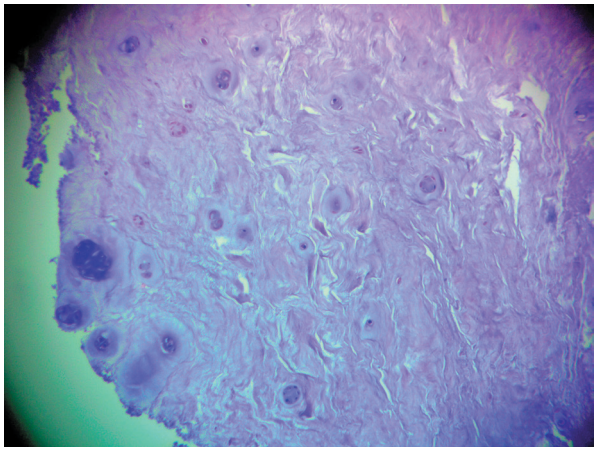


Рис. 2. Грыжа межпозвонкового диска L5-S1 у пациента в возрасте 33 лет (объектив ×10, окраска гематоксилин-эозин): волокнистый хрящ без воспалительных изменений

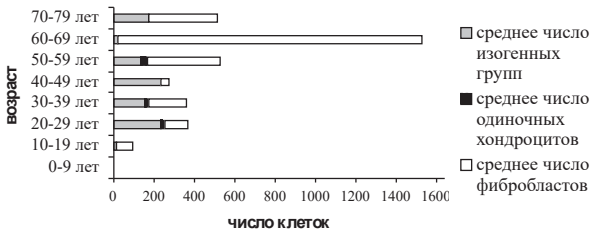


Рис. 3. Число изогенных групп, одиночных хондроцитов, фибробластов на гистологическом срезе в зависимости от возраста

Помимо этого, на гистопрепарате были видны щелевидные пространства, заполненные только эритроцитами. Эндотелиоциты и перициты отсутствовали (рис. 4).

Окрашивание по методу Ван Гизона давало цвета в диапазоне от бледно-розового до желтого цвета (рис. 5). При этом признаки склероза присутствовали в большей или меньшей степени во всех возрастных группах. Не обнаружено статистически значимой корреляционной взаимосвязи между возрастом и выраженностью склероза (рис. 6).

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что чаще всего образование грыжи диска в поясничном отделе позвоночника происходило в сегменте L4-S1. Это подтверждается и ранее проведенными клиническими исследованиями.

Наиболее значимые структурные изменения межпозвонкового диска наблюдались у лиц трудоспособного возраста, что также согласуется с данными других авторов.

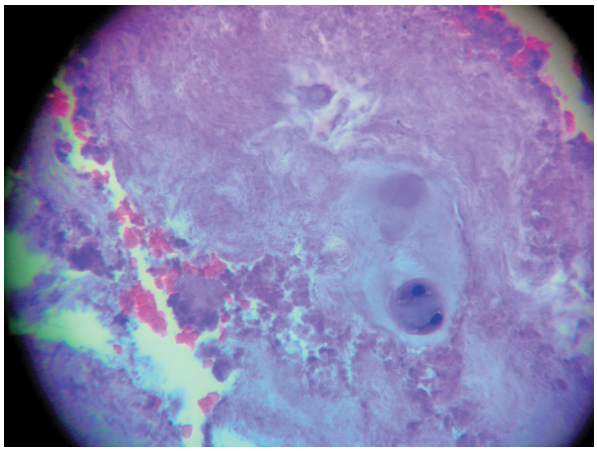


Рис. 4. Грыжа межпозвонкового диска L5-S1 у пациента в возрасте 33 лет (объектив ×40, окраска гематоксилин-эозин): видны щели, заполненные эритроцитами; эндотелиоциты и перициты отсутствуют

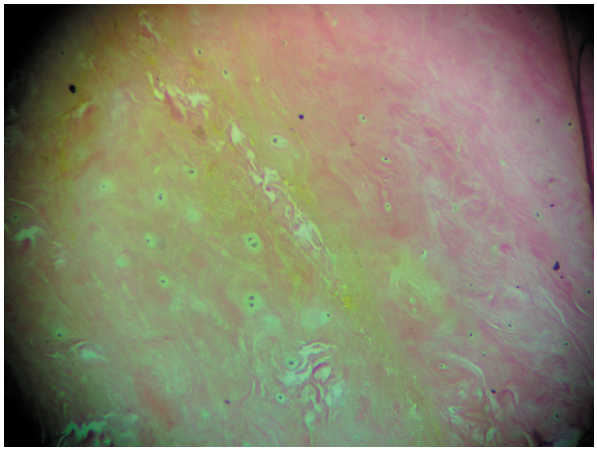


Рис. 5. Грыжа межпозвонкового диска L4-L5 у пациентки в возрасте 29 лет (объектив ×10, окраска методом Ван Гизона)

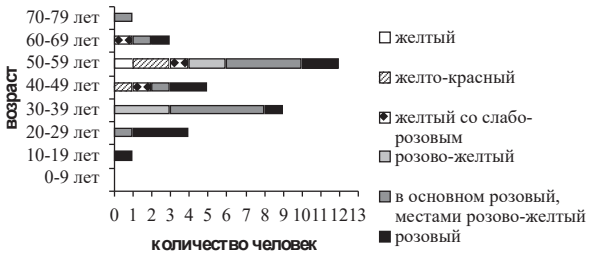


Рис. 6. Цветовой диапазон при окрашивании по методу Ван Гизона микропрепаратов грыж межпозвонковых дисков в зависимости от возраста

Однако, согласно собственным наблюдениям, выявлено два характерных пиковых возрастных промежутка 30-39 лет и 50-59 лет, когда чаще всего проводилось оперативное лечение. И если в первом промежутке это, вероятно, связано с максимальными физическими нагрузками и характером деятельности, то во втором случае не исключалось дополнительное влияние произошедших структурных изменений позвоночно-двигательного сегмента. Снижение в промежутке 40-49 лет, вероятно, обусловлено социальными причинами либо ограниченным количеством наблюдений.

Тот факт, что дегенеративные изменения с возрастом должны усугубляться не вызывает сомнений. Тем не менее, результат окрашивания гистопрепаратов по методике Ван Гизона позволяет утверждать, что степень их выраженности носит сугубо индивидуальный характер даже в пределах одной возрастной группы. Утверждение клиницистами тезиса, что обострение связано с увеличением объема грыжи за счет отека и воспалительной реакции, также не нашло отражения по результатам проведенного гистологического исследования. Поскольку ни на одном гистопрепарате не выявлено характерных признаков процесса воспаления, маловероятно, что диск подвергается интенсивному разрушению.

Что касается высоты межпозвонкового диска, то в норме в разных отделах позвоночника она отличается. Согласно Попелянскому Я. Ю., в поясничном отделе это 10-12 мм, в шейном – 5-6 мм, в грудном 3-4 мм. С точки зрения нормальной анатомии, все объясняется объемом выполняемых движений, а также величиной статической и динамической нагрузки. В связи с эволюционно приобретенным прямохождением, позвоночный столб человека испытывает наибольшую нагрузку в вертикальной плоскости [2]. Результаты проводимых рентгенологических исследований не позволяют оценить изменение высоты диска в течение всего жизненного цикла, поскольку проводятся, как правило, только при наличии клинических показаний. Нельзя исключить также, что в период формирования опорно-двигательного аппарата конкретного индивидуума создается определённый биомеханический стереотип. Он закладывает характер распределения нагрузки, в том числе, на позвоночно-двигательный сегмент. Кроме того, если провести параллель с законами физики, то чем больше отношение высоты упругого элемента к площади поперечного сечения при прочих равных условиях, тем выше амортизирующие свойства, а, следовательно, устойчивость к воздействию переменной динамической нагрузки. Однако в результате постоянно действующей статической и динамической нагрузки относительная высота межпозвонкового диска с течением времени должна становиться меньше (упрочнение исходного материала вызывает снижение упругости и появление остаточных деформаций), а с учетом закона сохранения объема площадь поперечного сечения больше [1].

Учитывая сказанное, можно предположить, что в течение жизни под воздействием постоянных нагрузок и возрастных изменений происходит снижение амортизирующих свойств хрящевой ткани. В результате остаточных деформаций снижается высота межпозвонкового диска, а, следовательно, увеличивается его диаметр, что в определенных случаях выглядит как грыжа. Сама грыжа – это в целом ряде случаев результат появления необратимых усталостных разрушений упругого элемента [1].

Кроме того, любое, даже малоинвазивное, оперативное вмешательство провоцирует нарушение стабильности позвоночно-двигательного сегмента, что ведет к возрастанию нагрузки на его отдельные компоненты, создавая концентраторы напряжений. Поэтому, вероятно, под воздействием совокупности этих негативных факторов происходит дальнейшее геометрическое разрастание волокнистого хряща, что по результатам инструментальных методов исследования диагностируется как рецидив грыжи.

Заключение. Таким образом, грыжа межпозвонкового диска представляет собой волокнистый хрящ без признаков некроза и воспалительной реакции, но с явлениями склероза, выраженность которых носит индивидуальный характер. Исходя из всего вышеизложенного, можно также предположить, что формирование грыжи межпозвонкового диска, вероятно, носит компенсационный характер. Закономерный адаптационный процесс на определенном этапе завершается нарушением упругих свойств и целостности тканей. В большей степени это, возможно, связано с локализацией участка разрастания волокнистого хряща в анатомически ограниченном пространстве, таком как межпозвонковое отверстие или позвоночный канал.

ЛИТЕРАТУРА

1. Биргер И. А., Мавлютов Р. Р. Сопротивление материалов: учебное пособие / И. А. Биргер, Р. Р. Мавлютов. М.: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит. 1986. 560 с.
2. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. 5-е изд. / Я. Ю. Попелянский. М.: МЕДпресс-информ. 2011, 672 с.
3. Alvi M. A., Kerezoudis P., Wahood W., Goyal A., et al. Operative Approaches for Lumbar Disc Herniation: A Systematic Review and Multiple Treatment Meta-Analysis of Conventional and Minimally Invasive Surgeries // World Neurosurgery. 2018. Vol. 114. P. 391-407.e2.

4. Benzakour T., Igoumenou V., Mavrogenis A. F., Benzakour A. Current concepts for lumbar disc herniation // International Orthopaedics. 2019. Vol. 43, № 4. P. 841-851.
5. Colombier P., Clouet J., Hamel O., Lescaudron L., et al. The lumbar intervertebral disc: from embryonic development to degeneration // Joint Bone Spine. 2014. Vol. 81, № 2. P. 125-129.
6. Farber S. H., Han J. L., Elsamadicy A. A., Hussaini Q., et al. Long-term Cost Utility of Spinal Cord Stimulation in Patients with Failed Back Surgery Syndrome // Pain Physician. 2017. Vol. 20, № 6. P. E797-E805.
7. Gugliotta M., da Costa B. R., Dabis E., Theiler R., et al. Surgical versus conservative treatment for lumbar disc herniation: a prospective cohort study // BMJ Open. 2016. Vol. 6, № 12. e012938.
8. Huang W., Han Z., Liu J., Yu L., et al. Risk factors for recurrent lumbar disc herniation. A systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, № 2. e2378.
9. Kesikburun B., Eksioglu E., Turan A., Adiguzel E. et al. Spontaneous regression of extruded lumbar disc herniation: correlation with clinical outcome // Pakistan Journal of Medical Sciences. 2019. Vol. 35, № 4. P. 974-980.
10. Wilson C. A., Roffey D. M., Chow D., Alkherayf F., et al. A systematic review of preoperative predictors for postoperative clinical outcomes following lumbar discectomy // Spine Journal. 2016. Vol. 16, № 11. P. 1413-1422.
11. Yamaguchi J. T., Hsu W. K. Intervertebral disc herniation in elite athletes // International Orthopaedics. 2019. Vol. 43, № 4. P. 833-840.
12. Zehra U., Noel-Barker N., Marshall J., Adams M. A., et al. Associations between intervertebral disc degeneration grading schemes and measures of disc function // Journal of Orthopaedic Research. 2019. Vol. 37, № 9. P. 1946-1955.

Контактная информация

Макарова Виктория Владиславовна, тел.: +7-922-231-96-23, e-mail: makarova.nadezhdachel@mail.ru.

Сведения об авторах

Куренков Евгений Леонидович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Макарова Виктория Владиславовна, зав. отделением дневного стационара поликлиники, врач-невролог ФКУЗ «МСЧ МВД России по Челябинской области», г. Челябинск; ассистент кафедры анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск.

Волчихин Максим Валерьевич, зав. патологоанатомическим отделением № 3, врач-патологоанатом ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро», г. Челябинск.

Низамов Ф. Х.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

МОРФОУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВНЕМОЗГОВЫХ АРТЕРИЙ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ СТРОЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО КРУГА БОЛЬШОГО МОЗГА

Цель исследования. *Выявить количественные особенности артерий основания головного мозга при различных вариантах строения артериального круга большого мозга (АКБМ).*
Материал и методы. *На 183 извлеченных препаратах головного мозга от трупов людей зрелого возраста (21-59 лет, мужчин – 133, женщин – 50) проведена морфометрическая обработка начальных отделов (от начала до отхождения первых корковых ветвей) передних, средних и задних мозговых артерий. Варианты строения АКБМ определялись по происхождению задних мозговых артерий.*
Результаты. *Артериальный круг большого мозга является центральным анастомотическим образованием, обеспечивающим как межполушарный, так и межсистемный переток крови. Основная форма круга, когда обе задние мозговые артерии начинались от развилки базилярной артерии, встречалась в 69,7% случаев. Переходная форма, когда в формировании задних мозговых артерий с одной, либо обеих сторон одинаково принимают участие базилярная и внутренняя сонная артерии, встречалась в 17,4% случаев; только сонная (передняя либо задняя трифуркация сонной артерии) – в 12,9%.*
Заключение. *Отличающиеся от классических форм, варианты строения АКБМ могут явиться причиной нарушений мозгового кровообращения. Оптимальные условия кровотока (как межполушарного, так и в бассейнах отдельных мозговых артерий) – при основной форме.*
Ключевые слова: *артериальный круг большого мозга, анатомические варианты, передние средние и задние мозговые артерии.*

Актуальность. Широкое внедрение в клиническую практику новых методов исследования артерий головного мозга, в частности ультразвукового ангиосканнирования, магнитно-резонансной томографии, требует проведения предварительной (для формирования референтных значений) количественной характеристики их. Возникает необходимость создать базу данных по параметрам артерий в нормальных условиях, чтоб сравнить получаемые в прижизненных исследованиях результаты. Не исключается роль вариантов АКБМ в срыве компенсации снабжения кровью головного мозга и причины хронической недостаточности мозгового кровообращения [4]. Особое значение они приобретают при отличных от классической (основной) формы строения артериального круга большого мозга (АКБМ) которые встречаются весьма часто. Ряд авторов считает варианты строения АКБМ фактором риска острых нарушений мозгового кровотока и причиной хронической недостаточности мозгового кровообращения, а заболеваемость и смертность от сосудистых поражений артерий головного мозга составляет значительную часть от общей заболеваемости [2].

Материал и методы. На 183 извлеченных препаратах головного мозга от трупов людей зрелого возраста (21-59 лет, мужчин – 133, женщин – 50) проведена морфометрическая обработка начальных отделов (от начала до отхождения первых корковых ветвей) передних, средних и задних мозговых артерий. Сосуды заполнялись окрашенными массами с последующими измерениями диаметра, длины, по известным формулам рассчитывались площадь поперечного сечения (ППС) и объем крови в отрезке сосуда, что давало возможность, на основе математического моделирования условий кровотока [9] провести сравнительную оценку функциональных их возможностей. Варианты строения АКБМ определялись по происхождению задних мозговых артерий.

Полученные результаты. Множество форм артериального круга можно свести, для получения сравнимых параметров, к следующим. Классическая или основная форма артериального круга большого мозга, когда обе задние мозговые артерии являлись производными основной, имелись передняя и задние соединительные артерии на исследованном материале определилась в 69,7% наблюдений. При происхождении одной, либо обеих ЗМА в равной степени из внутренней сонной и основной артерии, форма круга называлась переходной, она встретилась на 20 препаратах (17,4%), причем с обеих сторон – 11 раз, только слева 6, справа – 3 раза. Сонная форма (передняя или же задняя трифуркация внутренней сонной) составила 12,9% (14 препаратов). Задняя мозговая артерия происходила из левой сонной в 9 наблюдениях, из правой – 4, с обеих сторон – 1 раз. В одном наблюдении от правой внутренней сонной артерии отходили обе передние мозговые и одна задняя мозговая артерии, что было квалифицировано как квадрифуркация ее. В 4,6% (5 наблюдений) обе передние мозговые артерии начинались от одной внутренней сонной (слева – 3, справа – 2), то есть налицо была передняя трифуркация внутренней сонной. На исследованном материале незамкнутых форм АКБМ не выявлено. Количественные показатели СМА

Nizamov F. H.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF EXTRA BRAIN ARTERIES IN ANATOMIC VARIANTS OF THE CEREBRAL ARTERIAL CIRCLE

Aim. *To reveal quantitative features of basal cerebral arteries in various options of the cerebral arterial circle structure.*

Materials and methods. *183 brain samples of human corpses (21-59 years; male – 133, female – 50) were studied. Morphometry of initial parts of anterior, middle and posterior cerebral arteries was performed. Options of the structure of an arterial circle were defined by origin of posterior cerebral arteries*

Results and discussion. *The cerebral arterial circle is the central anastomotic structure, which provides blood flow both between cerebral hemispheres and intersystem. The main form of a circle when right and left posterior cerebral arteries began from a basilar artery bifurcation was found in 69.7%. Intermediate form, when the basilar and internal carotid arteries equally participate in the formation of the posterior cerebral arteries from one or both sides, was found in 17.4% of cases; only the carotid (anterior or posterior trifurcation of the carotid artery) – in 12.9%.*

Conclusion. *Variants of the cerebral arterial circle structure, which differ from the classical forms, can cause cerebrovascular disorders. The optimal blood flow conditions (both interhemispheric and in the basins of individual cerebral arteries) are in the main form. In intermediate and carotid forms, these conditions are much worse. Most adverse – open circle shape.*

Keywords: *cerebral arterial circle, anatomic variants, anterior, middle and posterior cerebral arteries.*

при разных вариантах строения АКБМ представлены в таблице 1. Как видно из данных таблицы, при основной форме АКБМ различия в количественных показателях СМА по полушариям незначительны и статистически не достоверны. Переходная форма отличается от основной выраженным разбросом этих показателей: на стороне происхождения ЗМА в равной степени от ВСА и основной артерии они значительно превышают таковые с противоположной стороны. Передняя трифуркация ВСА встретилась лишь на одном наблюдении, поэтому не получены сравнимые параметры. При задней трифуркации выраженной разницы в показателях СМА также не было выявлено.

Таблица 1

Количественные параметры СМА при разных формах строения АКБМ

Форма АКБМ	Полушарие	Диаметр, мм	Длина, мм	ППС, мм^2	Объем крови, мм^3
Основная	пр.	3,19 ± 0,12	21,99 ± 2,79	7,97 ± 0,82	139,89 ± 22,04
	лев.	3,49 ± 0,10	20,80 ± 2,72	7,20 ± 0,47	125,24 ± 21,08
Переходная	пр.	3,08 ± 0,27	25,57 ± 4,31	7,70 ± 0,81	194,27 ± 39,87
	лев.	2,96 ± 0,19*	28,69 ± 3,91	7,09 ± 0,35	156,59 ± 18,56
Трифуркация задняя	пр.	3,03 ± 0,45	19,26 ± 3,28	7,82 ± 1,88	166,52 ± 49,86
	лев.	2,92 ± 0,44	19,88 ± 6,24	7,16 ± 1,73	144,51 ± 56,89*

*Примечание: * – p ≥ 0,05.*

СМА являясь основным сосудом, питающим обширную область головного мозга, включая и подкорковые ядра, по количественной характеристике и функциональным возможностям остается более стабильной при разных формах АКБМ.

Таблица 2

Количественные параметры ПМА при разных формах строения АКБМ

Форма АКБМ	Полушарие	Диаметр, мм	Длина, мм	ППС, мм^2	Объем крови, мм^3
Основная	пр.	2,41 ± 0,09	12,41 ± 0,42	4,80 ± 0,43	61,54 ± 5,91
	лев.	2,74 ± 0,10	12,09 ± 0,45	4,67 ± 1,15	61,80 ± 6,33
Переходная	пр.	2,27 ± 0,18	11,70 ± 0,50	4,252 ± 0,649	51,62 ± 3,88
	лев.	2,33 ± 0,26	11,70 ± 0,49	4,62 ± 0,79	51,62 ± 3,88
Трифуркация задняя	пр.	2,64 ± 0,15	12,20 ± 0,10	6,46 ± 0,71	48,88 ± 10,88
	лев.	1,54 ± 0,30	14,00 ± 1,26	2,15 ± 0,32	26,70 ± 9,57

Таблица 3

Количественные параметры ЗМА при разных формах строения АКБМ

Форма АКБМ	Полушарие	Диаметр, мм	Длина, мм	ППС, мм^2	Объем крови, мм^3
Основная	пр.	2,51 ± 0,12	17,43 ± 1,57	4,97 ± 0,90	80,31 ± 10,26
	лев.	2,34 ± 0,20	17.22 ± 1,20	4,17 ± 0,83	68,40 ± 10,90
Переходная	пр.	2,44 ± 0,12	18,34 ± 4,25	5,28 ± 0,31	138,10 ± 21,39
	лев.	2,43 ± 0,20	20,34 ± 4,10	5,61 ± 0,33	114,92 ± 12,97
Трифуркация задняя	пр.	3,00 ± 0	3,15 ± 0,35	27,00 ± 5,85	20,50 ± 5,50
	лев.	3,00 ± 0	2,50 ± 0	23,33 ± 6,67	22,50 ± 1,50

На стороне трифуркации условия кровотока в ПМА в значительной мере ухудшаются, так как все показатели, кроме длины предкоммуникационного отдела, резко уменьшены.

Задние мозговые артерии при основной форме АКБМ являются производными основной, количественные характеристики их даны в таблице 3.

Обсуждение полученных результатов. Цереброваскулярная патология остается важной проблемой современной неврологии и нейрохирургии. Общепризнано, что развитие мозговых катастроф главным образом определяется на уровне микро- и макроангиопатий, инициирующих метаболические, нейродинамические и гемодинамические нарушения [10]. Основная роль при этом отводится артериальной гипертонии и атеросклеротическим поражениям как экстра-, так и интракраниальных артерии. Однако «омоложение» мозговых катастроф диктует необходимость изучения иных патогенетических вариантов недостаточности мозгового кровообращения [3, 5]. В связи с этим в последние годы был проведен ряд исследований, касающихся роли отдельных факторов, вызывающих хроническую ишемию мозга, таких, как врожденные патологические извитости магистральных сосудов шеи и головного мозга, шейный остеохондроз, формы артериального круга большого мозга [7, 8, 11]. В ходе эмбрионального развития система кровоснабжения головного мозга проходит сложный процесс преобразований [12]. Нарушения в пренатальном онтогенезе этапов формирования и становления питания головного мозга обусловливает сохранение их после рождения [2]. В связи с широким применением транскраниальных ультразвуковых методов исследований артерий головного мозга, дающих возможность прижизненного изучения вариантов строения артериального круга большого мозга [13], появились работы, в которых высказывается мысль о том, что формы АКБМ, отличающиеся от основной, особенно разомкнутые (из-за гипо-, аплазии передней соединительной, отсутствия либо гипо-, аплазии задних соединительных артерий [6]), могут явиться причиной хронической недостаточности мозгового кровообращения. Данные литературы позволяют считать количественные показатели артерий мозга (в частности их предкоммуникационных отделов) при основной форме артериального круга большого мозга за эталон и показателем адекватности кровоснабжения голоного мозга в целом. При переходной форме круга параметры ПМА оказываются незначительно уменьшенными по сравнению с таковыми при основной форме, они наименьшие при сонной форме круга. Сходны с ПМА параметры ЗМА: при переходной форме: сонный отрезок ее более длинный, ход, как правило, извитой. И передняя, и задняя трифуркация ВСА значительно ухудшает условия как межполушарного (за счет гипоплазии передней и задней соединительной артерий (последняя встречается в 95% на стороне задней трифуркации ВСА), так и межсистемного перетока крови.

Таким образом, полученные данные с количественной точки зрения подтверждают неблагоприятные условия снабжения кровью головного мозга при разных вариантах строения артериального круга большого мозга, в первую очередь его сонные формы, как передняя, так и задняя, в меньшей степени – переходная форма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антипина Т. А., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Бердичевская Е. Б. Влияние генетического фактора у лиц с патологической извитостью прецеребральных артерий // Научный форум. Сибирь. 2017. Т. 3, № 1. С. 62-65.
2. Бабичев К. Н., Савелло А. В., Свистов Д. В. и др. Сегментарная агенезия цервикального сегмента внутренней сонной артерии с коллатеральным кровоснабжением из восходящей артерии глотки и межкавернозного анастомоза: клиническое наблюдение и обзор литературы // Вопросы нейрохирургии. 2018. № 2. С. 81-87.
3. Бодрова Т. В. Особенности диагностики дисциркуляторной энцефалопатии у военнослужащих: дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2015. С. 125.
4. Горбунов Н. С. Основные положения формирования конституции / Н. С. Горбунов, И. В. Киргизов // Морфология. 2002. Т. 121, № 2-3. С. 41.
5. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. М., 2001. 327 с.
6. Евстигнеев В. В., Юршевич Е. А. Транскраниальная допплерография в диагностике дисциркуляторной энцефалопатии // Новости лучевой диагностики. 2004. № 1. С. 43-48.
7. Жулев Н. М. Цереброваскулярные заболевания: профилактика и лечение инсультов / Н. М. Жулев, В. Г. Пустозеров, С. Н. Жулев. СПб. М.: Невский Диалект – Бином, 2002. 384 с.
8. Казанчян П. О. Патологические деформации внутренних сонных и позвоночных артерий / П. О. Казанчян, Е. А. Валиков. М.: МЭИ, 2005. 136 с.
9. Лукшин В. А. Математическое моделирование церебральной гемодинамики: автореф. дисс. ... канд. физико-математических наук. Москва, 2004. 19 с.
10. Одинак М. М. Инсульт. Вопросы этиологии, патогенеза, алгоритмы диагностики и терапии / М. М. Одинак, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский. СПб.: ВМедА, 2005. 192 с.
11. Попова Е. Н. Особенности ишемического инсульта у пациентов с аномалиями развития артерий основания мозга (клинико-нейровизуализационное исследование): автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.13. М., 2012. 24 с.
12. Berenstein A., Lasjanians P., ter Brugge K. G. Surgical neuroangiography // New York: Springer. 2003. № 1. P. 164-250.
13. Braumgartner R. W. et al. Transcranial color-coded duplex sonography in the evaluation of collateral flow through the circle of Willis // J. Neuroradiol. 1997. № 18 (1). P. 127-33.

Контактная информация

Низамов Фатых Хаялович, тел.: +7-919-941-17-36, e-mail: fatich2@mail.ru.

Сведения об авторе

Низамов Фатых Хаялович, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петрук Н. Н.
БУ ВО ХМАО-ЮГРЫ СурГУ, г. Сургут

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРАНУЛЁМ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ ОПИСТОРХОЗА И ОХЛАЖДЕНИИ

Цель. *Выявить особенности формирования гранулём в ткани печени при различных формах описторхоза и охлаждении.*

Материал и методы. *Проведен микроскопический анализ особенностей формирования гранулём в ткани печени при различных формах описторхоза и охлаждении у золотистых хомяков. Использовались гистологические и морфометрические методы исследования.*

Результаты. *В печени при различных формах описторхозной инвазии происходят следующие микроскопические изменения: в ткани печени в зависимости от срока инвазии отмечаются различные изменения сосудистой стенки, полнокровие печени, происходит утолщение стенок желчных протоков, в просвет некоторых протоков прорастает грануляционная ткань, наблюдаются воспалительные процессы, которые стихают к 60-90-м суткам опыта. В перидуктальной ткани формируются паразитарные гранулёмы. Встречаются гранулёмы с наличием в центрах очагов некроза. На поздних сроках эксперимента происходит усиление склеротических процессов, а также организация гранулём.*

Заключение. *Таким образом, при различных формах описторхоза и охлаждении происходят выраженные структурные изменения в печени: 1. Происходит формирование гранулем (относятся к реакциям аллергии замедленного типа). 2. В сроки от 15-х до 30-х суток как в паренхиме печени, так и в стенках протоков формируются паразитарные гранулёмы. 3. Особенностью суперинвазионного описторхоза является обилие макрофагальных гранулём. 4. В поздние сроки паразитоза происходит организация и рубцевание гранулём. 5. При описторхозной инвазии и суперинвазионном описторхозе в печени происходит формирование клеточных инфильтратов (в паренхиме органа, перидуктально, периваскулярно). 6. При остром описторхозе и охлаждении и при суперинвазионном описторхозе и охлаждении на поздних сроках (60-90-е сутки) также происходит организация гранулём.*

Ключевые слова: *гранулемы, печень, инфильтраты, описторхоз, холодовой фактор.*

Актуальность. Обь-Иртышский бассейн, занимающий значительную часть Западной Сибири, является крупнейшим очагом описторхоза на территории России. Это определяет высокую пораженность населения описторхозной инвазией, достигающую в некоторых районах Тюменской области, по результатам эпидемиологических исследований, 80-90% [1, 19]. Наибольшее число больных и самые высокие показатели, превышающие среднефедеральный уровень, зарегистрированы в основных очагах описторхоза – Западной Сибири [4, 11, 12]. Значимость данного паразитоза, характеризующегося многочисленными осложнениями, определяется тем, что длительное течение, быстрое по темпам и массивности вовлечение в процесс новых контингентов населения существенно снижают активность и потенциал жизни людей гиперэндемичных очагов [7, 8, 13].

У коренного населения Ханты-Мансийского автономного округа и длительно проживающего в очаге пришлого чаще встречается суперинвазионный описторхоз, что связано с постоянной суперинвазией в результате употребления необезвреженной рыбы семейства карповых [8, 13]. Действие холодового фактора на структуру печени интактных животных изучено в ряде исследований [6, 21, 22]. Однако, мнения авторов на некоторые аспекты действия холода на печень остаются противоречивыми.

В основе морфологических изменений печени при описторхозной инвазии, по мнению большинства авторов [2, 5, 10], лежит аллергический механизм. Аллергические проявления обусловлены тесным контактом паразита с тканями хозяина [15, 16,17]. Сенсибилизирующим действием при этом обладают метаболитные и соматические антигены гельминтов и антигенактивные вещества на поверхности яиц паразитов [9, 13, 14]. К проявлениям аллергии замедленного типа относится формирование гранулем в ранней фазе описторхоза.

В то же время, в современных исследованиях остаются неизученными особенности формирования гранулём в ткани печени при совместном влиянии на организм холодового фактора и различных форм описторхоза.

Цель исследования. Выявить особенности формирования гранулём в ткани печени при различных формах описторхоза и охлаждении.

Материал и методы. Исследование проведено на 120 сирийских хомяках-самцах. Все животные содержались в стандартных условиях вивария. Охлаждение животных производилось в специально разработанной холодовой камере. Во время охлаждения животные находились в индивидуальных клетках, что исключало групповое согревание. Нами использовалась следующая методика: содержание животных при – 20 °С в течение 20 минут с применением вентилируемой холодовой камеры (по Милошову А. П., 1997). Охлаждение животных производилось на 2,

Petruk N. N.

GRANULOMAS DEVELOPMENT CHARACTERISTICS IN VARIOUS FORMS OF OPISTHORCHIASIS AND UNDER THE INFLUENCE OF COLD FACTORS

Aim. *The aim of the study is to reveal granulomas development characteristics in liver tissue in various forms of opisthorchiasis and under the influence of cold factors.*

Materials and methods. *The microscopic analysis of the granulomas development characteristics in liver tissue in various forms of opisthorchiasis and under the influence of cold factors was carried out in Golden hamsters. Histological and morphometric methods of the research were used by the authors of the study.*

Results. *The following microscopic changes are occurred in the liver with various forms of opisthorchiasis invasion: various changes in the vascular wall are noted in the liver tissue depending on the duration of the invasion; hepatic congestion is observed; thickening of the bile ducts walls occurs; granulation tissue ingrows into some lumen of the bile ducts; inflammatory processes are noticed and they have been subsiding by the 60-90 days of experiment. Parasitic granulomas develop in the periductal tissue. There are granulomas in the centers of necrosis foci. The intensification of sclerotic processes and the granulomas development take place in the last stages of the experiment.*

Conclusion. *Thus, the structural changes in the liver are occurred by various forms of opisthorchiasis and cold factors: 1. There is granulomas development (they are referred to reactions of delayed-type allergy). 2. Parasitic granulomas are formed both in the liver parenchyma and in the walls of the ducts in the period from 15 to 30 days. 3. The abundance of macrophage granulomas is the charachteristic of superinvasive opisthorchiasis. 4. The development and granulomas scarring are occurred in the later stages of parasitosis. 5. The development of cellular infiltrates (in the parenchyma of the organ, periductally, perivascularly) is occurred in the liver in opisthorchiasis and superinvasive opisthorchiasis. 6. The development of granulomas is also occurred both in acute opisthorchiasis and cold factors and in superinvasive opisthorchiasis and cold factors at later periods (60-90 days).*

Keywords: *granulomas, liver, infiltrates, opisthorchiasis, cold factor.*

4, 10, 20, 25, 35, 45, 55, 75 и 85 сутки эксперимента. Описторхозную инвазию моделировали путём однократного введения в глотку животных 50 жизнеспособных метацеркариев, суперинвазионный описторхоз – путём введения в глотку животных 30 жизнеспособных метацеркариев, а на 21-е сутки производили повторное заражение в дозе 20 метацеркариев. Животные инвазировались в 3-4 месячном возрасте.

Все эксперименты проводились осенью, забой в одно и то же время (15 часов), под эфирным раушнаркозом на 3, 7, 15, 30, 60 и 90-е сутки эксперимента. Все манипуляции с животными выполнялись согласно приказу МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными» № 755 от 12 августа 1977 г., животных выводили из опыта согласно «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ Минвуза от 13 ноября 1984 г. № 724).

На каждый срок материал во всех сериях брался от пяти животных. Кусочки печени фиксировали в 10% нейтральном формалине и 90° холодном этиловом спирте, изготавливались гистологические срезы толщиной 5 микрон. В работе были использованы следующие гистологические методики: окраска гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону.

Исследование.

Острый описторхоз.

Эксперимент инвазии 3 сутки. Отмечается пролиферация эндотелия междольковых вен, вокруг которых формировались скопления из лимфоцитов и клеток Купфера. Перипортальная ткань отёчна и инфильтрирована гистиоцитами и малыми лимфоцитами. При микроскопии печени кровеносные сосуды полнокровны. По ходу синусоидов печеночных долек и в околососудистой зоне триад обнаруживаются мелкие узелковые скопления звёздчатых макрофагов (клеток Купфера).

Эксперимент инвазии 7 суток. Отмечается повышенное кровенаполнение органа. В крупных артериях наблюдается очаговое разволокнение наружной и внутренней эластических мембран. В стенках артерий мелкого и среднего калибра определяется набухание эндотелиальных клеток и плазматическое пропитывание стенки. Просветы желчных протоков умеренно расширены, в них залегают неполовозрелые описторхисы. Аллергическая альтерация сопровождается набуханием холангиоцитов, повышением проницаемости мембран. Воспалительные инфильтраты формируются в паренхиме печени, около крупных и мелких желчных протоков, паравазально и в портальных триадах.

Эксперимент инвазии 15 суток. В соединительной ткани нарастает отёк. Стенки протоков ещё более утолщаются, одновременно с этим, просвет их расширяется, в них обнаруживаются половозрелые описторхисы. Нередко в протоках наблюдаются бухтообразные углубления эпителия, иногда довольно выраженные. Отмечается застойное полнокровие синусоидных капилляров и воспалительные изменения в стенках вен.

Эксперимент инвазии 30 суток. В ткани печени резко повышена сосудистая проницаемость, формируются воспалительные изменения в стенках вен. Синусоидные капилляры расширены. Стенки крупных желчных протоков утолщены, просветы их расширены.

Обнаруживаются небольшие кровоизлияния в просвете протоков. Эпителий крупных желчных протоков нередко деструктивно изменен и слущен в просвет. В просветах протоков находится клеточный детрит, содержащий слущенные эпителиальные клетки, лейкоциты, эритроциты, яйца паразитов и желчные пигменты. В местах тесного топографического контакта с паразитами стенки протоков практически полностью лишены эпителия. В стенках желчных протоков формируются паразитарные гранулёмы. В центре гранулёмы находятся яйца описторхов, лимфоциты, плазматические и эпителиоидные клетки, эозинофилы. По периферии гранулёмы представлены грануляционной тканью различной степени зрелости, переходящей в соединительнотканный слой протока. В грануляционной ткани, кроме клеточных элементов, содержатся яйца описторхов, гигантские клетки инородных тел и крупные глыбки желчных пигментов. В некоторых протоках гранулёмы полностью заполняют их просветы, в других же – они частично выступают в их просвет.

Эксперимент инвазии 60 суток. При микроскопии печень полнокровна. Структурные перестройки проявляются постепенным снижением остроты воспалительных процессов. Вместе с тем, сохраняется инфильтрация портальных трактов клеточными элементами, увеличивается число вновь образованных холангиол. Просвет многих протоков деформирован за счет полиповидных структур, чередующихся с углублениями в эпителии протоков (криптами). Стенки протоков в некоторых местах эрозированы (рис. 1).

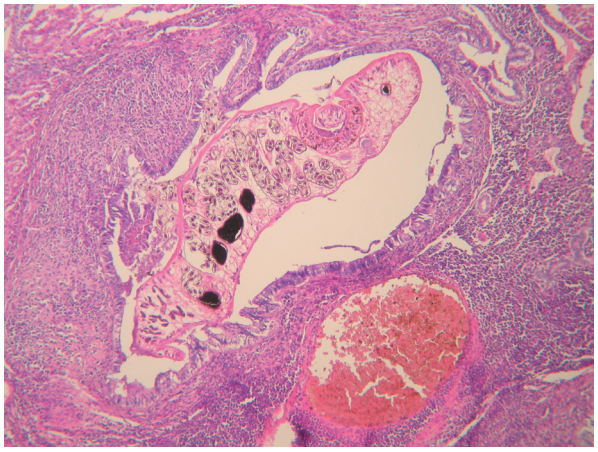


Рис. 1. Бухто- и пилообразные углубления эпителия протока, его десквамация. Описторхозная инвазия 60 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10 × Ок. 10

Начинают преобладать склеротические изменения в структуре печени. Тканевые реакции печени проявляются в обширном разрастании перидуктальной и перипортальной соединительной ткани. Практически вся ткань печени представлена узлами-регенератами.

Кроме того, в просвет протоков прорастает грануляционная ткань (рис. 2).

В соединительной ткани замурованы скопления яиц описторхов. Во многих протоках определяются внутристеночные паразитарные гранулёмы. Встречаются гранулёмы с наличием в центрах очагов некроза.

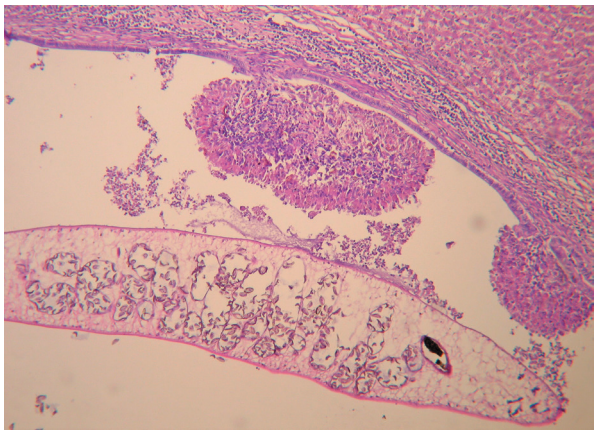


Рис. 2. В просвете желчного протока описторх. Разрастание очагов грануляционной ткани в просвет протока. Описторхозная инвазия 60 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 10 × Ок. 10

Эксперимент инвазии 90 суток. Просветы желчных протоков расширены. Эпителий протоков зачастую эрозирован, в просвете которых отмечается наличие эритроцитарных масс. Гранулемы в стенке желчных протоков склерозируются. В органе нарастают склеротические процессы. В междольковой соединительной ткани отмечается наличие множества новообразованных холангиол. Увеличивается количество коллагеновых волокон в ней, отмечается их утолщение. Гранулёмы в перидуктальной ткани склерозируются. Прослойки междольковой соединительной ткани представлены волокнистыми структурами и клеточными элементами.

Суперинвазионный описторхоз.

3 сутки. Структура долек не изменена. Гепатоциты с ядрами шаровидной формы. Ядра отдельных клеток гипертрофированы. В гепатоцитах наблюдаются дистрофические явления. Изменения в стенках сосудов проявляются в набухании клеток эндотелия и некоторой отечности паравазальной стромы, очаговом утолщении стенок сосудов. Клеточные инфильтраты ориентированы перидуктально.

7 сутки. Структурные преобразования в печени характеризуются усилением воспалительной инфильтрации. Инфильтраты локализованы перидуктально и паравазально. Вместе с тем, появляется больше инфильтратов в паренхиме органа. Стенки крупных сосудов отечны. Звёздчатые макрофаги набухшие. В зонах воспалительной инфильтрации появляются новообразованные холангиолы.

15 сутки. Усиливается инфильтрация клеточными элементами портальных трактов и триад. Стенки крупных сосудов отёчны, инфильтрированы воспалительными элементами, целостность их бывает нарушена. В сосудах наблюдается эритроцитарный стаз. Нарастают объёмы перихолангиального и перипортального инфильтратов. В клеточных инфильтратах портальных трактов преобладают эозинофилы и макрофаги.

30 сутки. Усиливается, по сравнению с предыдущими сроками, выраженность дистрофических изменений и плазматического пропитывания сосудистых стенок. В некоторых местах стенки сосудов разрыхлены, отёчны и утолщены. В синусоидах резкая гиперемия и стазы форменных элементов крови. Довольно выражены перидуктальные инфильтраты. Стенки даже небольших желчных протоков бывают значительно гипертрофированными. Резко расширены и деформированы крупные и средние протоки. Нарастает склероз в стенке желчных протоков. В их просветах образуются полиповидные выпячивания, которые приводят к резкому сужению или полной облитерации их просветов. Определяются внутристеночные, внутрипротоковые и перидуктальные образования округлой формы, в составе которых выявляются плазматические клетки, эпителиоидные клетки, малые лимфоциты и клетки инородных тел, что свидетельствует о формировании гранулём. Увеличивается количество так называемых «цветущих гранулём». В гранулёмах повышается содержание гигантских клеток типа инородных тел. Происходит организация внутрипротоковых гранулём. В крупных протоках наблюдается выраженный аденоматоз. Перидуктальные инфильтраты содержат вновь образованные желчные протоки.

60 сутки. По мере хронизации тканевые реакции печени проявляются дальнейшим усилением склеротических процессов и уменьшением воспалительных изменений в паренхиме органа. Основная масса печени представлена узлами-регенератами. Локализованы клеточные инфильтраты перидуктально, в паренхиме органа и периваскулярно. В инфильтратах появляется больше макрофагов и плазматических клеток, определяются новообразованные холангиолы. Ткань печени разделена на дольки соединительнотканными элементами. Стенки желчных протоков значительно гипертрофированы, что ведёт к облитерации их просветов. В стенках протоков нарастает количество гранулём. Гранулёмы обеднены клеточными элементами и состоят из гистиоцитов, фиброцитов. В паренхиме возрастает количество гранулем с гигантскими многоядерными клетками. В одном случае наблюдается облитерация протока внутри гранулёмы за счёт развития соединительной ткани (рис. 3).

90 сутки. Сохраняется инфильтрация ткани печени клеточными элементами. Портальные тракты инфильтрированы большим количеством макрофагов. В местах прилегания описторхов наблюдается десквамация эпителия желчных протоков, а также бухтообразные углубления и значительное сужение просвета протоков. Перипротоковая соединительная ткань содержит большое количество коллагеновых волокон. В расширенных портальных трактах отмечается большое количество новообразованных протоков. От портальных трактов отходят многочисленные септы в паренхиму печени, формируя перигепатоцеллюлярный фиброз. В паренхиме печени встречаются гранулёмы крупных размеров (рис. 4).

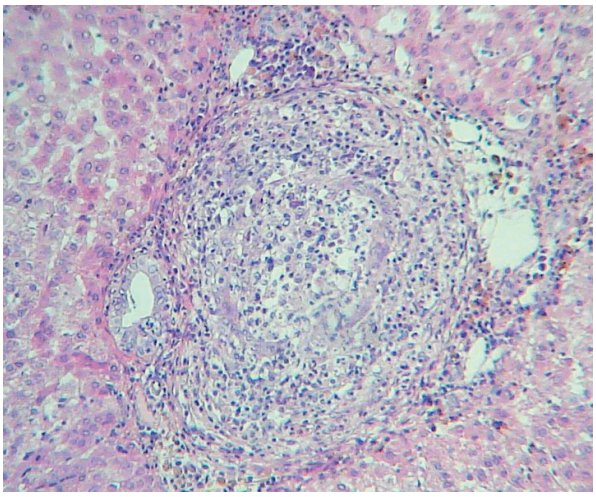


Рис. 3. Гранулёма в паренхиме печени. Желчный проток внутри гранулёмы облитерирован за счёт разрастания соединительной ткани. Окраска гематоксилином и эозином. Суперинвазия 60 сутки. Об. 40 × Ок. 10

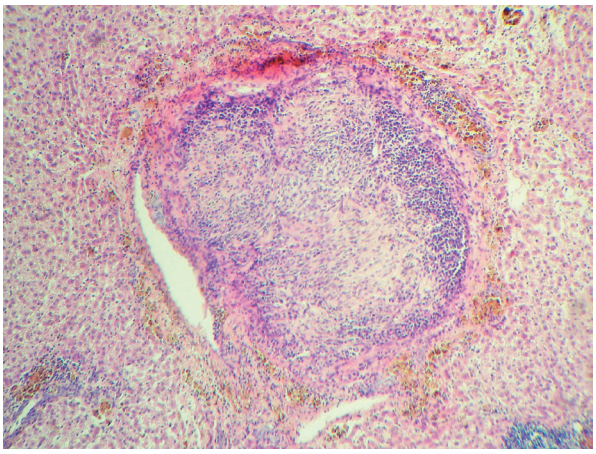


Рис. 4. В паренхиме печени округлой формы образование с валом макрофагальных клеток по периферии (гранулёма). Суперинвазия 90 сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. 20 × Ок. 10

Острый описторхоз и охлаждение.

3 сутки. В ткани печени определяются клеточные инфильтраты, которые локализуются в паренхиме органа, перидуктально и паравазально. Отмечаются явления зернистой дистрофии в отдельных гепатоцитах. Клетки синусоидных капилляров гиперхромные и набухшие. В синусоидных капиллярах выявляются скопления эритроцитов и гемосидерофагов. Определяются фокусы некроза гепатоцитов.

7 сутки. В печени наблюдается очаговый некроз гепатоцитов, формируются воспалительные инфильтраты, в которых регистрируются вкрапления гемосидерина в виде рыжевато-коричневых очагов. Определяется полиморфизм ядер гепатоцитов, ядра отдельных клеток значительно гипертрофированы, выявляются двуядерные гепатоциты. В состав перидуктальных инфильтратов входят лимфоциты, фибробласты, гистиоциты, плазмоциты, нейтрофильные и эозинофильные гранулоциты, большие лимфоидные клетки.

15 сутки. На данном сроке происходит усиление деструктивных изменений в артериях, что проявляется нарастанием некроза их стенок, более выраженной дилатацией синусоидов. В околососудистой ткани наблюдаются выраженные эозинофильно-лимфоцитарные инфильтраты. Местами стенки протоков эрозированы. Вокруг крупных протоков образуются воспалительные инфильтраты. Формируются гранулёмы в стенках крупных протоков.

30 сутки. Определяются очаги некротически изменённых гепатоцитов. Регистрируется значительное развитие соединительнотканных структур печени. В составе клеточных инфильтратов различают эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, эпителиальные клетки, регистрируются значительные скопления гемосидерина, инфильтраты крупных размеров. Увеличивается количество внутридуктальных гранулем. Сосудистые изменения проявляются в нарушении целостности стенки сосудов на некотором протяжении и их разрыхлении.

60 сутки. Печень полнокровна, центральные вены расширены. Ткань органа разделена массивными клеточными инфильтратами на дольки. Отмечается дальнейшее прогрессирование склеротического процесса. В ткани печени залегают инкапсулированные яйца описторхов. В стенках протоков происходит формирование гранулём, либо их регресс (склерозирование и организация). В просветах протоков залегают описторхи. Нарастает количество ложных долек, ткань печени представлена узлами-регенератами.

90 сутки. В структуре печени отмечается наличие множественных узлов-регенератов. Сохраняется отёк стромы сосудов и периваскулярный отёк. Снижается воспалительная инфильтрация ткани печени, однако сохраняется умеренная воспалительная инфильтрация портальных трактов и триад. Происходит дальнейшее созревание и уплотнение соединительной ткани. Появляется значительное количество грубых коллагеновых волокон. В составе перидуктальных инфильтратов регистрируется обилие плазматических клеток. В ткани печени, а именно в составе клеточных инфильтратов портальных триад, выявляются гигантские клетки. Происходит склерозирование гранулём. Некоторые желчные протоки сдавлены грануляционной тканью.

Суперинвазионный описторхоз и охлаждение.

3 сутки. Ядра гепатоцитов шаровидной формы. Выявляется вакуольная дистрофия гепатоцитов. Встречаются двуядерные гепатоциты. Желчные протоки мелкие, в просветах содержится муцин. Выявляется очаговое расслоение наружной и внутренней эластических мембран сосудов и незначительная краевая инфильтрация стенок сосудов воспалительными элементами. В просвете сосудов – явления эритростаза.

7 сутки. В паравазальной ткани регистрируются небольшие клеточные инфильтраты. В составе инфильтратов преобладают эозинофильные гранулоциты довольно крупных размеров. Основная масса клеток инфильтратов представлена малыми лимфоцитами и эозинофилами.

15 сутки. При микроскопии стенки артерий отёчны, утолщены, в просвете содержатся эритроцитарные массы. В инфильтратах определяются вкрапления гемосидерина. В составе крупных инфильтратов имеются желчные протоки и сосуды.

30 сутки. Расширяются зоны деструкции гепатоцитов, более выражены деструктивные процессы в стенке артерий, чем на предыдущем сроке. Происходит дискомплексация долек. В инфильтратах формируются новообразованные мелкие дуктулы.

60 сутки. Отмечается мощное развитие соединительно-тканных структур, формирование ложных долек печени. В мощных клеточных инфильтратах происходит дуктуло- и вазогенез. В ткани печени стихают явления воспаления. Перидуктально определяются коллагеновые волокна. В стенках протоков еще встречаются большие гранулёмы. Регистрируется значительное утолщение стенок крупных протоков, расширение их просветов, массивная десквамация эпителия с примесью эритроцитов, слизи, желчных пигментов и лейкоцитов. Гранулёмы располагаются в перидуктальной ткани с распадом в центрах.

90 сутки. Ткань печени представлена узламирегенератами. Наблюдается дискомплексация долек печени. В просветах крупных протоков залегают описторхисы. В местах их плотного соприкосновения со стенкой желчных протоков эпителий десквамируется и уплощается. Отмечается утолщение стенок артерий, их извитость, отёк стромы, расширение синусоидов. Происходит дальнейшая организация паразитарных гранулём. В протоках происходит склерозирование стенок. В перипортальных прослойках разрастаются грубые пучки коллагеновых волокон.

Заключение:

1. Формирование гранулем в ранней фазе описторхоза относится к проявлениям аллергии замедленного типа. Эти реакции носят пролиферативный характер и отличаются длительным течением. Следует отметить, что при описторхозной инвазии и суперинвазионном описторхозе в печени происходит формирование клеточных инфильтратов, которые определяются в паренхиме органа, перидуктально, периваскулярно и в составе портальных триад и трактов.
2. В сроки от 15-х до 30-х суток как в паренхиме печени, так и в стенках протоков формируются паразитарные гранулёмы, которые являются облигатным и характерным морфологическим признаком описторхозной инвазии. В хроническую фазу гельминтоза происходит организация и рубцевание гранулём.
3. Отличительной особенностью суперинвазионного описторхоза является одновременное сосуществование формирующихся и склерозирующихся гранулём, а также обилие макрофагальных гранулём. Старые гранулёмы состоят в основном из коллаге-

новых волокон, между которыми располагаются эпителиоидные клетки, фибробласты, единичные эозинофильные лейкоциты и плазмоциты. При суперинвазионном описторхозе к 60-м суткам возрастает количество гранулём с гигатскими многоядерными клетками. При суперинвазионном описторхозе к 90-м суткам отмечается формирование гранулём крупных размеров.

Одной из характерных черт мезенхимальных реакций при хронизации суперинвазии является увеличение числа макрофагальных гранулём, находящихся на разных стадиях развития. Причиной «несинхронности» гранулёмогенеза могут быть как перманентно поступающие в паренхиму яйца гельминтов, так и вторичные аутоантигены, например, ДНК распадающихся клеток [3, 13, 18].

Так, в исследованиях Соловьёвой О. Г. и соавт. было выявлено, что при суперинвазионном описторхозе [20] интерстиций лёгкого характеризуется обильными инфильтратами и гранулёмами, локализованными в ацинусах, перибронхиальных зонах, субплеврально.

4. При остром описторхозе и охлаждении к 60-м суткам: в стенках протоков происходит как формирование гранулём, так и регресс (склероз либо организация), к 90-м суткам – происходит дальнейшее созревание и уплотнение соединительной ткани, в ткани печени выявляются гигантские клетки, а также происходит склерозирование гранулём. При суперинвазионном описторхозе и охлаждении к 60-м суткам: в перидуктальной ткани определяется формирование больших гранулём, некоторые гранулёмы – с распадом в центрах, к 90-м суткам – происходит дальнейшая организация гранулём.
5. В хроническую фазу гельминтоза большинство гранулём подвергается фиброзированию, практически вся ткань печени представлена узлами-регенератами, нарушающими нормальную гистотопографию органа. В инфильтратах наблюдается формирование холангиоцитами псевдожелезистых структур.

ЛИТЕРАТУРА

1. Альперович Б. И. Клинический патоморфоз хронического описторхозного панкреатита // Бюл. сибир. медицины. 2004. № 3. С. 49-52.
2. Астафьев Б. А. Иммунопатологические проявления и осложнения гельминтозов / Б. А. Астафьев. М. Медицина, 1987. 124 с.
3. Астафьев Б. А. Экспериментальные модели паразитов в биологии и медицине / Б. А. Астафьев, Л. С. Яроцкий, М. Н. Лебедева. М. Наука, 1989. С. 279 с.
4. Белобородова В. И. Поражение толстой кишки при хроническом описторхозе // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2004. № 3. С. 32-35.
5. Белозеров Е. С. Описторхоз / Е. С. Белозеров, Е. П. Шувалова. Ленинград. Медицина, 1981. 127 с.
6. Борисов В. А. Морфо-функциональные изменения в печени при гипотермии животных с различной исходной резистентностью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 1998. 18 с.
7. Бычков В. Г. Этиология описторхоза на новом этапе познания болезни // Медицина и охрана здоровья – 2002. материалы междунар. симп. – Тюмень, 2002. № 7-8. С. 101-102.
8. Динамика клеточных преобразований в печени при экспериментальном описторхозе / В. Г. Бычков [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2008. № 3. С. 9-12.
9. Зубов Н. А. Патологическая анатомия описторхоза и его осложнений: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. Свердловск, 1972. 36 с.
10. Зуевский В. П. Патоморфология печени при описторхозе в зависимости от возраста инвазируемых животных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 1985. 18 с.
11. Ильинских Е. Н. Актуальные вопросы изучения описторхоза в Сибири // Бюл. сибирской медицины. 2002. Т. 1, № 1. С. 63-69.
12. Котелкин А. Т. Сравнительное биохимическое и иммунологическое изучение соматического и метаболического антигенов Opisthorchis felineus / А. Т. Котелкин, И. А. Разумов, В. Б. Локтев // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1996. № 2. С. 18-23.
13. Крылов Г. Г. Суперинвазионный описторхоз: пато- и морфогенез осложненных форм и микст-патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2005. 40 с.
14. Муканов В. Н. Патогенез, морфологические и гистохимические изменения печени при остром описторхозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л., 1979. 12 с.
15. Озерецковская Н. Н. Органная патология в острой стадии тканевых гельминтозов: роль эозинофилии крови и тканей, иммуноглобулинемии Е, С 4 и факторов, индуцирующих иммунный ответ // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2000. № 3. С. 3-8.
16. Озерецковская Н. Н. Формирование патологического процесса в острой и хронической фазах гельминтоза // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1970. Т. 39, № 5. С. 515-525.
17. Озерецковская, Н. Н. Эозинофилия крови и иммуноглобулинемия Е: особенности регуляции при гельминтозах и аллергических болезнях // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 1997. № 2. С. 3-9.
18. Рычагова И. Г. Роль тканевых реакций печени в осуществлении элиминации паразита и его яиц при описторхозе / И. Г. Рычагова, В. Г. Бычков, Ж. Т. Симон // Печень, стресс, экология: материалы I межресп. симп. 23-25 мая 1994. Иркутск, 1994. С. 83-88.
19. Савкина К. А. Клинико-функциональное состояние поджелудочной железы у больных псориазом в сочетании с хроническим описторхозом / К. А. Савкина, С. А. Хардикова, М. И. Калюжина // Мед. паразитология и паразитар. болезни. 2006. № 1. С. 8-10.
20. Соловьёва О. Г., Зиновьева А. В., Соловьёв В. Г., Бычков В. Г., Шидин А. В., Бондаренко О. В. Ткани мезенхимного генеза при суперинвазионном описторхозе // Журнал «Морфология». 2016. Т. 149, № 3. С. 197.
21. Тканевая и внутриклеточная реорганизация печени крыс при общем охлаждении организма / О. П. Молодых [и др.] // Бюл. эксперимент. биологии и медицины. 2005. Т. 139, № 6. С. 714-720.
22. Чудаков А. Ю. Структурные изменения в печени, почках и надпочечниках при иммерсионной общей глубокой гипотермии в эксперименте // сб. Отечеств. воен. мед. акад. СПб., 1997. С. 117-119.

Контактная информация

Петрук Наталья Николаевна, тел.: +7-922-658-35-17, e-mail: petruk_nn@surgu.ru.

Сведения об авторе

Петрук Наталья Николаевна, доцент БУ ВО «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

Рагулина Н. В., Ионин В. П., Калинникова М. О., Хадиева Е. Д.
БУ ВО ХМАО-Югры Ханты-Мансийская ГМА, г. Ханты-Мансийск

ИЗУЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПАРЕНХИМЕ ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ ВЕТВЕЙ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ

Цель. *Проанализировать морфологические изменения паренхимы печени после эмболизации ветвей воротной вены.*

Материалы и методы. *У больных, которым обширная резекция печени (ОРП) выполнялась одномоментно, исходный объем будущей культи печени составлял 31,5%, у больных, которым проводилась предоперационная эмболизация правой ветви воротной вены, исходный объем будущей культи составлял 17%, а после подготовки – 35%. Проведено гистологическое исследование препаратов резецированной печени по линии ее резекции у 10 пациентов без операции портоэмболизации, и 11 пациентов с портоэмболизацией. Были изучены морфологические изменения в культе печени после ее обширной резекции.*

Результаты. *Объем предполагаемой культи после эмболизации увеличился у всех пациентов. Медианное значение объема культи до вмешательства составляло 17% (17%…19%), после эмболизации – 35% (30%…37%). У пациентов после операции портоэмболизации отмечено изменение площади ядер в сторону её уменьшения в основном в перипортальных зонах, а также увеличение объёма цитоплазмы в гепатоцитах центральной зоны.*

Заключение. *1. У больных, которым ОРП выполнялась одномоментно, исходный объем будущей культи печени составлял 31,5%, у больных, которым проводилась предоперационная эмболизация правой ветви воротной вены, исходный объем будущей культи составлял 17%, а после подготовки – 35%, что свидетельствует об ее эффективности, учитывая статистическую значимость различий. 2. Применение предоперационной эмболизации ветвей воротной вены позволяет уменьшить риск пострезекционной печеночной недостаточности, т. к. в большинстве случаев в будущей культе печени происходит викарная гипертрофия гепатоцитов.*

Ключевые слова: *резекция печени, метастатический рак печени, эмболизация ветвей воротной вены.*

Актуальность. Количество пациентов с различными очаговыми поражениями печени неуклонно растет. По структуре заболевания среди злокачественных поражений, можно выделить первичные опухоли печени, такие как холангиоцеллюлярную и гепатоцеллюлярную карциномы (10% и 85% из всех первичных злокачественных новообразований печени (ЗНО) печени соответственно) [1, 4, 7, 11], злокачественные поражения внепеченочных желчных протоков и опухоли в результате вторичного поражения печени. К последним относят метастазы колоректального рака, желудка, поджелудочной железы, молочной железы и др.

При отсутствии лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями печени прогноз исключительно неблагоприятный – единицы из них остаются в живых через три года с момента постановки диагноза, а средняя выживаемость не превышает 2-6 месяцев [5, 14, 12, 17]. У данной категории пациентов резекция, является ведущим способом лечения, который позволяет достичь приемлемых отдаленных результатов.

Несмотря на технические достижения и накопленный опыт по различным вариантам резекции печени в специализированных центрах, показатели послеоперационных осложнений (4,09-47,7%) и летальность (0,24-9,7%) остаются высокими [2, 3, 9, 13].

Наиболее частым и грозным осложнением после выполнения ОРП является развитие послеоперационной печеночной недостаточности (ППН), которая развивается в 32-60% наблюдений и является главной причиной высокой послеоперационной летальности, достигшей 6-21,4%.

В последние годы для улучшения показателя резектабельности применяют предоперационную эмболизацию ветвей воротной вены (ПЭВВ) пораженной доли печени [6, 10, 16]. Применение ПЭВВ у пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития ППН, повышает толерантность к обширной резекции печени за счет увеличения массы остающейся части органа, минимизирует резкое повышение воротного давления, которое может повредить гепатоциты культи печени, уменьшает ее травматизацию [7, 8, 10, 15]. Применение ПЭВВ значительно расширяет показания к ОРП и во многих современных гепатологических центрах является стандартом предоперационной подготовки больных.

Для разработки способа комплексной оценки функционального резерва печени до резекции и объема остающейся паренхимы после резекции необходимо изучить морфологические изменения, происходящие в будущей культе печени после эмболизации ветвей воротной вены.

Цель исследования. Проанализировать морфологические изменения паренхимы печени после эмболизации ветвей воротной вены.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2019 гг. проведен анализ данных лечения 175 пациентов

Ragulina N. V., Ionin V. P., Kalinnikova M. O., Hadieva E. D.

STUDY OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER PARENCHYMA AFTER EMBOLIZATION OF PORTAL VEIN BRANCHES

Aim. *To analyze morphological changes of liver parenchyma after embolization of portal vein branches.*
Materials and methods. *The initial volume of the future liver stump was 31.5% in patients with one-stage extensive liver resection (ELR) the initial volume of the future liver stump was 17% and after preoperative embolization right branches of the portal vein – 35%. Histological examination resected part of liver was performed in 10 patients without surgery embolization portal vein, and 11 patients with embolization portal vein. Morphological changes in the liver stump were studied after its extensive resection.*
Results. *Volume of the supposed stump after embolization increased in all patients. The median value of the volume of the stump to the embolization was 17% (17%…19%), after embolization – 35% (30%…37%). It is noted the decrease in the area of nuclei is more common in the periportal zones, as well as an increase in the volume of cytoplasm in the central zone hepatocytes in patients after surgery portal vein embolization.*
Conclusions. *1. The initial volume of the future liver stump was 31.5% in patients with one-stage ELR the initial volume of the future liver stump was 17% and after preoperative embolization right branches of the portal vein -35% this indicates its effectiveness, given the statistical significance of the differences. 2. Application of preoperative embolization of portal vein branches it allows to reduce the risk of postresection liver failure, because vicar hypertrophy of hepatocytes occurs in the future liver stump in most cases.*
Keywords: *liver resection, metastatic liver cancer, embolization of portal vein branches.*

с очаговыми поражениями печени. Возраст изучаемых пациентов варьировал от 43 до 64, средний возраст составил 57 лет. При анализе по половой принадлежности мужчин было меньше чем женщин 45,1% и 54,9% соответственно.

Оценка морфологической структуры очаговых поражений печени показала, что злокачественные опухоли составили 162 случая (92,5%) (первичное и метастатическое поражение печени, опухоли Клатскина), доброкачественные новообразования встречались значительно реже и составили 13 случаев (7,5%) (гемангиома, хронический абсцесс, аденома, стриктуры желчных протоков), альвеококкоз.

Среди злокачественных опухолей превалировал первичный рак печени 48,0%. В этой группе лидирующую позицию занял холангиоцеллюлярный рак печени 50 случаев (28,6%). Изучена стадийность опухолевого процесса (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям опухолевого процесса

Стадия опухолевого процесса	Изучаемые больные (n = 175)	
	абс. числа	%
1 стадия	–	–
2 стадия	38	21,7 ± 3,1
3 стадия	66	37,7 ± 3,7
4 стадия	71	40,6 ± 3,7

Все изучаемые больные с метастатическим поражением печени были с установленной четвертой стадией заболевания. Пациенты с первичными злокачественными опухолями печени были со 2 и 3 стадией.

В группу исследования вошли пациенты с выполненными обширными резекциями печени (гемигепатэктомия или расширенная гемигепатэктомия). В группу сравнения включили пациентов, которым резекция печени не проводилось вследствие отказа их от оперативного лечения. Этой группе пациентов, со злокачественными новообразованиями проводилась паллиативная химиотерапия, пациенты с доброкачественными новообразованиями получали консервативную терапию с оценкой динамики.

В группе исследования всем пациентам производилась оценка объема будущей культи печени, таким образом пациенты делились на две подгруппы (А и В). Распределение пациентов в зависимости от объема будущей культи печени показано в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от объема будущей культи печени

Объем будущей культи	Двухмоментная РПГГ (n = 11)	Одномоментная РПГГ (n = 12)	Пациенты, без оперативного лечения (n = 109)
20-30%	1 (9,1%)	12 (100%)	9 (8,3%)
Менее 20%	10 (90,9%)	-	100 (91,7%)

Пациентам в подгруппе А вследствие недостаточного объема будущей культи печени оперативное лечение выполнялось двухэтапно. Первый этап включал предоперационную подготовку (эмболизация/перевязка ветвей воротной вены на пораженной стороне) ремнанта с целью викарной гипертрофии. Второй этап включал выполнение обширной резекции печени.

Подгруппа В включала пациентов, которым обширную резекцию печени производили без предварительной эмболизации, т. к. объем будущей культи печени был функционально достаточным для резекции.

Результаты. Преимущественно обширные резекции выполнялись в связи с поражением ткани печени более 50%. Массивное поражение печени злокачественными опухолями – у 53 пациентов, объясняет высокий процент обширных резекций печени – 86,9%.

Показания и факторы, влияющие на операбельность-резектабельность.

В данной работе проведена комплексная дооперационная оценка, которая включает оценку объема печени, ее анатомии и функциональных резервов.

Одномоментная расширенная правосторонняя гемигепатэктомия (РПГГ) выполнена больным группы исследования В, объем будущей культи печени у которых составлял от 30% до 20%.

У больных группы исследования А объем будущей культи печени был менее 20%. Им проводили предоперационную подготовку: эмболизацию ветвей воротной вены, ожидая увеличение объема будущей культи печени.

Предполагаемый процент остающейся печени у изучаемых пациентов группы исследования мы вычисляли по формуле:

$$\text{ПРО}\ (\%) = \left(\frac{V_{\text{про}}(\text{см}^3)}{V_{\text{общий печени}} - V_{\text{опухоли}}(\text{см}^3)} \right) \times \quad 100\%$$

Изучена динамика объема будущей культи печени у больных которым планируется ОРП (табл. 3).

Таблица 3

Расчет объема будущей культи печени

	До эмболизации (n = 11)	После эмболизации (n = 11)	p
Объем будущей культи печени, %	17% (17%…19%)	35% (30%…37%)	0,003

Объем предполагаемой культи после эмболизации увеличился у всех пациентов. Медианное значение объема культи до вмешательства составляло 17% (17%…19%), после эмболизации – 35% (30%…37%). Различия статистически достоверны.

Результаты гистологического исследования резецированной части печени. В ходе работы проведено гистологическое исследование препаратов резецированной печени у 10 пациентов без операции портоэмболизации, и 11 пациентов с портоэмболизацией. Были изучены результаты гистологического исследования ткани печени по линии ее резекции (т. е. морфологические изменения в культе печени после ее обширной резекции).

В ткани печени пациентов без операции портоэмболизации имелись признаки белковой дистрофии гепатоцитов в перивенулярных зонах в виде эозинофильной зернистости и вакуолизации цитоплазмы. В перипортальных зонах отмечались гепатоциты с несколько увеличенными ядрами. Центральные вены и синусоиды не расширены. Количество звездчатых ретикулоэндотелиоцитов не увеличено (рис. 1).

У пациентов после операции портоэмболизации отмечается изменение площади ядер в сторону её уменьшения в основном в перипортальных зонах, а также увеличение объёма цитоплазмы в гепатоцитах центральной зоны (рис. 2, 3). Таким образом, ядерно-цитоплазматическое соотношение несколько уменьшено в перипортальных гепатоцитах и практически не изменяется в центральных зонах печеночных долек. В участках повреждения тинкториальные свойства клеток в участках повреждения печени характеризуются уменьшением сорбции красителей.

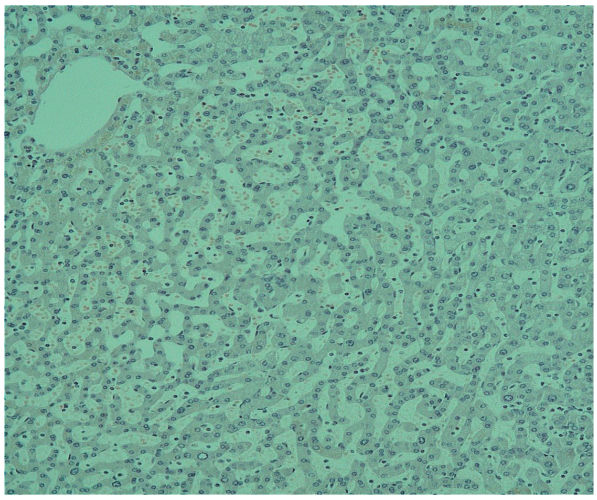


Рис. 1. Белковая дистрофия гепатоцитов перивенулярной зоны до портоэмболизации

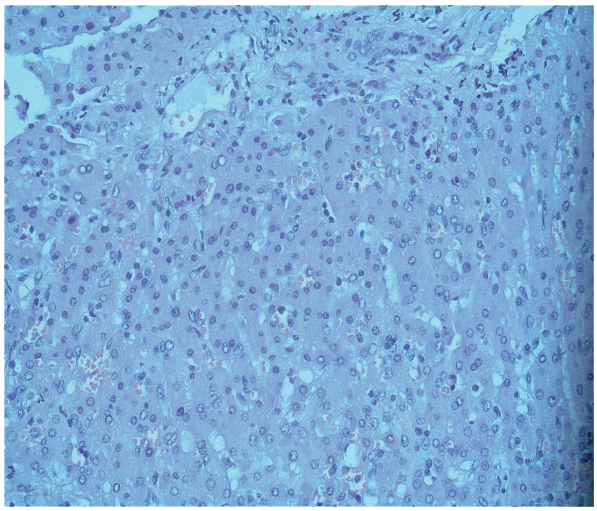


Рис. 2. Уменьшение площади ядер гепатоцитов перипортальных зон после портоэмболизации

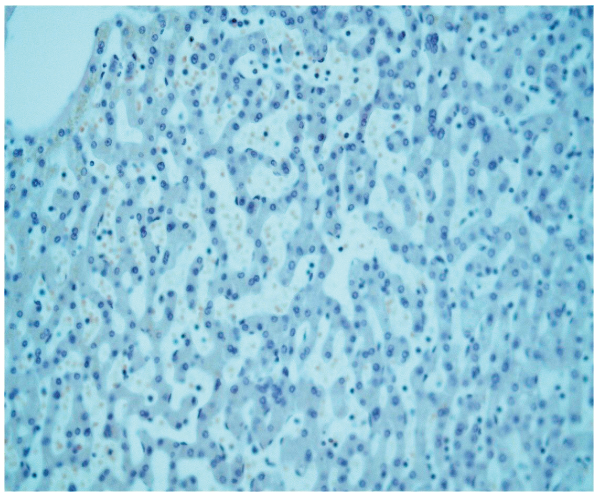


Рис. 3. Изменение тинкториальных свойств гепатоцитов после портоэмболизации

Результаты гистологического исследования резецированной части печени у пациентов групп исследования представлены в таблице 4.

Таблица 4

Морфологическая картина культи печени по линии резекции

	Без операции портоэмболизации (n = 10)	С портоэмболизацией (n = 11)	P
Признаки белковой дистрофии гепатоцитов в перивенулярных зонах в виде эозинофильной зернистости и вакуолизации цитоплазмы	10 (100%)	2 (18,2 ± 11,6)	0,0002
Уменьшение площади ядер гепатоцитов перипортальных зон	2 (20 ± 12,6)	11 (100%)	0,0002
Изменение тинкториальных свойств гепатоцитов	2 (20 ± 12,6)	11 (100%)	0,0002

По данным таблицы 4, у пациентов после операции портоэмболизации отмечается изменение площади ядер в сторону её уменьшения в основном в перипортальных зонах, а также увеличение объёма цитоплазмы в гепатоцитах центральной зоны. Различия статистически значимы.

Обсуждение полученных результатов. В наше исследование были включены пациенты, у которых объем будущей культи печени составлял менее 20%. Им хирургическое лечение проводилось с предоперационной подготовкой, путем портоэмболизации ветвей, кровоснабжающих пораженную долю печени. Эти больные включены в подгруппу исследования А, их было 11 человек.

В подгруппу В включены пациенты, которым возможно было выполнение одномоментной ОРП. При небольшом объеме будущей культи печени вероятно развитие острой портальной гипертензии и печеночной недостаточности в ближайшем послеоперационном периоде. Мы изучили функциональную состоятельность печени до и после хирургического лечения, сравнили результаты одномоментных ОРП и операций с предварительной подготовкой культи печени. Объем предполагаемой культи после эмболизации увеличился у всех пациентов. Медианное значение объема культи до вмешательства составляло 17% (17%...19%), после эмболизации – 35% (30%...37%). Различия статистически достоверны. Таким образом предоперационная подготовка будущей культи печени при недостаточном исходном объеме ее (17%) привела к развитию викарной гипертрофии паренхимы, увеличив объем до 35%, что позволило выполнить РПГГ. Ранее подобные больные не подвергались хирургическому лечению. Использованный способ подготовки будущей культи печени к ОРП увеличивает резектабельность у больных с обширным поражением печени.

При изучении гистологических препаратов по линии резекции печени у пациентов после операции портоэмболизации отмечается изменение площади ядер в сторону её уменьшения в основном в перипортальных зонах, а также увеличение объёма цитоплазмы в гепатоцитах центральной зоны. Различия статистически значимы.

Подобное изменение морфологической картинны свидетельствует о том, что будущая культя печени реагирует на обструкцию кровотока по системе воротной вены.

Заключение:

1. У больных, которым ОРП выполнялась одномоментно, исходный объем будущей культи печени составлял 31,5%, у больных, которым проводилась предоперационная эмболизация правой ветви воротной вены, исходный объем будущей культи составлял 17%, а после подготовки – 35%, что свидетельствует об ее эффективности, учитывая статистическую значимость различий.
2. Применение предоперационной эмболизации ветвей воротной вены позволяет уменьшить риск пострезекционной печеночной недостаточности, т. к. в большинстве случаев в будущей культе печени происходит викарная гипертрофия гепатоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов Р. Б., Кубышкин В. А., Дубровский А. В., Ефанов М. Г. Реконструкция печеночных вен при резекциях печени. Техника и оценка возможности профилактики пострезекционной печеночной недостаточности // Хирургия. 2016. № 3. С. 56-68.
2. Алиханов Р. Б., Чжао А. В.. Синдром малой доли печени после обширных резекций и родственной трансплантации // Трансплантология. 2011. № 4. С. 26-28.
3. Вишневский В. А., Коваленко Ю. А., Андрейцева О. И., Икрамов Р. З., Ефанов М. Г., Назаренко Н. А., Тупикин К. А. Пострезекционная печеночная недостаточность: современные проблемы определения, эпидемиологии, патогенеза, оценки факторов риска, профилактики и лечения // Украинский журнал хирургии. 2013. Т. 22, № 3. С. 172-182.
4. Козырин И. А., Ермаков Н. А., Лядов В. К., Коваленко З. А. Опыт двухэтапной резекции печени (ALPPS) // Хирургия. 2014. № 12. С. 24-28.
5. Кротова О. А., Гранов Д. А., Руткин И. О. Синдром «недостаточного размера печени» после резекции и трансплантации фрагмента печени // Вестник хирургии. 2011. Т. 171, № 3. С. 113-115.
6. Патютко Ю. И. и др. Хирургическое лечение первичного рака печени // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 4. С. 197-201.
7. Полищук Л. О., Багмет Н. Н., Поляков Р. С., Скипенко О. Г. Технологии увеличения объема левой доли печени в хирургической гепатологии // Хирургия. 2011. Т. 3. С. 59-65.
8. Таразов П. Г., Гранов Д. А., Поликарпов А. А., Сергеев В. И., Розенгауз Е. В. Предоперационная эмболизация воротной вены у больных злокачественными опухолями печени // Анналы хирургической гепатологии. 2013. Т. 18, № 4. С. 36-44.
9. Шимановский Н. Л. Оценка морфологических изменений и функции гепатобилиарной системы с помощью гадоксетовой кислоты (Примовиста) // Анналы хирургической гепатологии. 2014. Т. 19, № 2. С. 42-48.

10. Alfieri S., Carriero C., Caprino P., Di Giorgio A, Sgadari A, Crucitti F, Doglietto GB. Avoiding early postoperative complications in liver surgery. A multivariate analysis of 254 patients consecutively observed // Dig. Liver Dis. 2001. № 33. P. 341-346.
11. Benzoni E., Lorenzin D., Baccarani U., Adani GL, Favero A, Cojutti A, Bresadola F, Uzzau A. Resective surgery for liver tumor: a multivariate analysis of causes and risk factors linked to postoperative complications // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2006. № 5. P. 526-533.
12. Dokmak S., Belghiti J. Which limits to the ALPPS approach // Ann Surg. 2012. Vol. 3, № 6. P. 256.
13. Dokmak S., Ftériche F. S., Borscheid R., Cauchy F., Farges O., Belghiti J. 2012 Liver resection in the 21st century: we are far from zero mortality // HPB (Oxford). 2013. Vol. 15, № 11. P. 908.
14. Garcea G., Maddern G. J. Liver failure after major hepatic resection // J. Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009. № 16. P. 145-155.
15. Golse N., Bucur P. O., Adam R., Castaing D., Sa Cunha A., Vibert E. New paradigms in post-hepatectomy liver failure // Journal of Gastrointestinal Surgery. 2013. Vol. 17, № 3. P. 593-605.
16. Hammond J. S., Guha I. N., Beckingham I. J., Lobo D. N. Prediction, prevention and management of postresection liver failure // British Journal of Surgery. 2011. Vol. 98, № 9. P. 1188-1200.
17. Ishii M., Mizuguchi T., Harada K., Ota S., Meguro M., Ueki T., Nishidate T., Okita K., Hirata K. Comprehensive review of post-liver resection surgical complications and a new universal classification and grading system // World journal of hepatology. 2014. Vol. 6, № 10. P. 745.

Контактная информация

Рагулина Нина Владимировна, тел.: +7-904-886-92-63, e-mail: academic-77@mail.ru.

Сведения об авторах

Рагулина Нина Владимировна, старший преподаватель кафедры общей и факультетской хирургии БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Ионин Владимир Петрович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и факультетской хирургии БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск.

Калинникова Марина Олеговна, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск.

Хадиева Елена Дмитриевна, к. м. н., главный специалист-патологоанатом Департамента здравоохранения ХМАО-Югры, врач-патологоанатом высшей квалификационной категории БУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница», г. Ханты-Мансийск.

Терехина Н. А., Терехин Г. А., Жидко Е. В., Горячева О. Г.
ФГБОУ ВО Пермский ГМУ им. академика Е. А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ, ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН И АКТИВНОСТЬ ГАММА-ГЛУТАМИЛТРАНСПЕПТИДАЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИНТОКСИКАЦИЯХ

Цель. *Оценить влияние различных токсикантов на окислительную модификацию белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность фермента γ-глутамилтранспептидазы.*
Материалы и методы. *Исследовали эритроциты и плазму периферической крови лиц, работающих длительное время в условиях воздействия вредного производственного фактора химической этиологии (11 работников, контактирующих с аммиаком, 6 – контактирующих со смесью углеводородов), 25 больных с острой алкогольной интоксикацией, больных с патологией гепатобилиарной системы (23 – с механической желтухой опухолевого генеза, 21 – с механической желтухой неопухолевого генеза, 10 – с желчнокаменной болезнью без желтухи, 26 – с обострением хронического панкреатита), 48 лиц, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды (шум, слабое освещение, вибрация, низкая температура) и 24 здоровых людей. Спектрофотометрически в эритроцитах крови определяли содержание карбонильных производных белков, проницаемость эритроцитарных мембран, в плазме крови определяли активность γ-глутамилтранспептидазы.*
Результаты. *В гемолизате эритроцитов крови работников, контактирующих на производстве с углеводородами, лиц, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды, больных с острым отравлением этанолом, а также у половины исследуемых, контактирующих с аммиаком, повышается содержание карбонильных производных белков по сравнению со здоровыми людьми, что свидетельствует об усилении окислительной модификации белков. Проницаемость эритроцитарных мембран снижается в крови больных с механической желтухой опухолевого и неопухолевого генеза, работников, контактирующих с аммиаком, лиц, контактирующих со смесью углеводородов, больных с острой алкогольной интоксикацией, а также при обострении хронического панкреатита. Увеличение активности γ-глутамилтранспептидазы в плазме крови больных с механической желтухой опухолевого и неопухолевого генеза, у людей, контактирующих с углеводородами, при обострении хронического панкреатита и при острой алкогольной интоксикации свидетельствует о том, что γ-глутамилтранспептидаза является мишенью для действия различных токсикантов.*
Заключение. *При различных интоксикациях в эритроцитах крови усиливается окислительная модификация белков, что приводит к снижению проницаемости эритроцитарных мембран. Фермент γ-глутамилтранспептидаза является мишенью для действия различных токсикантов.*
Ключевые слова: *окислительная модификация белков, проницаемость эритроцитарных мембран, гамма-глутамилтранспептидаза, интоксикации.*

Введение. При экстремальных состояниях и патологических процессах резкая интенсификация свободнорадикального окисления приводит к нарушению структуры и функции мембран. Под влиянием токсических веществ нарушения функций мембран часто являются не только результатом, но и причиной патологических изменений в клетке и организме в целом [14]. Реализация повреждающего действия мембранодестабилизирующих факторов происходит через универсальные механизмы – повышение активности фосфолипазного и перекисного окисления липидов клеточных мембран, а также ингибирование активности антиоксидантной системы защиты [6, 19]. Окислительную модификацию белков называют ранним маркером окислительного стресса [3, 12]. Высокая степень окислительной модификации белков отмечается при различных эндогенных интоксикациях: у больных псориазом и атопическим дерматитом [8], при сахарном диабете 2 типа независимо от степени компенсации [4], при ишемическом инсульте [22]. Показатели антиоксидантной защиты, свободнорадикального окисления, энергетического обмена, микросомального окисления являются чувствительными к действию ксенобиотиков [2, 18, 19]. В печени осуществляется обезвреживание различных токсических веществ как экзогенного, так и эндогенного происхождения. В возникновении и развитии функциональных и структурных нарушений органов гепатобилиарного тракта, особенно печени, важную роль играет активация процессов свободнорадикального окисления [9, 17, 28]. Белки-антиоксиданты и трипептид глутатион являются мишенью для действия ксенобиотиков [1, 14, 15, 16].

Цель исследования. Оценить влияние различных токсикантов на окислительную модификацию белков, проницаемость эритроцитарных мембран и активность фермента γ-глутамилтранспептидазы.

Материалы и методы. Объектом исследования служили эритроциты и плазма периферической кро-

Terekhina N. A., Terekhin G. A., Zhidko E. V., Goryacheva O. G.

OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS, PERMEABILITY OF ERYTHROCYTE MEMBRANES AND ACTIVITY GAMMA–GLUTAMILTRANSPEPTIDASE IN VARIOUS INTOXICATIONS

Aim. *To evaluate the effect of various toxicants on the oxidative modification of proteins, the permeability of erythrocyte membranes, and the activity of the enzyme γ-glutamyltranspeptidase.*

Materials and methods. *The red blood cells and plasma of the peripheral blood of people who have been working for a long time under the influence of a harmful factor in the production of chemical etiology (11 workers in contact with ammonia, 6 in contact with a mixture of hydrocarbons), 25 patients with acute alcohol intoxication, patients with a pathology of the hepatobiliary system with signs of endotoxemia (23 – with obstructive jaundice of tumor etiology, 21 – with obstructive jaundice of non-tumor etiology, 10 – with gallstone disease without jaundice, 26 – with exacerbation of chronic pancreatitis it), 48 people with prolonged exposure to harmful physical factors of the working environment (noise, poor lighting, vibration, low temperature) and 24 healthy people. Spectrophotometrically was determined in blood erythrocytes the content of carbonyl derivatives of proteins, in blood plasma was determined the activity of γ-glutamyltranspeptidase, and also was studied the permeability of erythrocyte membranes.*

Results. *In the blood erythrocyte hemolysate of workers in contact with hydrocarbons in the workplace, people with prolonged exposure to harmful physical factors of the working environment, patients with acute ethanol poisoning, and also in half of those examined when exposed to ammonia, the content of carbonyl derived of proteins increase compared to healthy people, which indicates an increase in the oxidative modification of proteins. The permeability of erythrocyte membranes decreases in the blood of patients with obstructive jaundice of tumor and non-tumor etiology, workers in contact with ammonia, people in contact with a mixture of hydrocarbons, patients with acute alcohol intoxication, and also with exacerbation of chronic pancreatitis. An increase in the activity of γ-glutamyltranspeptidase in the blood plasma of patients with obstructive jaundice of tumor and non-tumor etiology, in people in contact with hydrocarbons, with exacerbation of chronic pancreatitis and with acute alcohol intoxication indicates that γ-glutamyltranspeptidase is a target for the action of various toxicants.*

Conclusions. *In various intoxications in red blood cells, the oxidative modification of proteins is enhanced, which leads to a decrease in the permeability of erythrocyte membranes. The enzyme γ-glutamyltranspeptidase is a target for the action of various toxicants.*

Keywords: *oxidative modification of proteins, erythrocyte membrane permeability, γ-glutamyltranspeptidase, intoxications.*

ви. Все исследуемые были разделены на пять групп. В первую группу были включены лица, работающие длительное время в условиях воздействия вредного производственного фактора химической этиологии (11 работников, контактирующих с аммиаком, 6 – контактирующих со смесью углеводородов). Вторую группу составили 25 больных с острой алкогольной интоксикацией. В третью группу были включены больные с патологией гепатобилиарной системы с признаками эндотоксикоза (23 пациента с механической желтухой опухолевого генеза, 21 больной с механической желтухой неопухолевого генеза, 10 пациентов с желчнокаменной болезнью без желтухи и 26 больных с обострением хронического панкреатита). В четвертую группу (группа сравнения) были включены 48 лиц, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды (шум, слабое освещение, вибрация, низкая температура). Пятую группу составили 24 здоровых людей. Спектрофотометрически определяли содержание карбонильных производных белков эритроцитов (кетон-динитрофенилгидразоны нейтрального характера) при длине волны 370 нм по методу [3]. Метод основан на реакции взаимодействия окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидрозином с образованием производных 2,4-динитрофенилгидразонов. В гемолизате отмытых эритроцитов периферической крови изучали проницаемость эритроцитарных мембран по методу [7]. Принцип метода – гемолиз в смесях изотонических растворов мочевины и хлористого натрия, обусловленный способностью мочевины быстро диффундировать через клеточную мембрану и, создавая гиперосмолярную концентрацию внутри эритроцита, вызывать его набухание с последующим гемолизом. Активность гамма-глутамилтранспептидазы (γ-ГТП) определяли в плазме крови по методу [27].

Результаты и обсуждение. В гемолизате эритроцитов крови работников, контактирующих на производстве с углеводородами, и лиц, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды, а также у больных с острым отравлением этанолом достоверно повышается содержание карбонильных производных белков по сравнению со здоровыми людьми ($p < 0,05$) (табл. 1).

При алкоголизме окислительная модификация белков и липидов эритроцитов приводит к изменению функциональных свойств биомолекул, жидкостности липидного бислоя и снижению способности мембранного каркаса клетки к обратимым деформациям [13]. Уровень карбонильных производных белков увели-

чивается у половины исследуемых, контактирующих на производстве с аммиаком, а при обострении хронического панкреатита этот показатель не изменяется.

Таблица 1

Содержание карбонильных производных белков в гемолизате эритроцитов крови людей при различных интоксикациях (M ± m)

Исследуемая группа	Уровень карбонильных производных белков (ммоль/мл эритроцитов)
Здоровые люди	1,43 ± 0,30
Контактирующие с углеводородами	3,29 ± 0,98*
Имеющие длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды	3,51 ± 0,92*
Контактирующие с аммиаком	2,17 ± 1,24
Острая алкогольная интоксикация	5,35 ± 1,61*
Обострение хронического панкреатита	1,87 ± 0,54

*Примечание: * – при p < 0,05 достоверность различий по сравнению с контролем.*

Увеличение содержания карбонильных производных в гемолизате эритроцитов крови свидетельствует об усилении окислительной модификации белков. На ранних стадиях окислительного стресса в результате воздействия свободных радикалов происходит фрагментация белков, сопровождающаяся образованием альдегиддинитрофенилгидразонов, позднее развивается агрегация белков с образованием кетондинитрофенилгидразонов.

Состояние плазматической мембраны эритроцита адекватно отражает процессы в мембранах клеток различных тканей и органов [14, 20]. Усиление окислительной модификации белков приводит к изменению свойств мембраны эритроцитов. Гемолиз эритроцитов крови здоровых лиц наблюдался при концентрации мочевины равной 0,165 ммоль/л и выше (рис. 1).

Проницаемость эритроцитарных мембран у работников, контактирующих на производстве со смесью углеводородов, оказалась сниженной на 25% по сравнению с группой здоровых лиц. Воздействие на организм работающих на производстве с использованием хлорированных углеводородов характеризуется проникновением их в организм, в результате чего изменяются структурно-функциональные свойства клеточных мембран, в том числе эритроцитарных.

При низких концентрациях мочевины (до 0,15 ммоль/л) процент гемолиза эритроцитов у работников, контактирующих на производстве с углеводородами, и у лиц, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды, оказался выше, чем у здоровых людей. При концентрации мочевины 0,165 ммоль/л была гемолизирована только половина эритроцитов периферической крови работников, контактирующих на производстве с аммиаком. Аммиак – токсичное соединение, легко проникает через мембраны в клетки. Даже небольшое повышение его концентрации в крови оказывает неблагоприятное действие на организм, вызывает алкалоз, что, в свою очередь, ведёт к увеличению сродства гемоглобина к кислороду и к гипоксии тканей, накоплению углекислого газа и гипоэнергетическому состоянию.

В крови больных с механической желтухой как опухолевого, так и неопухолевого генеза при концентрации мочевины 0,165 ммоль/л наблюдался гемолиз только 30% эритроцитов, что свидетельствует о снижении проницаемости эритроцитарных мембран. При желчнокаменной болезни без механической желтухи проницаемость эритроцитарных мембран достоверно не отличалась от контроля. Проницаемость эритроцитарных мембран больных при острой алкогольной интоксикации снижена в 2 раза, при обострении хронического панкреатита на 20% по сравнению со здоровыми людьми. Ранее в эксперименте на крысах с острой алкогольной интоксикацией было установлено усиление окислительной модификации белков и снижение проницаемости эритроцитарных мембран [15].

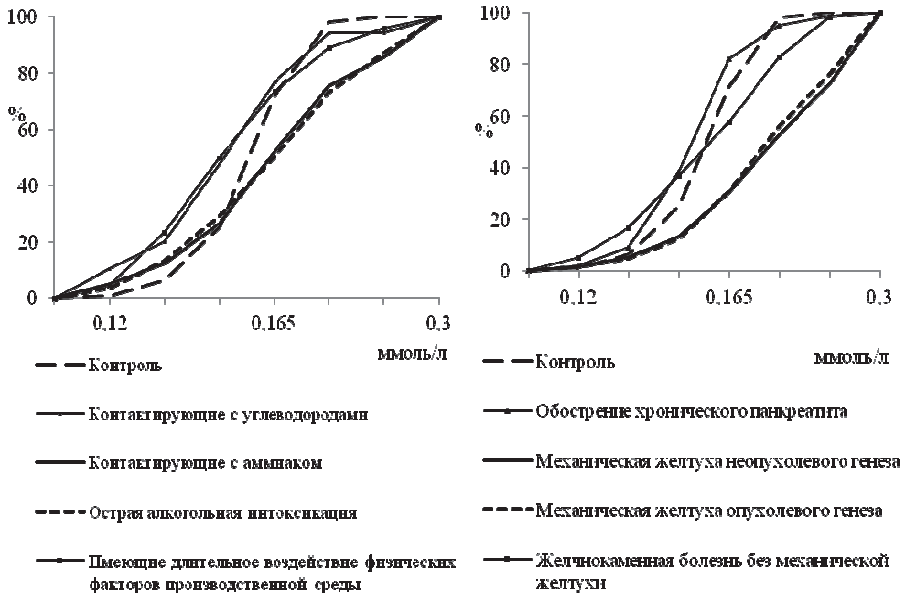


Рис. 1. Проницаемость эритроцитарных мембран крови людей с различными интоксикациями при разных концентрациях мочевины. По оси абсцисс концентрация мочевины в ммоль/л, по оси ординат гемолиз эритроцитов в процентах

Особое место в биотрансформации ряда ксенобиотиков в печени занимает глутатионовая конъюгация [2]. Уровень глутатиона, его оборот и редокс-статус зависят от активности ферментов и переносчиков, спектра сигнальных молекул и метаболитов [10]. Глутатион и ферменты его метаболизма (глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутатионредуктаза) и НАДФН+ образуют глутатионовую антиоксидантную систему [21, 24, 25]. Микросомальные глутатионтрансферазы, катализируя процесс конъюгации цитотоксичных продуктов перекисного окисления липидов с глутатионом, уменьшают образование липидных гидроперекисей, защищают мембраны, предохраняют органоиды клеток от повреждения, увеличивая резистентность организма к физическим и химическим воздействиям, защищают организм от огромного количества ксенобиотиков [9, 26]. Повреждение клеток печени при различных интоксикациях, в том числе холестазе, сопровождается изменением проницаемости мембранного барьера для ферментов. Фермент холестаза γ-глутамилтранспептидаза локализован на наружной поверхности плазматических мембран клеток. При взаимодействии γ-ГТП, глутатиона и аминокислоты на наружной стороне клеточной мембраны образуется γ-глутамиламинокислота, которая транспортируется в клетку, где конвертируется в соответствующую аминокислоту и 5-оксипролин, который затем преобразуется в глутамат и используется при синтезе глутатиона. В плазме крови больных механической желтухой активность фермента резко увеличивается (табл. 2). При этом в плазме крови больных с механической желтухой опухолевого генеза активность этого фермента была выше в 75 раз, а при механической желтухе неопухолевого генеза (холелитиаз) активность γ-ГТП оказалась выше в 20 раз по сравнению со здоровыми людьми. Активность γ-ГТП увеличивается более чем 4 раза в плазме крови людей, контактирующих на производстве с углеводородами и при обострении хронического панкреатита, а при острой алкогольной интоксикации почти в 6 раз по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Активность гамма-глутамилтранспептидазы в плазме крови людей при различных интоксикациях (M ± m)

Исследуемая группа	Активность γ-ГТП (Ед/л)
Здоровые люди	17,23 ± 2,29
Обострение хронического панкреатита	82,21 ± 17,25 *
Острая алкогольная интоксикация	101,1 ± 9,58 *
Контактирующие с аммиаком	30,73 ± 9,03
Контактирующие с углеводородами	80,05 ± 33,35 *
Имеющие длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды	61,85 ± 27,92
Механическая желтуха неопухолевого генеза	485,74 ± 50,38 *
Механическая желтуха опухолевого генеза	1728,00 ± 111,05 *

*Примечание: * – при p < 0,05 достоверность различий по сравнению с контролем.*

Повышение концентрации восстановленного глутатиона и активности γ-ГТП при обострении хронического панкреатита связывают с повреждением клеток ткани поджелудочной железы и нарушением проницаемости сосудов [29].

Установлено увеличение активности γ-ГТП в плазме крови 50% лиц, контактирующих на производстве с аммиаком, и 75% работников, имеющих длительное воздействие вредных физических факторов производственной среды. Известно, что работа в условиях измененного светового режима сопровождается нарушением синтеза антиоксиданта мелатонина, что приводит к дисбалансу показателей системы антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов [5]. Увеличение активности этого фермента в плазме крови при воздействии токсических веществ свидетельствует о том, что γ-глутамилтранспептидаза является мишенью для действия различных токсикантов.

Выводы. При различных интоксикациях в эритроцитах крови усиливается окислительная модификация белков, что приводит к снижению проницаемости эритроцитарных мембран. Фермент γ-глутамилтранспептидаза является мишенью для действия различных токсикантов.

Конфликт интересов не заявлен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Высокогорский В. Е., Ефременко Е. С., Быков Д. Е. и др. Нарушение обмена глутатиона при алкоголизме // Омский научный вестник. 2011. № 1. С. 9-12.
2. Глушков С. И., Куценко С. А., Ливанов Г. А. Состояние глутатионзависимой антирадикальной системы и процессов перекисного окисления липидов в различных тканях лабораторных животных при острых отравлениях тиопенталом натрия // Токсикологический вестник. 2002. № 1. С. 11-17.
3. Дубинина Е. Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. С. 272-273.
4. Занозина О. В., Щербатюк Т. Г., Боровков Н. Н. Окислительная модификация белков в плазме крови больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от степени компенсации углеводного обмена и длительности заболевания // Российский медико-биологический вестник им. Академика И. П. Павлова. 2010. № 1. С. 113-118.
5. Кашуро В. А., Батоцыренова Е. Г., Иванов М. Б. Реакция антиоксидантной системы на изменение светового режима // II Объединенный научный форум. Научные труды V Съезда физиологов СНГ, VI Съезда биохимиков России, Конференции ADFLIM. ACTA NATURAE – Сочи-Дагомыс 2019. Т. 2. Спецвыпуск. С. 196.
6. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Роль окислительного стресса в патогенезе неврологических заболеваний // Медицинская наука и образование Урала. 2019. № 2. С. 192-195.
7. Колмаков В. Н., Радченко В. Г. Значение определения проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) в диагностике хронических заболеваний печени // Терапевтический архив. 1982. Т. 54, № 2. С. 59-62.

8. Копытова Т. В., Пантелеева Г. А., Дмитриева О. Н. и др. Оценка окислительной модификации белков у больных хроническими распространенными дерматозами // Клиническая лабораторная диагностика. 2014. № 2. С. 41-44.
9. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы // Биомед. химия. 2009. Т. 55, Вып. 3. С. 255-277.
10. Надеев А. Д., Зинченко В. П., Авдонин П. В. и др. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода // Токсикологический вестник. 2014. № 2 (125). С. 22-27.
11. Орбиданс А. Г., Терехин Г. А., Владимирский Е. В., Терехина Н. А. Экспериментальное обоснование использования энтеросорбентов при остром отравлении этанолом // Пат. физ. экспер. тер. 2009. № 4. С. 29-30.
12. Перфильев П. Р., Виноградов Д. Б., Паначев И. В., Синицкий А. И. Особенности окислительного стресса и содержание кортизола в крови пациентов с абстинентным состоянием, осложненным развитием алкогольного делирия // Медицинская наука и образование Урала. 2014. Т. 15, № 4. С. 115-117.
13. Прокопьева В. Д., Патышева Е. В., Бохан Н. А. Влияние микроволновой резонансной терапии на структурно-функциональные характеристики эритроцитов больных алкоголизмом // Фундаментальные исследования. 2014. № 7. С. 554-557.
14. Савлуков А. И., Самсонов В. М., Камилов Р. Ф. и др. Состояние устойчивости эритроцитов как звено адаптации организма // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Т. 6, № 4. С. 13-17.
15. Терехина Н. А., Жидко Е. В., Орбиданс А. Г., Терехин Г. А. Влияние сорбентов на показатели антиоксидантной защиты и свободнорадикального окисления при острой алкогольной интоксикации // Сибирское медицинское обозрение. 2017. № 6. С. 69-76.
16. Терехина Н. А., Жидко Е. В., Терехин Г. А., Горячева О. Г. Окислительная модификация белков и показатели антиоксидантной защиты при острой алкогольной интоксикации // Медицинский алфавит. 2017. Т. 4. Современная лаборатория, № 28. С. 26-27.
17. Терехина Н. А., Заривчацкий М. Ф., Владимиров А. А., Хлебников В. В. Показатели антиоксидантной защиты при остром и хроническом холецистите // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. № 4. С. 41-43.
18. Терехина Н. А., Зитта Д. В., Субботин В. М. Активность аденозинтрифосфатазы эритроцитов периферической крови больных колоректальным раком // Клиническая лабораторная диагностика. № 5. С. 23-24.
19. Терехина Н. А., Зорин М. Г., Терехин Г. А. Влияние сапропелевых грязей на показатели окислительного стресса и антиоксидантной защиты при остром отравлении карбофосом // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. М., 2007. № 1. С. 6-8.
20. Терехина Н. А., Караваев В. Г. Активность антиоксидантных ферментов эритроцитов при герпетическом кератите // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 7. С. 38-40.
21. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2 (84). С. 178-180.
22. Хайбуллин Т. Н., Кравцова Е. Ю., Мартынова Г. А. Влияние этилметилгидроксипиридина сукцината на окислительную модификацию белков сыворотки крови у больных ишемическим инсультом // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012. Т. 8, № 3. С. 420-423.
23. Чеданова Ю. С. Влияние динитрозильных комплексов железа на механические свойства эритроцитов // Академический журнал Западной сибири. 2016. Т. 12, № 1. С. 109-110.
24. Dann A. T., Kenyon A. P., Seed P. T. et al. Glutathione S-transferase and liver function in intrahepatic cholestasis of pregnancy and pruritus gravidarum // Hepatology. 2004. Vol. 40, № 6. P. 1406-1414.
25. Forman H. J. Glutathione – From antioxidant to post-translational modifier // Arch Biochem Biophys. 2016. Vol. 595. P. 64-67.
26. Hogg N. The biochemistry and physiology of S-nitrosothiols // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2002. Vol. 42. P. 585-600.
27. Kulhanek V., Dimov D. M. Comparison of four methods for the estimation of gammaglutamyltranspeptidase activity in biological fluids // Clin. Chem. Acta. 1967. № 12. P. 271-277.
28. Li S., Tan H.-Y., Wang N. et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16, № 11. P. 26087-26124.
29. Milnerowicz H., Bukowski R. B., Bonowska M. J. et al. The Antioxidant Profiles, Lysosomal and Membrane Enzymes Activity in Patients with Acute Pancreatitis // Mediators of Inflammation. 2014. Vol. 2014. 9 pp.

Контактная информация

Терехина Наталья Александровна, тел.: +7 (342) 282-46-36, +7-912-588-08-62, e-mail: terekhina@list.ru.

Сведения об авторах

Терехина Наталья Александровна, д. м. н., профессор, зав. кафедрой биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.

Терехин Георгий Анатольевич, д. м. н., профессор, зав. кафедрой экстремальной медицины и товароведения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Пермь.

Жидко Екатерина Викторовна, к. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.

Горячева Ольга Георгиевна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь.

ОБМЕН ОПЫТОМ

Биннетова Э. Ю.
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

НАШ ОПЫТ В ЛЕЧЕНИИ РЕЦИДИВНЫХ И ПЕРВИЧНЫХ ВЕЗИКО-ВАГИНАЛЬНЫХ ФИСТУЛ

Цель исследования. *Определить оптимальный оперативный доступ в зависимости от локализации везико-вагинальных фистул (ВВФ), близости их расположения по отношению к мочеточнику и состояния окружающих тканей, а также изучить причины образования рецидивных фистул.*
Материалы и методы. *Материалом исследования служили 53 больные, которым была проведена операция по удалению ВВФ (2005-2012 гг.). Был изучен общий и гинекологический анамнез на наличие ятрогенных причин, локализации фистул и их влияния на показатели физического и психического здоровья пациенток. Средний возраст пациенток составил 45,3 ± 1,4 лет. В анамнезе 15 (28,3 ± 6,2%) больных были отмечены операции по удалению ВВФ (рецидивная фистула). Остальным больным был поставлен диагноз «первичная фистула» 38 (71,7 ± 6,2%). Качество жизни пациенток оценивалось на основе SF-36. При хирургическом удалении ВВФ у больных оперативный доступ был осуществлен двумя способами – трансвезикальным (24 (45,3%) пациентки) и трансвагинальным (29 (54,7%) пациенток) доступом.*
Результаты и обсуждение. *При изучении отдаленных результатов выявлено, что в 96,2 ± 2,6% случаев успешный результат был достигнут после проведения первой операции, в 3,8 ± 2,6% случаев – после второй операции. У повторно прооперированных больных в связи с сужением влагалища повторное удаление ВВФ было проведено трансвезикальным доступом, чем было достигнуто выздоровление всех больных (100%).*
Заключение. *Установлено, что проведение операции по удалению ВВФ, наряду с необходимым опытом хирурга, требует пристального внимания к этиологическим причинам возникновения патологии, локализации фистул и их расположения по отношению к мочеточнику, исходя из чего следует выбирать операционный доступ. Больным с ВВФ до проведения операции рекомендуется проведение теста на толерантность к катетеру, что позволит предотвратить образование рецидивной фистулы.*
Ключевые слова: *везико-вагинальная фистула, первичная фистула, рецидивная фистула, трансвагинальный доступ, трансвезикальный доступ, хирургическое лечение.*

Везико-вагинальные фистулы (ВВФ) мочеполовой системы являются одной из основных проблем оперативной урогинекологии [10]. Основной причиной образования данной патологии являются различные ятрогенные повреждения органов мочеполовой системы [4]. При ВВФ происходит постоянное подтекание мочи из влагалища, в результате которого образуются раны на детородных органах, окружающих тканях, что негативно влияет на социальную и сексуальную жизнь женщин [13]. Несмотря на достижения современной медицины, в некоторых странах тяжелые роды, а в некоторых – масштабные оперативные вмешательства на органах малого таза, лапароскопические операции и кесарево сечение способствует возрастанию частоты ВВФ [1, 9]. В Турецкой Республике 50% ВВФ образуется в результате тотальной абдоминальной гистерэктомии, 27,8% – после кесарева сечения и 22,2% – после родовых травм [2].

К причинам, которые способствуют образованию фистул, также относятся инвазия опухолевых заболеваний в стенку мочевого пузыря, лучевая терапия, хирургические операции, проводимые на органах пищеварительной системы, инфекционные заболевания кишечника, туберкулез мочевых путей, васкулит при болезни Бехчета и широко используемый при заболеваниях влагалища CO_2-лазер, способствующий некрозу стенок мочевого пузыря [3, 7, 12]. При оперативном лечении ВВФ используются различные методы. Применяемые в хирургии такие новые технологии, как лапароскопия и роботическая система да Винчи являются альтернативой классическим операциям по удалению ВВФ [6].

В последние годы многие авторы в лечении малых и рецидивных фистул для закрытия свищевого хода используют фибриновый клей как в отдельности, так и в сочетании со свиным коллагеном. Операции с применением данного материала в более чем половине случаев показали хорошие результаты; их применение рекомендуется при образовании фистул после тяжелых родов и рецидивных фистулах при наличии тканевой недостаточности [5, 11].

Binnetova E. Y.

OUR EXPERIENCE IN THE TREATMENT OF RECURRENT AND PRIMARY VESICO–VAGINAL FISTULAS

Aim. *To determine the optimal surgery access depending on the localization of vesico-vaginal fistulas (VVF), their proximity to the ureter and the state of the surrounding tissues, as well as to study the causes of the formation of recurrent fistulas.*

Materials and methods. *The study material was 53 patients who underwent surgery to remove of VVF (2005-2012). The general and gynecologic anamnesis for the presence of iatrogenic causes, localization of fistulas and their impact on the physical and mental health of patients was studied. The average age of patients was 45.3 ± 1.4 years. In the anamnesis in 15 (28.3 ± 6.2%) patients, operations to remove of VVF (recurrent fistula) were noted. The remaining patients were diagnosed with «primary fistula» – 38 (71,7 ± 6,2%). The quality of life of patients was assessed on the basis of SF-36. Surgical removal of VVF in patients with surgical access was carried out in two ways – transvesical (24 (45.3%) patients) and transvaginal (29 (54.7%) patients) access.*

Results and discussion. *The long-term results of showed that in 96.2 ± 2.6% of cases a successful result was achieved after the first surgery, in 3.8 ± 2.6% of cases after the second surgery. In re-operated patients, due to vaginal narrowing, repeated remove of VVF was carried out by transvesical access, which achieved the recovery of all patients (100%).*

Conclusion. *It was established that the surgery to remove a VVF, along with the necessary experience of the surgeon, requires close attention to the etiological reasons for the occurrence of pathology, localization of the fistulas and their location in relation to the ureter, based on which a surgical access should be chosen. Before surgery, patients with VVF are recommended to conduct a catheter tolerance test, which will prevent the formation of recurrent fistula.*

Keywords: *vesico-vaginal fistula, primary fistula, recurrent fistula, transvaginal access, transvesical access, surgical treatment.*

Тип оперативного вмешательства и оперативный доступ всегда выбираются хирургом на основании локализации и количества фистул.

Цель исследования. Определить оптимальный оперативный доступ в зависимости от локализации везико-вагинальных фистул, близости их расположения по отношению к мочеточнику и состояния окружающих тканей, а также изучить причины образования рецидивных фистул.

Материалы и методы. Исследование проведено в 2005-2012 гг. в Учебно-хирургической клинике Азербайджанского медицинского университета. Материалом исследования служили 53 больных, которым была проведена операция по удалению везико-вагинальной фистулы. У всех больных в предоперационном периоде были изучены: анамнез, жалобы, оперативный доступ (при рецидивах), возраст, место проживания, индекс массы тела, наличие диуреза, сопутствующих болезней, мочекаменной болезни, хронического цистита, гидронефроза. Был также изучен гинекологический анамнез на наличие ятрогенных причин, локализации фистул и их влияния на показатели физического и психического здоровья пациенток. Средний возраст пациенток составил 45,3 ± 1,4 (min – 21, max – 68) лет. 4 (7,5%) больных были в возрасте менее 30 лет, 11 (20,8%) больных – в возрасте 31-40 лет, 24 (45,3%) больных – в возрасте 41-50 лет, возраст 11 (20,8%) больных составил 51-60 лет, 3 (5,7%) больных были старше 60 лет (> 60). Длительность болезни в среднем составила 43,4 ± 12,4 (min – 3, max – 516) месяцев, т. е. часть больных обратилась к нам в ранние сроки болезни, а часть больных – спустя несколько лет. Следует отметить, что у одной больной срок заболевания составил 43 года.

По месту проживания больные были подразделены на 2 группы: проживающие в центральных городах (Баку, Сумгаит) и проживающие в районах. 11 (20,8 ± 5,6%) больных проживали в Баку и Сумгаите, а 42 (79,2 ± 5,6%) больных – в регионах. У 20 (37,7 ± 6,7%) больных не наблюдалось естественного акта мочеиспускания, моча выделялась только из влагалища. У остальных 33 (62,3 ± 6,7%) женщин отмечался как естественный акт мочеиспускания, так и выделение мочи из влагалища. Из общего количества больных у 8 (15,1 ± 4,9%) женщин в анамнезе отмечались камни в мочевом пузыре, у 3 (5,7 ± 3,2%) больных были выявлены сопутствующие заболевания в виде каменного холецистита, пупочной грыжи, у 50 (94,3 ± 3,2%) больных – в виде других заболеваний. Женщины были взяты на учет соответствующими специалистами. При проведении хирургической операции по удалению ВВФ, одновременно было выполнено удаление пупочной грыжи и холецистэктомия. Больным с камнями в мочевом пузыре также была выполнена литотрипсия и цистолитотомия.

В анамнезе 15 (28,3 ± 6,2%) больных до проведенного нами хирургического вмешательства, были отмечены операции по удалению ВВФ. Этим больным нами был поставлен диагноз «рецидивная фистула». Из общего количества больных с рецидивной фистулой у 11 (20,8 ± 5,6%) больных операция по удалению ВВФ проведена единожды, у 2 (3,8 ± 2,6%) больных – дваж-

ды и 2 (3,8 ± 2,6%) больных – трижды. В связи с тем, что 38 (71,7 ± 6,2%) больных ранее не переносили хирургического вмешательства по удалению ВВФ, фистула считалась первичной и им была проведена операция по ее удалению через 3 месяца после возникновения заболевания.

Выявлено, что 79,2% ± 5,6% больных с первичной фистулой и 93,3 ± 6,4% больных с рецидивной фистулой проживали в районах, в связи с чем они обратились за хирургической помощью в более поздние сроки заболевания (75,9 ± 36,6 месяцев).

У больных с ВВФ были изучены этиологические причины образования фистул (табл. 1).

Таблица 1

Этиологические факторы у обследованных больных

Причина образования фистулы	Количество больных
Тотальная гистерэктомия матки	21 (39,6 ± 6,7%)
Субтотальная гистерэктомия матки	17 (32,1 ± 6,4%)
Тяжелые роды	3 (5,7 ± 3,2%)
Кесарево сечение	7 (13,2 ± 4,7%)
Травма	2 (3,8 ± 2,6%)
Последствия других операций	2 (3,8 ± 2,6%)
Операция по фиксации матки	1 (1,9 ± 1,9%)

Наши наблюдения показали, что наиболее высок процент факторов, связанных с гинекологическими операциями.

На основе цистоскопии и вагинального осмотра были получены следующие результаты. При вагинальном осмотре выявлено, что у обследуемых больных выделение мочи происходит из влагалища. Диагноз ВВФ был подтвержден на основании цистоскопии у 39 (73,6% ± 6,1%) больным, click-теста при вагинальном осмотре – у 19 (35,8 ± 6,6) больных, введения в мочевой пузырь окрашенной жидкости – у 5 (9,4% ± 4,0%) больных, цистографии – у 1 (1,9% ± 1,9%) больного.

В данном исследовании мы отдали предпочтение вагинальному осмотру и цистоскопическому методу исследования и, сопоставив локализацию фистулы с мочеточником, выбрали оперативный доступ для хирургического вмешательства.

Больные с супратригональным положением фистулы составили 29 (54,7 ± 6,8%) человек, с положением фистулы в субтригональной и шеечно-тригональной зоне – 24 (45,3 ± 6,8%) человека.

Качество жизни пациенток оценивалось на основе неспецифического опросника для оценки качества жизни пациента SF-36 (The Short Form – 36). Оценивались следующие параметры: физическое функционирование (Physical Functioning – PF); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning – RP); интенсивность боли (Bodily pain – BP); общее состояние здоровья (General Health – GH); жизненная активность (Vitality – VT); социальное функционирование (Social Functioning – SF); ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional – RE); психическое здоровье (Mental Health – MH).

У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на обработку их данных с сохранением конфиденциальности персональных сведений.

Полученные в ходе исследования все цифровые показатели были подвергнуты статистическому анализу (вариационный, дискриминантный и дисперсионный) с учетом современных требований. Все вычисления проводились в электронной таблице Excel-2013 и пакете программ SPSS-20.

Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность операции по удалению ВВФ составила в среднем 164,0 ± 11,6 (min – 7, max – 540) мин. В связи с тем, что у 5,7% ± 3,2% больных мочевыводящие пути были вовлечены в фистулу, наряду с удалением ВВФ, в ходе операции возникла необходимость и в проведении цистонеостомии, а у 7,5% ± 3,6% с крайне близким расположением мочевыводящих путей к фистуле, для предотвращения повреждения мочевых путей была проведена катетеризация мочеточника.

Общий срок нахождения больных в клинике в среднем составил 21,2 ± 1,2 (min – 11, max – 62) койко-дней, а срок нахождения в клинике после проведенной операции – 16,6 ± 1,1 (min – 5, max – 54) койко-дней.

При изучении отдаленных результатов выявлено, что в 96,2 ± 2,6% случаев успешный результат был достигнут после проведения первой операции, в 3,8 ± 2,6% случаев – после второй операции. У повторно прооперированных больных в связи с сужением влагалища повторное удаление ВВФ было проведено трансвезикальным доступом, чем было достигнуто выздоровление всех больных (100%).

Возраст пациентов с первичной ВВФ в среднем составил 44,4 ± 1,6 (min – 21, max – 67) года, длительность заболевания – 30,6 ± 9,3 (min – 3, max – 324) месяцев; индекс массы тела больных в среднем составил 28,4 ± 1,1 (min – 20,2, max – 45,2) кг/м^2. В группе с рецидивной фистулой длительность заболевания в среднем составила 75,9 ± 36,6 (min – 3, max – 516 (1 больная)) месяцев, возраст больных этой группы в среднем был 47,5 ± 2,7 (min – 31, max – 68) лет, p = 0,374; индекс массы тела больных в среднем составил 27,4 ± 1,5 (min – 19, max – 40,4) кг/м^2 (p = 0,423). 10 (26,3 ± 7,1%) больных с первичной фистулой проживали в центральных городах, а 28 (73,7 ± 7,1%) больных – в районах. В группе с рецидивной фистулой в городе проживала только 1 (6,7 ± 6,4%) больная, остальные 14 (93,3 ± 6,4%) человек проживали в районах (p = 0,112).

Длительность операции в первой группе составила в среднем 157,5 ± 11,1 (min – 70, max – 340) мин., во второй группе – 180,3 ± 30,0 (min – 75, max – 540) мин. (p = 0379, F = 0,787). В результате исследования между больными с первичной фистулой и больными с рецидивной фистулой была выявлена статистически достоверная разница по показателям катетеризации мочевого пузыря (p = 0,001). Было установлено, что вследствие непрофессионального подхода хирургов

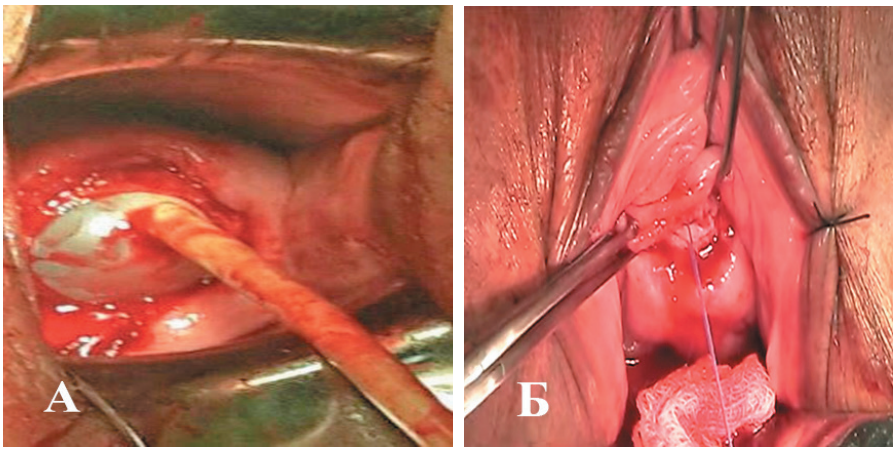


Рис. 1. Оперативный доступ при удалении везико-вагинальных фистул: А) трансвезикальный доступ; Б) трансвагинальный доступ

к удалению фистул, обусловленного недостаточным опытом, мочеточник был вовлечен в фистулу, что привело к катетеризации мочевыводящих путей и техническим сложностям в ходе операции по удалению ВВФ, увеличило продолжительность хирургической операции с 157,5 ± 11,1 (min – 70, max – 340) мин. до 180,3 ± 30,0 (min – 75, max – 540) мин., привело к более длительному оставлению уретрального дренажа в послеоперационном периоде, а также более длительному периоду нахождению пациенток в стационаре.

Общий срок нахождения в стационаре пациенток в группе с первичной фистулой в среднем составил 19,5 ± 1,0 (min – 11, max – 44) дней, в группе с рецидивной фистулой в среднем – 25,3 ± 3,2 (min – 13, max – 62) дней (p = 0,030, F = 5,016). Сроки нахождения в больнице в послеоперационный период в первой группе составили в среднем 15,1 ± 1,0 (min – 5, max – 42) дней, во второй группе в среднем – 20,6 ± 2,9 (min -8, max – 54) дней (p = 0,026, F = 5,267). При хирургическом удалении ВВФ у больных оперативный доступ был осуществлен двумя способами (рис. 1) – трансвезикальным (24 (45,3%) пациентки) и трансвагинальным (29 (54,7%) пациенток) доступом.

Несмотря на успешный исход операции, было принято решение изучить влияние наличия фистулы на социальную жизнь пациенток. Для оценки физических и психических показателей здоровья было опрошено 30 пациенток (по 15 женщин из каждой группы (I группа – пациентки, которым проведено хирургическое вмешательство трансвагинальным оперативным доступом и II группа – пациентки, у которых был применен трансвезикальный оперативный доступ)) по опроснику SF-36. Согласно проведенному опросу, выявлена статистически достоверная разница в показателях физического и психического здоровья между изучаемыми группами больных – PF (p = 0,444), BP (p = 0,255), GH (p = 0,079), SF (p = 0,056). Между показателями RP (p = 0,940), VT (p = 0,855), RE (p = 0,7310, MH (p = 0,823) в изучаемых группах статистически достоверной разницы выявлено не было.

В группе с трансвагинальным доступом (I группа) средний возраст больных составил в среднем 46,2 ± 1,8 (min – 21, max – 66) лет, в группе с трансвезикальным доступом – 44,6 ± 2,1 (min – 23, max – 68) лет (p = 0,556, χ^2 = 3,193). В I группе длительность заболевания в среднем составила 43,6 ± 21,4 (min – 3, max – 516) месяцев, во II группе – 43,2 ± 14,6 (min – 3, max – 324) месяцев.

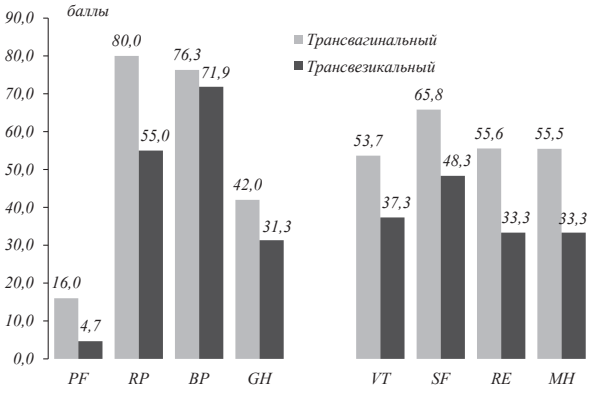


Рис. 2. Влияние оперативного доступа на качество жизни больных

После выполнения хирургического вмешательства на органах малого таза из-за образования тканевых рубцов и изменения локализации органов, у некоторых больных возникает острая реакция на ношение (наличие) постоянного катетера и отмечается активация инфекций мочевого канала. Несмотря на то, что таким больным назначается прием обезболивающих, спазмолитических, м-холинолитических препаратов 4-5 раз в течение суток, добиться состояния покоя у них не удается [7]. В связи с тем, что одной из причин образования рецидивной фистулы является реакция больных на наличие уретрального катетера и обострение хронического цистита, что было подтверждено нашим исследованием (табл. 2) и согласуется с работами других авторов [1, 12], можно предположить, что проведение теста на толерантность к катетеру позволит предотвратить образование рецидивной фистулы. В нашем исследовании, при острой реакции у больных на уретральный катетер, мы проводили дренаж мочеточника в надлобковой области, что позволило обеспечить спокойное течение послеоперационного периода.

Наложение 3-слойных швов (на мышцы мочевого пузыря, паравезикальные ткани, мышцы и слизистую

влагалища) при проведении операции по удалению первичной фистулы трансвагинальным доступом, а также наложение 3-слойных швов (на мышцы влагалища, на мышцы мочевого пузыря, слизистую мочевого пузыря) при хирургическом вмешательстве трансвезикальном доступом позволило добиться 100%-ного выздоровления за 14-15 дней. Также выздоровление всех больных (100%) было достигнуто за 18-20 дней при лечении рецидивных фистул и больных с реакцией на уретральный катетер после применения эпицистомических трубок путем их постепенной замены после 12 дней на трубки с меньшим диаметром.

Таблица 2

Причины образования рецидивных фистул

Факторы		Операция удаления ВВФ		Всего	χ^2	p
		кол-во	было			
Реакция на уретральный катетер	n	2	–	2	0,820	0,365
	%	5,3%		3,8%		
Инфекция мочеполовых путей	n	1	–	1	0,402	0,526
	%	2,6%		1,9%		
Рецидив	n	1	1	2	0,482	0,487
	%	2,6%	6,7%	3,8%		

Известно, что по мере накопления врачом опыта операций, резко снижается потребность в трансперитонеальной фистулопластике. В нашей практике показанием к трансвезикальному доступу в 54,7% случаев являлось высокое расположение фистулы, расстояние между фистулой и мочеточником менее 2,0 см (в противном случае возникает показание к проведению уретероцистонеостомии) и сужение влагалища. В остальных случаях (45,3%) предпочтение отдавалось проведению менее травматичной трансвагинальной фистулопластике, проводимой с затратой меньших временных ресурсов.

Учитывая тот факт, что наилучшие результаты нами были достигнуты при первичной фистулопластике, особое внимание уделялось тому, чтобы между операцией по удалению фистулы и фистулопластикой прошло, как минимум, 3 месяца. Как указывалось выше, до операции у всех больных изучалась локализация фистул, близость их расположения по отношению к мочевыводящим путям, исходя из чего для предотвращения их повреждений больным с показанием было выполнено стентирование мочеточника или его катетеризация.

С целью предупреждения сужения и укорочения влагалища, предотвращения тканевой недостаточности, при отделении мочевого пузыря и влагалища, мы постарались сохранить ткани в максимально возможном объеме. Как указывалось выше, на ткани были наложены 3-слойные швы. В ходе операции по удалению ВВФ при наложении швов на стенки мочевого пузыря не было использовано ни одного лоскута. При наложении швов на влагалище были использованы «U»-образные швы, при необходимости дополнительно накладывались «швы конец в конец». Для обеспечения первичного заживления раны в неинфицированной среде, адекватной работы дренажа мочевого пузыря была проведена антибиотикотерапия и санация влагалища антисептиками. Установлено, что вышеуказанное факторы в решающей мере влияют на результаты хирургической операции, которые позволяют улучшить ее результаты, добиться полного выздоровления при проведении операции по удалению фистулы без единого лоскута и использования трансперитонеального доступа.

Выводы. Таким образом, установлено, что проведение операции по удалению везико-вагинальной фистулы, требует пристального внимания к этиологическим причинам возникновения патологии, наличию в анамнезе частых обострений хронического цистита, объему удерживаемой мочи в мочевом пузыре, а также к локализации фистул и их расположения по отношению к мочеточнику, исходя из чего следует выбирать операционный доступ. В случаях острой реакции у больных на уретральный катетер, мочеточник должен дренироваться в надлобковой области для обеспечения спокойного течения послеоперационного периода. Больным с ВВФ до проведения операции рекомендуется проведение теста на толерантность к катетеру, что позволит предотвратить образование рецидивной фистулы. Огромное значение в эффективности лечения везико-вагинальных фистул имеет опыт врача, т. к. в любой момент в ходе операции может потребоваться необходимость в использовании других оперативных (трансвезикальный, трансвагинальный или трансперитонеальный) доступов. В связи с этим, хирург должен быть готов к любой форме проведения операции по удалению ВВФ. Результаты данного научного исследования показали 100%-ную эффективность проводимого хирургического лечения везико-вагинальных фистул, проводимого с учетом всех вышеуказанных факторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоран О., Синякова Л., Твердохлебов Н., Дементьева А. Лечение больных со сложными мочевыми свищами // Врач. 2008. № 8. С. 45-47.
2. Ateş K., Mehmet R., Selçuk S. Experience of our surgery in iatrogenic vesicovaginal fistulas // J. Turk Ger. Gynecol. Assoc. 2010. Vol. 11. P. 137-140.
3. d'Elia C., Curti P., Cerruto M. Large urethro-vesico-vaginal fistula due to a vaginal foreign body in a 22-year-old woman: case report and literature review // Urol. Int. 2015. Vol. 95. N 1. P. 120-124.
4. de Ridder D. An update on surgery for vesicovaginal and urethrovaginal fistulae // Curr. Opin. Urol. 2011. Vol. 21. N 4. p. 297-300.
5. Evans D., Madjar S., Politano V. Interposition flaps in transabdominal fistula repairs: are they really necessary? // Urology. 2001. Vol. 57. N 4. P. 670-674.
6. Hemal A., Kolla S., Wadhwa P. Robotic reconstruction for recurrent supratrigonal vesicovaginal fistulas // J. Urol. 2008. Vol. 180. N 3. P. 981-985.
7. Massinde A., Kihunrwa A. Large vesico-vaginal fistula caused by a foreign body // Ann. Med. Health Sci. Res. 2013. Vol. 3, N 3. P. 456-457.

8. Loran O., Godunov B., al-Haiyat N. The indications for a transvesical approach in the surgical treatment of vesicovaginal fistulae // Urol. Nefrol. (Mosk). 1995. Vol. 5. P. 44-47.
9. Ouedraogo I., Payne C., Nardos R. Obstetric fistula in Niger: 6-month postoperative follow-up of 384 patients from the Danja Fistula Center // Int. Urogynecol. J. 2018. Vol. 29, N 3. P. 345-351.
10. Penalver M., Angioli R. Urinary diversion. Chapter 11 / In: Gleen Hurt W, editor. Urogynecologic surgery. Second ed. Lippincot-Raven Press, 2000. P. 193-206.
11. Safan A., Shaker H., Abdelaal A. et al. Fibrin glue versus martius flap interpositioning in the repair of complicated obstetric vesicovaginal fistula. A prospective multi-institution randomized trial // Neurourol. Urodyn. 2009. Vol. 28. N 5. P. 438-441.
12. Theofanides M., Wilson S., Sebesta E. Vesicovaginal fistulas in the developed world: An analysis of disease characteristics, treatments, and complications of surgical repair using the ACS-NSQIP database // Neurourol. Urodyn. 2017. Vol. 36, N 6. P. 1622-1628. doi: 10.1002/nau. 23167.
13. Weston K., Stephen M., Mwangi J., Venkat P. Depression among women with obstetric fistula in Kenya // Int. J. Gynecol. Obstet. 2011. Vol. 115. P. 31-33.

Контактная информация

Биннетова Эльза Юсиф кызы, тел.: +994-50-633-93-03, e-mail: elzabinnetova@gmail.com.

Сведения об авторе

Биннетова Эльза Юсиф кызы, докторант урологии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку, Азербайджан.

Бреднева Н. Д., Тоболкина В. А., Фирсенко Н. П., Путинцева А. С.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ В СОТРУДНИЧЕСТВЕ С ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ОБРАЗОВАНИЕМ

Цель исследования. *Изучить исторический опыт организации лекарственного обеспечения населения Тюменской области с момента ее образования и по настоящий период, выявить взаимосвязь практической фармации с последипломной подготовкой фармацевтических специалистов.*
Материалы и методы исследования. *В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационно-логического анализа, контент- анализа.*
Результаты. *Изучение исторической ретроспективы становления фармацевтической службы Тюменской области показало непрерывное развитие и совершенствование деятельности. Отмечены меняющиеся тенденции в системе образования, направленные на повышение уровня знаний, компетенций, навыков специалистов для осуществления профессиональной деятельности. Опыт работы кафедры фармации ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России показал совершенствование современных форм и методов педагогической и научно-методической деятельности для подготовки кадров высшей квалификации, консолидированность науки, практической фармации, преемственность с системой здравоохранения, профессиональным сообществом.*
Вывод. *Изучены документы создания аптечной службы Тюменской области, ее совершенствование поставленным задачам в период становления и развития нефтегазового комплекса на севере области, реорганизация и преобразование аптечного предприятия в новых экономических условиях, взаимосвязь с Тюменским государственным медицинским институтом по подготовке фармацевтических специалистов и их последипломного образования.*
Ключевые слова: *аптечная служба Тюменской области, контрольно-аналитическая лаборатория, аптечный склад, аптечные организации, фармация, фармацевтические работники, фармацевтическое последипломное образование.*

Актуальность. На основании контент анализа исторических данных, нормативно-правового документов различных периодов деятельности аптечных организаций, законодательных актов в области подготовки фармацевтических специалистов изучен опыт организации лекарственного обеспечения населения Тюменской области в различные периоды, значимость в развитии аптечной службы открытия в Тюменском медицинском институте фармацевтического факультета, преемственность практической фармации в последипломной подготовке специалистов.

Цель. Изучить исторический опыт организации лекарственного обеспечения населения Тюменской области с момента ее образования и по настоящий период, выявить взаимосвязь практической фармации с последипломной подготовкой фармацевтических специалистов.

Материалы и методы. В процессе исследования использовался системный подход, методы ситуационно-логического анализа, контент-анализа.

Результаты. Охрана здоровья граждан рассматривается как важный фактор национальной безопасности государства. Важную роль в системе здравоохранения отводится лекарственному обеспечению населения. С первых дней создания Тюменской области было начато формирование системы лекарственного обеспечения, создания сети аптек в населенных пунктах юга и севера области [13,16].

Указом Верховного Совета РСФСР 14 августа 1944 года была образована Тюменская область, в ее состав вошли территории Ямало-Ненецкого и Ханты-Мансийского национальных округов, часть районов Омской и Курганской областей с численностью населения более 300 тысяч человек. Приказом Главного аптечного управления Наркомздрава РСФСР (ГАПУ РСФСР) 27 сентября 1944 года на базе Тюменской межрайонной канторы Омского отделения ГАПУ РСФСР было создано Тюменское областное отделение ГАПУ РСФСР. В состав Тюменского областного отделения вошли 40 аптек, в том числе 4 аптеки г. Тюмени, 6 аптек Ханты-Мансийского национального округа, 3 аптеки Ямало-Ненецкого национального округа и 27 аптек районов юга Тюменской области. В аптечных учреждениях работали 370 человек и только около 100 специалистов имели фармацевтическое образование [16,19].

Первым руководителем аптечной службы Тюменской области был Файнштейн Израиль Моисеевич (возглавлял Тюменское отделение до апреля 1945 года), Баженов Василий Матвеевич (руководил отделением ГАПУ РСФСР с 1945-1947 года), Перчанник Авраам Борисович (управляющий Тюменским отделением с 1947 года – 1950 год). Документы 1951-1953 годов сохранили сведения об исполнении обязанностей управляющего Тюменским отделением ГАПУ Прокшиной Верой Харлампиевной, Рошалем Исай Исааковичем.

Bredneva N. D., Tobolkina V. A., Firsenko N. P., Putintseva A. S.

DEVELOPMENT OF PHARMACEUTICAL SERVICE OF TYUMEN REGION IN COOPERATION WITH PHARMACEUTICAL EDUCATION

Aim. *Is to study the historical experience of the organization of medicines provision of the population of the Tyumen region from the moment of its formation to the present period, to identify the relationship of practical pharmacy with postgraduate training of pharmaceutical specialists.*

Materials and methods. *In the process of research method of the system approach, methods of situational and logical analysis and content analysis were used.*

Results. *The study of the history of the formation of the pharmaceutical service of the Tyumen region showed the continuous development and improvement of activities. The changing trends in the education system aimed at improving the level of knowledge, competencies, skills of specialists for professional activities were identified and noted. The experience of the Department of Formation of the Institute of Continuing Professional Education of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation showed the improvement of modern forms and methods of pedagogical and scientific-methodical activities for the training of highly qualified personnel, also showed improvement of consolidation of science, practical pharmacy, continuity with the health care system and the professional community.*

Conclusion. *The documents of creating the pharmacy service of the Tyumen region, its improvement to the tasks set during the formation and development of the oil and gas complex in the north of the region, the reorganization and transformation of the pharmacy enterprise in the new economic conditions, the relationship with the Tyumen State Medical Institute for the preparation of pharmaceutical specialists and their postgraduate education have been studied.*

Keywords: *pharmacy service of the Tyumen region, control and analytical laboratory, pharmacy warehouse, pharmacy organizations, pharmacy, pharmaceutical workers, pharmaceutical postgraduate education.*

В 1953 году управляющим Тюменским областным аптечным управлением назначается выпускница (1945 год) Молотовского (Пермского) фармацевтического института Орлова Елизавета Евстафьевна. Более 20 лет Елизавета Евстафьевна возглавляла аптечную службу Тюменской области. Благодаря ее организаторским способностям, умению привлечь внимание партийных, советских органов, тесной взаимосвязи с системой здравоохранения к 1974 году была создана развитая сеть аптек (более 120 аптек), аптечных складов (областной, окружной г. Лабытнанги), галеновое производство по выпуску необходимых населению лекарств, контрольно-аналитическая лаборатория.

Важным шагом начального периода деятельности нового отделения ГАПУ РСФСР стало создание галеновой лаборатории с цехом по производству галеновых препаратов (настойка спиртовая йода, настойка валерианы, спирт борный и другие), фасовочного цеха и отдела контроля качества лекарственных препаратов. С развитием фармацевтических фабрик региональная значимость таких производств была утрачена, производство было ликвидировано.

В системе аптечного управления с 1945 года открываются и другие важные подразделения как областной аптечный склад в г. Тюмени, окружной аптечный склад в городе Лабытнанги, что позволило значительно ускорить поставку медтоваров непосредственно от заводов для ямальских аптек, областная контрольно-аналитическая лаборатория. В 50 аптеках ежегодно проводилось более 1,5 тысяч анализов. Проверкой качества охватывались все серии лекарств, поставляемых заводами – изготовителями, вся продукция, выпускаемая галеновой лабораторией, а также регулярно осуществлялась проверка изготовленных лекарственных препаратов аптеками. Однако изъятие лекарственных форм на анализ не удавалось в аптеках северных национальных округов, что возможно было осуществить только во время короткого срока летней навигации. Для выполнения функции по контролю качества лекарств в 50-е годы создаются контрольно-аналитические кабинеты в центральных районных аптеках. Шли годы, росла и менялась сеть аптечных учреждений области. Были созданы к 1958 году 42 контрольно-аналитических кабинета, 14 кабинетов размещались в городских аптеках, 28 – в сельских аптеках [17].

Создание в 1944 году областного аптечного склада стало важным событием того времени. Аптечный склад занимался обеспечением аптек и больниц Тюменской области, в структуре имел три отдела: медицинский, отдел штучного товара, экспедицию. Транспортная связь в национальных округах осуществлялась в летний период навигации речным транспортом, а в отдельные населенные пункты севера один раз в год, поэтому большую помощь оказывала санитарная авиация по отправке срочных грузов с лекарственными препаратами, вакцинами, сыворотками.

В 1955 году был создан окружной аптечный склад Ханты-Мансийского национального округа и Салехардский окружной аптечный склад (1957 году), который затем был переведен в типовое здание в г. Лабытнанги с получением грузов железнодорожным транспортом непосредственно от производите-

лей лекарств, что значительно улучшило лекарственное обеспечение населения северной территории.

В 1964 году областной аптечный склад возглавил Аркадий Иванович Ощепков, выпускник Ленинградского военно-медицинского училища (1942 г.), участник Великой Отечественной войны. За годы работы А. И. Ощепкова было построено новое типовое здание аптечного склада по ул. Велижанская № 77 на земельном участке площадью более двух гектаров с автономной системой водоснабжения, отопления, энергоснабжения, что позволило в дальнейшем строительство второй очереди здания областного аптечного склада. К началу 1980-х годов склад стал основным хранилищем запасов лекарственных средств, медицинских изделий для обеспечения лечебных и аптечных учреждений региона, в том числе развивающихся нефтегазовых районах области. На аптечном складе работали 370 человек, в том числе 103 специалиста.

Тюменское областное отделение ГАПУ РСФСР, а затем переименованное в аптечное управление Тюменского облисполкома (в отдельные периоды аптечное управление входило в структуру облздравотдела) активно создавало новые аптеки. Большинство аптек области осуществляло изготовление лекарственных препаратов, занималось лекарственным обеспечением системы здравоохранения. При проектировании и строительстве зданий новых аптек предусматривалось создание необходимых условий для изготовления лекарственных препаратов и соблюдения технологических процессов, санитарных норм при их изготовлении. Коллективы аптек отличались высокой организованностью и профессионализмом, добрые традиции аптечных организаций по обеспечению жителей Тюменской области лекарствами не прерывались и совершенствовались [4].

Ярким событием 60-х годов было открытие фармацевтического факультета в Тюменском государственном медицинском институте и фармацевтического отделения в Тюменском медицинском училище. При активной поддержке заведующего Тюменским областным отделом здравоохранения Ю. Н. Семовских значительный вклад в создание данных образовательных учреждений внесла Е. Е. Орлова – начальник аптечного управления. Открывшийся в 1964 году фармацевтический факультет Тюменского государственного медицинского института стал кузницей квалифицированных кадров не только для развивающейся Тюменской области, но и многих регионов страны. Подготовка провизоров во многом определила дальнейшее развитие аптечной службы в Тюменской области, которая остро нуждалась в специалистах с высшим образованием.

В 1964 году в Тюменской области на 1237 тысяч жителей функционировали 96 аптек, в которых работало 425 специалистов, из них 56 провизоров. Через 20 лет в области уже было 240 аптек, в которых трудилось 850 провизоров. Должности заведующих аптеками, заведующих центральными районными аптеками, больничными аптеками, должности провизоров аналитиков были полностью укомплектованы преимущественно выпускниками фармацевтического факультета Тюменского медицинского института.

В начале 70-х годов не хватало аптек. При норме 10 тысяч человек на одну аптеку фактическая нагрузка, в частности, в г. Тюмени превышала почти в 3 раза. Началось активное развитие городов и населенных пунктов нефтегазовых регионов Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого округов. Ведущим направлением в деятельности аптечной службы становилось развитие сети аптек, аптечных пунктов, формирование коллективов аптек в молодых городах Нижневартовске, Нефтеюганске, Когалыме, Сургуте, Новом Уренгое и других. Развитие службы шло в тесном контакте и преемственности с развитием системы здравоохранения Тюменской области. К концу 1970-х годов в области уже функционировало 116 аптек, в Ханты-Мансийском автономном округе – 26, в Ямало-Ненецком округе – 12 аптек.

В 1974 году аптечное управление Тюменского облисполкома возглавила Галина Константиновна Овчинникова. С 1974 по 1988 год – начальник аптечного управления Тюменского облисполкома, в связи с его реорганизацией с 1988 по 2000 год – генеральный директор областного государственного предприятия «Фармация».

В семидесятые и восьмидесятые годы в области ежегодно открывалось 10-15 аптек, такого показателя в те времена не добилось ни одно аптечное управление в РСФСР. Молодые города и поселки на Ямале и в Ханты-Мансийском автономном округе начинались с временного вахтового жилья (вагончики, балки), где жили строители, геологи, рабочие, осваивающие нефтяные и газовые месторождения. Все они нуждались в медицинской и лекарственной помощи. К 1985 году в Ямало-Ненецком автономном округе на 383 тысячи населения уже функционировали 34 аптеки против 12 в 1979 году. Аптечная служба Ямала отличалась сплоченными коллективами специалистов, которые многие годы работали над развитием сети аптек, повышением авторитета аптечной службы, организацией доставки лекарств коренному населению округа. Аптечное управление Тюменской области в те годы было самым динамично развивающимся управлением среди других регионов страны. Выполнением поставленных задач руководил мобильный, грамотный, профессиональный аппарат аптечного управления.

Начало 90-х годов было трудным периодом для аптечного управления. Произошло разделение государственных и хозяйственных функций, северные округа стали самостоятельными субъектами Российской Федерации, менялся организационно-правовой статус не только управления, но и ряда аптек. Вместе с тем, преобразованное государственное унитарное предприятия «Фармация», а затем акционерное общество «Фармация» сохранили значительную часть аптек, социально-значимые функции, показали хорошую

организацию процесса лекарственного обеспечения льготных категорий граждан, сельского населения, осуществляют отпуск особых групп лекарственных препаратов [8,10,19,20]. Главным достоинством этой фармацевтической структуры является профессиональный кадровый потенциал, преемственность поколений и развитие наставничества.

С открытием фармацевтического факультета в Тюменском государственном медицинском институте большое внимание стало уделяться научно-исследовательским работам, проводимым совместно с профильными кафедрами института, изучению запасов дикорастущих лекарственных средств, методам анализа лекарственных препаратов в условиях аптеки, совершенствованию технологии лекарств, современной организации работы аптек [10, 15, 16].

В 1997 году в структуре департамента здравоохранения и социальной защиты населения администрации области был создан орган государственного управления фармацевтической службой.

Ключевой задачей стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации остается профессиональная подготовка фармацевтических работников [5,6,9]. С позиции сегодняшнего времени следует высоко оценить принятое в ноябре 1987 года решение Ученого совета Тюменского государственного медицинского института, ректора института Николая Федоровича Жвавого о создании кафедры фармации для последипломной подготовки фармацевтических специалистов.

Умение прогнозировать развитие фармацевтической отрасли, возрастающую потребность в последипломной подготовке фармацевтических специалистов позволило организовать их обучение по всем специальностям: «Фармацевтическая технология», «Управление и экономика фармации», «Фармацевтическая химия и фармакогнозия», «Фармация» [1,2]. На кафедре фармации внедрены современные формы обучения специалистов при эффективном взаимодействии с практической фармацией не только Тюменской области, но и других регионов страны [3,11]. Кафедра получила известность среди высших медицинских учебных заведений, фармацевтических организаций Уральского федерального округа и других субъектов РФ [13].

С 1996 года кафедра одна из первых организовала обучение выпускников фармацевтического факультета в интернатуре по трем профильным специальностям и осуществляла все виды последипломного обучения: первичная специализация (интернатура), сертификационные циклы, профессиональная переподготовка специалистов по профильным специальностям [7]. Для обучения специалистов без отрыва от производственной деятельности на базе отдельных аптечных организаций и учебных центров в других регионах проводятся выездные циклы. География выездных циклов повышения квалификации охватывала 27 городов России, включая Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Ямало-Ненецкий автономный округ, Омскую, Свердловскую, Челябинскую, Новосибирскую, Курганскую области, Республику Удмуртия, Красноярский край [11,12].

Федеральный закон «О высшем и послевузовском образовании» ввел одногодичную специализацию (интернатуру) как вид профессиональной подготовки выпускников фармацевтических вузов и факультетов [12]. Данной подготовкой провизоров кафедра занималась до 2016 года, кафедрой было подготовлено более двух тысяч специалистов для практической фармации. С развитием системы профессионального фармацевтического образования с сентября 2017 года приступили к подготовке специалистов в ординатуре. В настоящее время проходят обучение выпускники фармацевтического факультета по специальности «Управление и экономика фармации» [14].

С 2017 года кафедра впервые принимает участие в подготовке по Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования уровень «Магистратура» по направлению «Общественное здравоохранение», профиль «Управление лекарственным обеспечением».

В современных условиях повышения эффективности последипломной подготовки специалистов главным инструментом педагогики является обучение не только знаниям, но и способам, формам и методам их получения [18]. В течение значительного периода осуществляется преподавание на основе проблемно-модульного и междисциплинарного принципа, включающего системность и последовательность освещения тем. Применяются новые технологии и инструменты электронного обучения (вебинары, веб-конференции), используется автоматизированная система поддержки учебного процесса Educon [7, 11, 12,].

Вывод. Изучение исторической ретроспективы становления фармацевтической службы Тюменской области показало непрерывное развитие и совершенствование деятельности, отвечающее поставленным задачам по лекарственному обеспечению населения в период развития нефтегазовой отрасли Западной Сибири. Отмечены меняющиеся тенденции в системе образования, направленные на повышение уровня знаний, компетенций, навыков специалистов для осуществления профессиональной деятельности. Опыт работы кафедры фармации ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России показал совершенствование современных форм и методов педагогической и научно-методической деятельности для подготовки кадров высшей квалификации, консолидированность науки, практической фармации, преемственность с системой здравоохранения, профессиональным сообществом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аладышева Ж. И. и др. Актуальные вопросы современного фармацевтического образования в Российской Федерации // Фармация. 2013. № 1. С. 3-7.

2. Бреднева Н. Д. и др. Анализ требований к структуре содержанию и результатам освоения основных образовательных программ по специальности «Фармация» // Медицинская наука и образование Урала. 2016. № 4. С. 61-65.
3. Бреднева Н. Д. и др. Последипломное фармацевтическое образование в России // Фармация. 2013. № 4. С. 48-50.
4. Бреднева Н. Д. Последипломная подготовка фармацевтических кадров вчера, сегодня, завтра // Актуальные проблемы и перспективы развития российского и международного медицинского образования: материалы конф. Вузовская педагогика. Красноярск, 2012. С. 324-326.
5. Бреднева Н. Д. и др. Формирование и совершенствование системы последипломного образования фармацевтических работников // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 4. С. 123-128.
6. Максимкина Е. А. и др. Непрерывное фармацевтическое образование в России: становление, развитие и модернизация // Фармация. 2013. № 6. С. 8-11.
7. Путинцева А. С. и др. Изучение роли аттестации фармацевтических работников для получения квалификационной категории // Университетская медицина Урала. 2017. № 1. С. 56-60.
8. Путинцева А. С. и др. О необходимости оптимизации квалификационных требований к фармацевтическому персоналу аптечных организаций // Уральский медицинский журн. 2013. № 5. С. 116-119.
9. Путинцева А. С. Разработка методического подхода к оптимизации последипломной подготовки и использования фармацевтических кадров: дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.03. Тюмень, 2016. 220 с.
10. Путинцева А. С. и др. Квалификация медицинских и фармацевтических кадров – гарантия качественной медицинской и лекарственной помощи населению // Здравоохранение Рос. Федерации. 2015. Т. 59, № 2. С. 8-13.
11. Путинцева А. С. Разработка методического подхода к оптимизации последипломной подготовки и использования фармацевтических кадров: автореф. дис. ... канд. фарм. наук: 14.04.03. Тюмень, 2016. 23 с.
12. Путинцева А. С. и др. Развитие системы последипломного образования провизоров в соответствии с новыми нормативными документами // Медицинская наука и образование Урала. 2013. № 3. С. 165-167.
13. Российская Федерация. Об образовании в Российской Федерации: Федеральный закон Рос. Федерации от 29.12.2012 N 273-ФЗ [Электронный ресурс]. Консультант плюс. Версия Проф: Справ.– прав.– сист. М. 2019.
14. Российская Федерация. Об обращении лекарственных средств: Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 N 61-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс]. Консультант плюс. Версия Проф: Справ. прав. сист. М. 2019.
15. Российская Федерация. Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации: Федеральный закон Рос. Федерации от 21.11.2011 N 323-ФЗ (с изм.) [Электронный ресурс]. Консультант плюс. Версия Проф: Справ.– прав.– сист. М., 2019.
16. Солонинина А. В. Методология разработки каталога профессиональных компетенций специалистов фармацевтического профиля // Вестн. Росздравнадзора. 2012. № 6. С. 64-67.
17. Страницы истории фармации. К 70-летию образования Тюменской области: издание Тюмень: ИД «Слово, 2014. 136 с.
18. Угрюмова Т. А. и др. История становления и формирования контрольно-разрешительной системы обеспечения качества лекарственных средств в Российской Федерации // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 1. С. 80-83.
19. Чикаренко Е. И. 10 лет реформе льготного лекарственного обеспечения. Итоги, перспективы // Сборник материалов Российского национального Конгресса «Человек и лекарство. Урал 2014», посвященный образованию Тюменской области. 2014. С. 113-114.
20. Чикаренко Е. И. Лекарственное обеспечение населения Тюменской области в свете требований государственного регулирования фармацевтического рынка // Сборник материалов VIII Терапевтического форума «Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов». 2014. С. 109.

Контактная информация

Тоболкина Вера Анатольевна, тел.: +7 (3452) 20-73-12, e-mail: farm87@inbox.ru.

Сведения об авторах

Бреднева Надежда Дмитриевна, д. фарм. н., профессор, заведующий кафедрой фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Тоболкина Вера Анатольевна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Фирсенко Наталья Петровна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Путинцева Алеся Сергеевна, к. фарм. н., доцент кафедры фармации института непрерывного профессионального развития ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Владимиров А. В., Тарасенко Л. Л.

КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ханты-Мансийск

БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский ГУ, г. Сургут

АНАЛИТИЧЕСКИЕ РЕЗЕРВЫ ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИЙ ПРОГРАММ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЯ ПОТЕРЯННЫХ ЛЕТ ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ЖИЗНИ, НА ПРИМЕРЕ УМЕРШИХ ОТ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА И ТУБЕРКУЛЁЗА

Цель. *Провести анализ показателей потерянных годов потенциальной жизни в сопоставлении со смертностью у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом для поиска аналитических резервов в реализации программ по снижению смертности населения от данных заболеваний.*

Материалы и методы. *Проведен ретроспективный анализ случаев смерти жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры за периоды 2003 по 2016 гг. от туберкулёза и ВИЧ. В качестве источников информации использовались сведения Росстата: форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» и сведения о среднегодовом половозрастном составе населения (форма 4РН), а также форма № 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти». Для анализа исследуемых данных использовались методы описательной статистики с применением пакета Excel 2007 компании Microsoft.*

Результаты и обсуждение. *В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре совокупный показатель потерянных годов потенциальной жизни от ВИЧ-инфекции и туберкулёза вырос с 2003 по 2016 гг. в 2,4 раза, на фоне увеличения совокупного показателя смертности от этих причин в 2,0 раза. Данный показатель и его расчет на 1 случай смерти можно использовать в комплексном мониторинге эффективности реализуемых лечебно-профилактических мероприятий.*

Ключевые слова: *ВИЧ, туберкулез, потерянные годы потенциальной жизни, социально-демографические потери.*

Введение. По данным бюллетеня Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 15 февраля 2018 года [3], вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) остаётся одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: за период с 1981 года, когда впервые были описаны случаи диагностики у представителей гомосексуального сообщества заболеваний, вызываемых ВИЧ, по настоящее время ВИЧ стал причиной смерти у более чем 35 миллионов людей. В 2016 г. в странах, ведущих эпидемиологический мониторинг и представляющих соответствующие сведения в ВОЗ, от причин, связанных с ВИЧ, умерло около 1,0 миллиона человек. Одним из важнейших ВИЧ-ассоциированныхзаболеваний экспертами ВОЗ называется туберкулёз [3].

В Российской Федерации эпидемия ВИЧ-инфекции носит угрожающий характер. На самом высоком государственном уровне принят ряд нормативно-правовых актов, направленных на улучшение эпидемиологической обстановки с ВИЧ-инфекцией [5, 6, 7, 8, 9]. Для оценки эффективности реализуемых мероприятий используются рутинные показатели, характеризующие эпидемиологический процесс: заболеваемость, болезненность и смертность.

Показатель «Потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) (в англоязычной литературе – PotentialYearsofLifeLost, PYLL) является одним из современных инструментов оценки потерь здоровья населения, позволяющий оценивать эти потери в экономическом аспекте [4]. В отличие от традиционно используемых показателей смертности, ПГПЖ аккумулирует две характеристики потерь: во-первых – число умерших, во-вторых – возраст, в котором наступила смерть. Последнее особенно важно для адекватной оценки значимости потерь, обусловленных причинами, может быть, не самыми массовыми, но присущими молодому возрасту и относимыми к категории предотвратимых причин смерти.

Представляет научно-практический интерес сопоставление показателя ПГПЖ и рутинных показателей, характеризующих бремя негативных явлений в сфере здоровья населения, таких как смертность. Ханты-Мансийский автономный округ – Югра (ХМАО-Югра) является регионом с высоким уровнем распространения ВИЧ-инфекции, что и позволило нам выбрать этот регион в качестве объекта для проведения исследования по анализу динамики ПГПЖ от ВИЧ-инфекции и туберкулёза в сравнении.

Цель. Провести анализ показателей потерянных годов потенциальной жизни в сопоставлении со смертностьюу пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулёзом для выявления аналитических резервов по оценке эффективности региональных программ здравоохранения по данным заболеваниям.

Материалы и методы. Показатель ПГПЖ относится к числу широко распространённых в мире для оценки

Vladimirov A. V., Tarasenko L. L.

ANALITICAL RESERVE FOR IMPLEMENTATION OF THE PROGRAM OF HEALTH, WITH THE USE OF INDICATORS OF LOST YEARS OF POTENTIAL LIFE, FOR EXAMPLE DEATHS FROM HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS AND TUBERCULOSIS

Aim. *To analyze indicators of lost years of potential life, for example deaths from human immunodeficiency virus and tuberculosis to find analytical reserves in implementation programs to reduce mortality from these diseases. A retrospective analysis of deaths of residents of the Khanty-MansiyskAutonomous Okrug – Yugra for the period 2003 to 2016 tuberculosis and HIV. As information sources, we used data of Rosstat: Form C51, «Distribution of deaths by sex, age groups and causes of death,» and of the average annual age-sex composition of the population (Form 4PH) and the form number 106 / u-08 «medical death certificate.»In the Khanty-Mansi Autonomous District – Yugra cumulative years of potential life lost from HIV infection and tuberculosis increased from 2003 to 2016 2,4 times, against the backdrop of increasing the total mortality rate from these causes in two.*

Keywords: *HIV, tuberculosis, lost years of potential life.*

здоровья и благополучия населения. Им пользуются, в частности, Мировой банк, Организация экономического сотрудничества и развития, ВОЗ и Евросоюз. К сожалению, в России этот показатель, несмотря на его существенные достоинства при интегральной оценке смертности, ещё не получил должного распространения, хотя для расчета ПГПЖ имеются как информационная база, так и соответствующие алгоритмы.

Потерянные годы жизни рассчитываются как сумма произведений абсолютного числа умерших на недожитые годы в каждой возрастной группе [1]. Формула для расчета ПГПЖ (PYLL) выглядит так:

$$PYLL = \sum D_i \times a_i,$$

где D_i – абсолютное число умерших в возрастном интервале i, a_i – недожитые годы.

Исследование проведено как ретроспективный анализ данных по случаям смерти от туберкулёза и ВИЧ жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры за периоды 2003-2004, 2008-2009, 2013-2014 и 2015-2016 гг. В качестве источников информации использовались сведения Росстата: форма С51 «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти» и сведения о среднегодовом половозрастном составе населения (форма 4РН), а также форма № 106/у-08 «Медицинское свидетельство о смерти».

Поскольку, ежегодное число событий, особенно в отдельных возрастных группах, невелико, для сравнительного и динамического анализов использовались усредненные показатели за 2003-2004 гг., 2008-2009 гг., 2013-2014 гг., 2015-2016 гг.

В качестве нормативного возраста для расчёта ПГПЖ был принят возраст в 70 лет. Смерти в возрастах старше нормативного при расчёте ПГПЖ не учитывались. Показатель ПГПЖ по заболеваниям туберкулёз и ВИЧ был рассчитан отдельно. Совокупный показатель рассчитывался путём сложения показателей по анализируемым заболеваниям.

Для анализа исследуемых данных использовались методы описательной статистики с применением пакета Excel 2007 компании Microsoft, позволяющая произвести вычисления, используя параметрические методы статистики. В пакете функций«Описательная статистика» Excel 2007 предусмотрены следующие показатели: Медиана; Мода; Дисперсия; Среднее; Стандартное отклонение; Стандартная ошибка; Асимметричность и др.Для анализа полученных данных и сопоставления частотынаблюдаемых значений использовались вычисления среднего, стандартного отклонения, для оценки статистической значимости различий между значениями среднего использовался t-критерий (t-парный).

Результаты и обсуждение. За анализируемые годы совокупный показатель смертности от ВИЧ и туберкулёза (ТБ) в ХМАО-Югре вырос с 27,4 на 100 тыс. населения (2003 г.) до 55,4 (2016 г.) [2]. Динамика показателя смертности и его причинной структуры в разрезе туберкулёз ТБ/ВИЧ-инфекция отражена на рисунке 1.

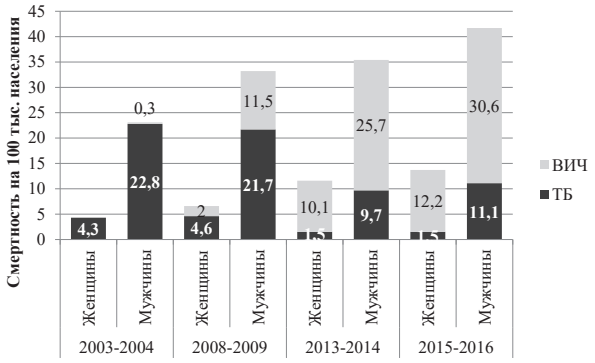


Рис. 1. Динамика показателя смертности и его причинной структуры в разрезе туберкулёз/ВИЧ-инфекция

Совокупный показатель ПГПЖ от туберкулёза и ВИЧ-инфекции в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре увеличился за анализируемый период времени с 5546 (2003 г.) до 13 290 лет (2016 г.). Динамика показателя ПГПЖ и его причинной структуры в разрезе туберкулёз ТБ/ВИЧ-инфекция отражена на рисунке 2.

А в пересчёте показателя ПГПЖ на 1000 населения совокупные потери лет жизни от туберкулёза и ВИЧ выросли с 7,7 до 16,6 лет.

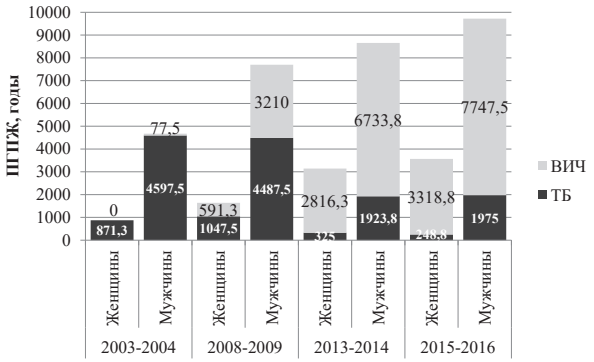


Рис. 2. Динамика показателя ПГПЖ и его причинной структуры в разрезе туберкулёз/ВИЧ-инфекция

Обращает на себя внимание нарастание как смертности, так и ПГПЖ от ВИЧ-инфекции на фоне снижения смертности и ПГПЖ от туберкулёза как среди мужчин, так и среди женщин.

Нами проведён раздельный анализ динамики смертности и ПГПЖ по каждой из анализируемых причин смерти. ПГПЖ из-за преждевременной смертности от туберкулёза за 2015-2016 г. в среднем за этот период составили 1975 потерянных человеко-лет для мужчин и 248,8 – для женщин. В течение рассматриваемого периода с 2003 по 2016 г. потери сократились на 57,0% (в 2,3 раза) у мужчин и на 71,4% (в 3,5 раза) у женщин.

ПГПЖ сократились от туберкулёза в большей степени, чем число умерших. Так, в 2015-2016 гг. в сравнении с 2003-2004 гг. умерло от туберкулёза на 46,3% меньше мужчин и на 60,3% меньше женщин. Фактором, который обусловил отмеченные различия, явился возраст умерших от туберкулёза, а именно, сдвиг возраста смерти на более поздний период жизни.

На рисунках 3, 4 видно, что к 2015-2016 гг. на возрастной кривой смертности и для мужчин, и для женщин остался один пик, приходящийся на группу 60-69 лет, тогда как в более ранний период на возрастной кривой смертности отмечалось несколько пиков, приходящихся на группы 30-39 лет, 40-49 лет и 50-59 лет. Средний возраст смерти от туберкулеза с 2003 по 2016 г. увеличился от 41,9 ± 0,2 года до 47,6 ± 0,3 года у мужчин и от 42,3 ± 0,3 до 50,1 ± 0,4 года у женщин.

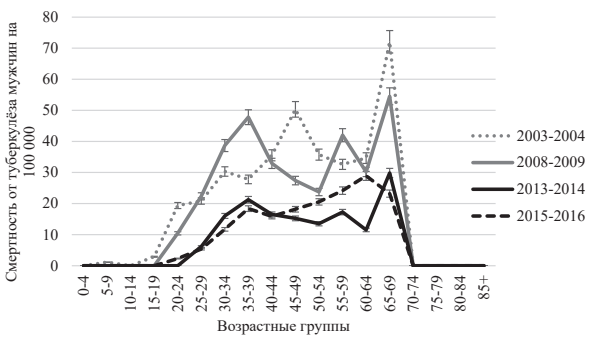


Рис. 3. Возрастные коэффициенты смертности от туберкулеза мужчин ХМАО, на 100 тыс. населения соответствующего возраста

Рис. 4. Возрастные коэффициенты смертности от туберкулеза женщин ХМАО, на 100 тыс. населения соответствующего возраста

Таким образом, особенность динамики эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в ХМАО-Югре, выражающаяся в том числе и «старением» возрастной модели смертности, привела к тому, что потери потенциальных лет жизни сократились в большей степени, чем число умерших. Иными словами, оценка эпидемиологической ситуации с позиций потерянных лет потенциальной жизни свидетельствует о более позитивной динамике в анализируемом регионе, чем стандартная характеристика по числу умерших.

Потери потенциальных лет жизни распределяются на возрастной шкале, исходя из количества случаев смерти в каждом возрасте и числа потенциально не прожитых лет. Поэтому наибольшим весом обладают молодые возраста. На рисунках 5, 6 приведены повозрастные распределения ПГПЖ мужчин и женщин ХМАО в результате преждевременной смерти от туберкулеза в 2003-2004 гг. и в 2015-2016 гг.

Как видно из представленных графиков в 2003-2004 г. возрастное распределение ПГПЖ мужчин не имело чётко выраженных пиков, фактически имелось плато высоких показателей в возрастной период от 20 до 50 лет с незначительными максимумами на этом фоне в возрасте 30-34 года и 45-49 лет. Если сравнить это распределение с возрастной картиной смертности, то отчетливо видны различия: максимум смертности мужчин в рассматриваемый период приходился на 45-49 лет и 70-74 года, и при этом он значительно превышал показатели в соседних группах.

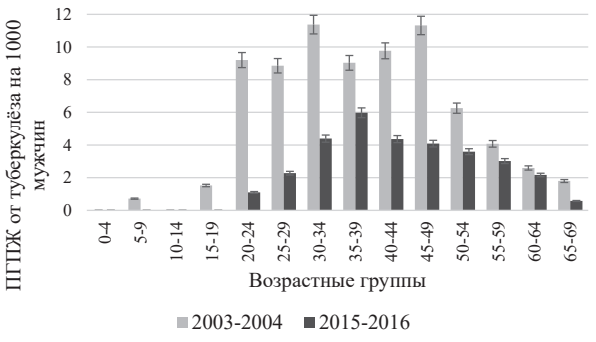


Рис. 5. Возрастные коэффициенты потерянных лет потенциальной жизни в результате преждевременной смертности от туберкулёза мужчин в ХМАО-Югре, на 1000 населения соответствующего возраста

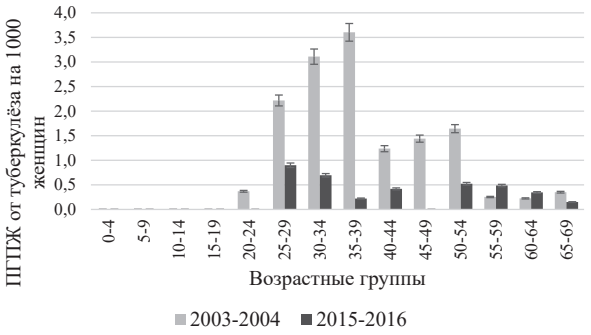


Рис. 6. Возрастные коэффициенты потерянных лет потенциальной жизни в результате преждевременной смертности от туберкулёза женщин в ХМАО-Югре, на 1000 населения соответствующего возраста

Таким образом, оценка ПГПЖ акцентирует внимание системы управления здравоохранением на положительную тенденцию эпидемиологической ситуации с туберкулёзом в регионе, характеризующуюся уменьшением вовлеченности молодых групп населения, в которых частота смертей от туберкулёза невелика в сравнении с более старшими группами. Уменьшение потерь непрожитой жизни в активных рабочих и репродуктивных возрастах следует расценивать как положительный социально-экономический и демографический эффекты от реализуемой региональной программы здравоохранения по туберкулёзу.

Через 10 с лишним лет (в 2015-2016 гг.) возрастное распределение ПГПЖ у мужчин принципиально изменилось. Во всех возрастах потери ниже, чем в 2003-2004 гг., но в молодых возрастах 20-29 лет они сократились в наибольшей степени – более, чем в 4 раза в сравнении с 2003-2004 гг. Максимум потерь приходится на группу 35-39 лет, что связано с сочетанием двух факторов: уже сравнительно высокого риска смерти и значительного числа недожитых лет вследствие преждевременной смерти.

У женщин произошедшие изменения ещё выразительнее. В 2003-2004 гг. максимум потерь приходился на возрастную группу 35-39 лет, причём в возрастном диапазоне от 20 до 40 лет потери росли с ростом анализируемого возраста. В группе 40-54 года потери снизились практически вдвое в сравнении с молодыми возрастами, а следующее двойное снижение потерь отмечено в группе 55-69 лет. К 2015-2016 гг. потери в разы снизились во всех возрастах, особенно средних. Говорить о максимуме в возрастном распределении не приходится. По сути, речь идёт о плато на крайне низких уровнях. Среднее значение потерянных лет потенциальной жизни вследствие туберкулёза в расчёте на 1 летальный исход за анализируемый период времени составила 26,8 ± 3,3 года, в том числе среди мужчин 26,6 ± 2,4 года, среди женщин 27,3 ± 4,1 года.Также установлено, что среднее значение ПГПЖ на 1 летальный случай от туберкулёза среди мужчин и женщин было не значимо статистически (t = 0,43).

Подводя итоги проведенного анализа данных пациентов, умерших от туберкулёза, можно констатировать следующее. По критерию потерянных лет потенциальной жизни эпидемиологическая ситуация в отношении смертности от туберкулёза выглядит более позитивно, чем об этом свидетельствует стандартный анализ по числу умерших. Темпы сокращения ПГПЖ выше, чем уменьшение числа умерших, возрастное распределение ПГПЖ сдвинуто на более поздний период жизни в сравнении с возрастным распределением смертности, выигрыш для молодых возрастных групп больше, чем в средних и старших возрастах.

ПГПЖ из-за преждевременной смертности от ВИЧ выявила следующие закономерности. С учётом того, что в 2003-2004 году случаи смерти от ВИЧ-инфекции регистрировались в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре эпизодически, для сравнительного анализа динамики смертности и ПГПЖ от ВИЧ нами использованы в качестве начального этапа период 2008-2009 гг. По данным за 2015-2016 гг. ПГПЖ по причине ВИЧ-инфекции составили 7747,5 потерянных человеко-лет для мужчин и 3318,8 – для женщин. В течение рассматриваемого периода с 2008-2009 по 2015-2016 гг. потери увеличились у мужчин в 2,4 раз, у женщин данный показатель вырос в 5,6 раз.

Динамика показателя ПГПЖ от ВИЧ практически соответствовала динамике количества умерших от ВИЧ. Так, в 2015-2016 гг. в сравнении с 2008-2009 гг., умерло от ВИЧ-инфекции в 2,9 раз больше мужчин и в 6,5 раз больше женщин. Фактором, который обусловил некоторое различие в динамике этих показателей, явился возраст умерших от ВИЧ-инфекции, а именно, сдвиг возраста смерти на более поздний период жизни.

При анализе возрастной кривой смертности от ВИЧ (рис. 7, 8) видно, что в 2015-2016 гг. пик смертности для мужчин приходится на возрастную группу 35-44 лет, а у женщин на группу 30-39 лет. И у мужчин, и у женщин, умерших от ВИЧ в ХМАО-Югре за анализируемый период времени не зафиксировано тренда смещения пика смертности в более старшие возрастные группы, как это ранее было нами отмечено у умерших от туберкулёза.

Средний возраст смерти от ВИЧ с 2008 по 2016 г. увеличился от 32,1 ± 0,7 года до 38,0 ± 0,4 года у мужчин и от 32,1 ± 1,7 года до 37,3 ± 0,3 года у женщин. Как видно из приведенных данных дисперсия возрастаступления летального исхода у ВИЧ-инфицированных больных, как мужчин, так и женщин, сократилась.

ПГПЖ распределяются на возрастной шкале, исходя из количества случаев смерти в каждом возрасте и числа потенциально не прожитых лет. Поэтому наибольшим весом обладают молодые возраста. На рисунках 9, 10 приведены повозрастные распределения ПГПЖ мужчин и женщин ХМАО в результате преждевременной смерти от ВИЧ в 2008-2009 гг. и в 2015-2016 гг.

Рис. 7. Возрастные коэффициенты смертности от ВИЧ мужчин в ХМАО-Югре, на 100 тыс. населения соответствующего возраста

Рис. 8. Возрастные коэффициенты смертности от ВИЧ женщин в ХМАО-Югре, на 100 тыс. населения соответствующего возраста

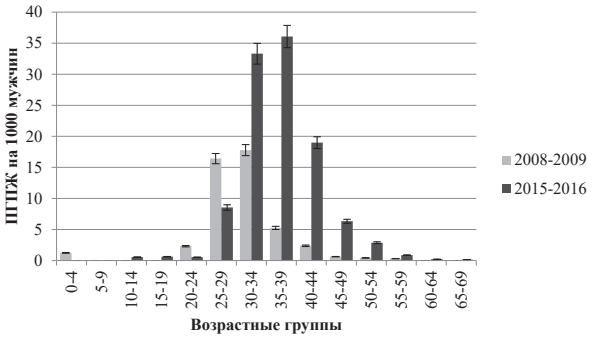


Рис. 9. Возрастные коэффициенты потерянных лет потенциальной жизни в результате преждевременной смертности от ВИЧ мужчин в ХМАО-Югре, на 1000 населения соответствующего возраста

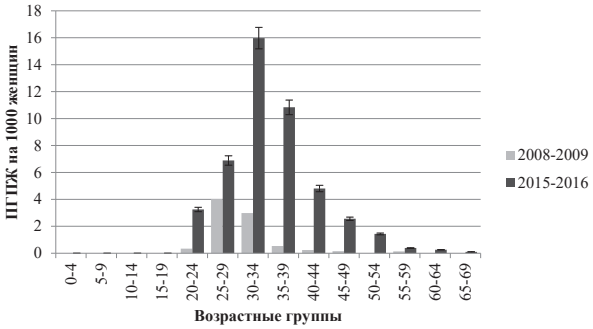


Рис. 10. Возрастные коэффициенты потерянных лет потенциальной жизни в результате преждевременной смертности от туберкулёза женщин в ХМАО-Югре, на 1000 населения соответствующего возраста

Видно, что в 2008-2009 г. возрастное распределение ПГПЖ мужчин имело чётко выраженный пик в возрастном периоде от 25 до 34 лет. Если сравнить это распределение с возрастной картиной смертности, то отчетливо видны взаимосвязь этих показателей: максимум смертности мужчин от ВИЧ-инфекции в рассматриваемый период также приходился период от 25 до 34 лет.

Через 7 с лишним лет (в 2015-2016 гг.) возрастное распределение ПГПЖ мужчин принципиально изменилось. В молодых возрастных группах (до 30 лет) ПГПЖ уменьшились, а у граждан в возрасте 30 лет и старше ПГПЖ выросли. Причём максимум ПГПЖ сместился в возрастную категорию 30-44 года, что связано с сочетанием двух факторов: нарастанием контингента пациентов с терминальными стадиями ВИЧ-инфекции и выходом эпидемии ВИЧ-инфекции за пределы таргетных групп, за счёт распространения полового пути передачи инфекции.

У женщин произошедшие изменения отличаются от таковых у мужчин. В 2008-2009 гг. максимум потерь приходился на возрастную группу 25-34 лет, причём в остальных возрастных группах потери были минимальными. К 2015-2016 гг. потери в разы увеличились во всех возрастах, особенно средних. Максимум ПГПЖ сместился в возрастные группы 30-39 лет.

Среднее значение потерянных лет потенциальной жизни вследствие ВИЧ-инфекции в расчёте на 1 летальный исход за анализируемый период времени составила 35,7 ± 3,2 года, в том числе среди мужчин 36,1 ± 3,7 года, среди женщин 35,4 ± 2,6 года.

Проведено сравнение полученных данных с помощью критерия достоверности t. Установлено, что среднее значение ПГПЖ на 1 летальный случай от ВИЧ было статистически значимо больше аналогичного показателя от туберкулёза как у мужчин (t = 6,11), так и среди женщин (t = 4,75).

При сопоставлении средних значений ПГПЖ на 1 летальный случай от ВИЧ-инфекции среди мужчин и женщин не выявлено статистически значимой разницы (t = 0,38).

Подводя итоги проведенного анализа по ВИЧ-инфекции, следует констатировать следующее. По критерию ПГПЖ от ВИЧ динамика показателя повторяет тренды показателя смертности от ВИЧ, что можно расценивать как предиктор неблагоприятности прогноза развития эпидемиологического процесса с ВИЧ-инфекцией в регионе, показатели потерь лет потенциальной жизни на 1 летальный случай от ВИЧ инфекции достоверно больше, чем от туберкулёза.

Заключение:

1. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре совокупный показатель потерянных годов потенциальной жизни от ВИЧ-инфекции и туберкулёза вырос с 2003 по 2016 гг. в 2,4 раза, на фоне увеличения совокупного показателя смертности от этих причин в 2,0 раза. Рост данного показателя зафиксирован на фоне снижения потерянных годов

жизни от туберкулёза и его роста от ВИЧ-инфекции, с преобладанием последней причины.

2. Среднее значение потерянных годов жизни на 1 случай смерти от ВИЧ-инфекции в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре достоверно больше аналогичного показателя от туберкулёза, при отсутствии гендерных различийпотерянных потенциальных годов жизни как от ВИЧ-инфекции, так и от туберкулёза.
3. Показатель потерянных годов потенциальной жизни на 1 летальный случай следует рассматривать как более чувствительный показатель для оценки эффективности реализации региональных программ здравоохранения по туберкулёзу и ВИЧ-инфекции по сравнению со смертностью и общей ПГПЖ.
4. Ситуацию, когда снижение темпов сокращения ПГПЖ выше, чем уменьшение числа умерших, можно рассматривать как предиктор позитивного развития эпидемиологической ситуации (т. е. изменилась структура умерших в сторону более старшего возраста), а когда динамика ПГПЖ коррелирует с изменением числа умерших, можно рассматривать как показатель негативного развития эпидемиологической ситуации.
5. Использование показателя потерянных годов потенциальной жизни и его расчёт на 1 случай смерти наряду с другими интегральными индикаторами здоровья населения или глобального бремени болезней (DALY, YLLs, YDLs, HALE) при комплексном анализеэффективности реализуемых региональных программ здравоохранения является аналитическим резервом для детализации причинно-следственных связей регистрируемых изменений рутинных показателей смертности.
6. При комплексном анализе эффективности реализуемых региональных программ здравоохранения наряду с приоритетами федеральной государственной политики в сфере здравоохранения каждый регион должен формировать собственные региональные приоритеты исходя из сложившихся в регионе особенностей (возрастно-половых, эпидемиологических, социально-экономических и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельский В. Н. Демография для практических работников: методические рекомендации для специалистов органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации / М-во труда и социальной защиты Российской Федерации, Федеральные гос. бюджетные учреждения Ин-т социально-экономических проблем народонаселения РАН, Ин-т социально-политических исслед. РАН / под ред. Л. Л. Рыбаковского Л. Л. М.: Экон-информ, 2014. 254 с.
2. Владимиров В. А. Динамика случаев смерти и структура их причин у ВИЧ-инфицированных пациентов в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре // Вестник СурГУ. Медицина. 2017. № 3. С. 43-51.
3. Информационный бюллетень ВОЗ от 15 февраля 2018 г. URL: http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids (дата обращения: 30.11.2018).
4. Красильников И. А., Иванова А. Е., Семенова В. Г., Сабгайда Т.П., Евдокушкина Г. Н. Методические рекомендации по использованию показателя «Потерянные годы потенциальной жизни» (ПГПЖ) для обоснования приоритетных проблем здоровья населения России на федеральном, региональном и муниципальном уровнях. РИО ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России. Москва. 2014. 32 с.
5. Поручения по итогам заседания Правительственной комиссии по вопросам охраны здоровья граждан от 30 октября 2015 URL: http://government.ru/orders/selection/401/20328/#20328 = 5:1: y9C,6:6: Vye (дата обращения: 30.11.2018).
6. Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2016 года № 2203-р.
7. Распоряжение Правительства РФ от 20.04.2017 № 754-р «Об утверждении плана мероприятий по реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу, утв. Распоряжением Правительства РФ от 20.10.2016 № 2203-р».
8. Указ Президента Российской Федерации «О Национальной стратегии действий в интересах детей на 2012-2017 годы» от 01 июня 2012 года № 761.
9. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL: https://www.rosminzdrav.ru/documents/7025 (дата обращения: 30.11.2018).
10. Шматова Ю. Е., Морев М. В., Любов Е. Б. Экономическое бремя социально значимых болезней и девиантного поведения населения Вологодской области // Суицидология. 2014. Т. 5, № 3. С. 59-64.

Контактная информация

Владимиров Александр Владимирович,
тел.: +7-912-411-27-71, e-mail: vladimirov-av@mail.ru.
Тарасенко Любовь Леонидовна, тел.: +7-922-652-97-29,
e-mail: lyubtarasenko@yandex.ru.

Сведения об авторах

Владимиров Александр Владимирович, врач-фтизиатр КУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Ханты-Мансийск.

Тарасенко Любовь Леонидовна, к. м. н., доцент кафедры многопрофильной клинической подготовки БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

Громенко Ю. Ю., Галимова Э. Ф., Громенко Д. Д., Галимов Ш. Н.
Медицинский центр «Семья», г. Уфа
ФГБОУ ВО Башкирский ГМУ Минздрава России, г. Уфа

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ АКТИВАЦИИ ООЦИТОВ

Цель исследования. *Проанализировать эффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий совместно с активацией ооцитов в случаях отсутствия оплодотворения, образования бластоцист и при тяжелых нарушениях сперматогенеза.*

Материалы и методы. *В исследование включено 12 супружеских пар с неудачными исходами экстракорпорального оплодотворения. Ооциты получали в стандартных протоколах гиперстимуляции яичников и активировали путем культивирования с кальциевым ионофором A23187 (иономицином). Оплодотворение проводилось с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида.*

Результаты. *У всех женщин, включенных в исследование, было получено оплодотворение, на пятые сутки после интрацитоплазматической инъекции сперматозоида выполнен перенос эмбриона и констатировано развитие клинической беременности.*

Заключение. *Использование вспомогательных репродуктивных технологий совместно с химической активацией ооцитов позволяет повысить вероятность зачатия у пациенток, чьи партнеры имеют низкое количество жизнеспособной спермы, нарушения сперматогенеза или очень низкую вероятность достижения оплодотворения in vitro.*

Ключевые слова: *бесплодие, ооциты, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида, фосфолипаза С дзета, Ca^{2+}-ионофор.*

Введение. Бесплодие представляет собой сложное многофакторное состояние, затрагивающее как мужчин, так и женщин, которое определяется как неспособность к зачатию в течение одного года; в мире более 186 миллионов человек страдают от этого недуга [9]. Неоднородность бесплодия, обусловленная как мужскими, так и женскими факторами, предопределяет широкое использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), облегчая тем самым лечение пациентов. В настоящее время ЭКО/ИКСИ (экстракорпоральное оплодотворение/интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида) является наиболее эффективной процедурой среди всех вспомогательных репродуктивных методов. Вместе с тем, по данным последнего Кокрейновского обзора совокупный коэффициент рождаемости при использовании традиционной стратегии ЭКО/ИКСИ составляет в среднем 58%, а полный или практически полный сбой оплодотворения по-прежнему происходит в 1-5% циклов ИКСИ [11].

Подобное явление может наблюдаться неоднократно у отдельных супружеских пар. В большинстве случаев отсутствие оплодотворения после ИКСИ происходит из-за торможения активации ооцита (АО) [3]. Причинами этого могут быть недостаточное количество зрелых или морфологически нормальных ооцитов, отсутствие подвижных сперматозоидов и тяжелые формы тератозооспермии (глобозооспермия). Научные и клинические данные в настоящее время связывают глобозооспермию и дефицит активации ооцитов с аномальной экспрессией, локализацией и структурой фосфолипазы С дзета (PLCz), специфичным для спермы белком, природным индуктором осцилляций ионов кальция, ответственным за АО после оплодотворения. В таких случаях может помочь искусственная электрическая или химическая активация ооцитов с использованием Ca^{2+}-ионофора A23187 (иономицина) [5]. В частности, было установлено, что ионофор кальция значительно повышает вероятность оплодотворения и наступления беременности у женщин с низкими показателями в предыдущих циклах ЭКО/ИКСИ.

Цель. Проанализировать эффективность использования вспомогательных репродуктивных технологий совместно с активацией ооцитов в случаях отсутствия оплодотворения, образования бластоцист и при тяжелых нарушениях сперматогенеза.

Материалы и методы исследования. Была сформирована группа пациентов, проходивших лечение в медицинском центре «Семья», г. Уфа. Для получения ооцитов выполнялись стандартные контролируемые протоколы гиперстимуляции яичников [10]. Использовались инкубаторы MCO-5M mini Sanyo/Panasonic с постоянным составом газовой среды 5% CO_2, среда культивирования Sage medium, дополненная 10% синтетической белковой добавкой под маслом.

Все извлеченные ооциты оценивались на зрелость, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида выполнялась через 2-4 часа после извлечения яйцеклетки. Через 40 мин после осуществления ИКСИ производилась активация кальциевым ионофором A23187 (Sigma-Aldrich, Germany) в конечной концентрации 10 мкмоль/л в течение 7 минут. Эмбрионы первоначально оценивались в течение 14-18 часов после инсеминации. Все эмбрионы с нормальным оплодотворением (2 пронуклеуса, PN) и неудачным оплодотворением (0 PN) были культивированы дополнительно 48 часов.

Gromenko Yu. Yu., Galimova E. F., Gromenko D. D., Galimov Sh. N.

MOLECULAR ASPECTS OF ACTIVATION OF OOCYTES

Aim. *To analyze the effectiveness of using assisted reproductive technologies together with the activation of oocytes in cases of lack of fertilization, of the formation of blastocysts and in severe violations of spermatogenesis.*
Materials and methods. *The study included 12 couples with unsuccessful in vitro fertilization outcomes. Oocytes were obtained in standard ovarian hyperstimulation protocols and activated by cultivation with calcium ionophore A23187 (ionomycin). Fertilization was performed using intracytoplasmic sperm injection.*
Results. *In all women included in the study, fertilization was obtained; on the fifth day after intracytoplasmic sperm injection, embryo transfer was performed and clinical pregnancy was observed.*
Conclusions. *The use of assisted reproductive technologies in conjunction with the chemical activation of oocytes can increase the possibility of conception in patients whose partners have a low amount of viable sperm, impaired spermatogenesis, or a very low probability of in vitro fertilization.*
Keywords: *infertility, oocytes, intracytoplasmic sperm injection, phospholipase C zeta, Ca^{2+} ionophore.*

На 3-й день, через 72 часа после извлечения яйцеклетки, эмбрионы оценивались на развитие и качество дробления. Через 120 часов после извлечения яйцеклетки, или на 5-й день, все эмбрионы оценивались на развитие бластоцисты и качество с использованием системы Гарднера и Скулкафта [1].

Все обследованные лица оформили информированное согласие на участие в исследовании. Работа одобрена локальным этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета.

Результаты и обсуждение. В клинике медицинского центра «Семья» имеется опыт применения кальциевого ионофора А23187 после неудовлетворительных результатов процедур ЭКО/ИКСИ. Приводим примеры клинических наблюдений.

1 случай. Пациентка 35 лет, первичное бесплодие, Пациент 35 лет, олигозооспермия. Была неудачная попытка ИКСИ. В ходе второй попытки было получено 10 ооцитов: 9 ооцитов на стадии метафазы 2 (MII), 1 на стадии GV. Клетки подверглись химической активации, после которой было получено 6 зигот на стадии 2PN, 3 зиготы на стадии 0PN. Произвели перенос 2 эмбрионов на стадии ранних бластоцист (eBL). По данным УЗИ подтвердилось наличие беременности.

2 случай. Пациентка 39 лет, Пациент 41 год. 6 попыток ЭКО, заканчивающихся неудачно из-за плохого дробления эмбрионов. При 7-й попытке была получена 2 клетки, которые в последующем культивировали в среде с добавлением Ca^{2+}-ионофора. Был осуществлен перенос морулы. По данным УЗИ подтвердилось наличие беременности.

Вопросы исследования биохимического профиля и патогенеза активации яйцеклетки при ее оплодотворении остаются в фокусе внимания специалистов в области эмбриологии. Важным элементом молекулярного механизма активации ооцита служит изменение концентрации внутриклеточного свободного кальция Ca^{2+}, запускающего сложный каскад сигналов, регулирующих функции яйцеклетки вплоть до транскрипции генов. Обе гаметы, сперма и яйцеклетка, играют ключевую роль в процессе активации ооцитов, которая необходима для успешного оплодотворения.

В процессе взаимодействия гамет сперматозоид активирует яйцеклетку, остановившуюся в своем развитии на стадии MII, посредством серии морфологических (прохождение кумулюса и зоны пеллюцида) и биохимических изменений (взаимодействия с рецептором на поверхности ооцита с последующей активацией инозитолтрифосфатной системы, внедрения фосфолипазы Cz сперматозоидов) [6].

После слияния клеток пусковым фактором является увеличение внутриклеточного кальция, выделяемого из внутренних депо, которое инициируется рецепторно-опосредованным взаимодействием между сперматозоидом и плазматической мембраной ооцитов. «Первой волны» ионов Ca^{2+} недостаточно для полной активации ооцитов, и через 30 минут за ней следует «вторая волна» кальция. Достижение необходимого порога содержания кальция в свою очередь ведет к каскаду реакций, благодаря которым происходит дальнейшее развитие яйцеклетки и сперматозоида: удаление второго полярного тела, рост до стадии 2 PN; синтез ДНК и последующее деление бластомеров. Кальций непосредственно не участвует в реакциях, однако в ходе нескольких часов после оплодотворения является одним из инициаторов митотического деления клеток, а также участвует в регуляции данных процессов [7]. Недостаточное количество кальция ведет к остановке развития эмбриона. Ионы кальция необходимы также и для активации самих сперматозоидов [2].

Фосфолипаза Cz сперматозоидов, запускающая процесс высвобождения ионизированного Ca^{2+} в оолемме, практически отсутствует у бесплодных пациентов. Доказано, что в нормальных сперматозоидах белок PLCz концентрируется в экваториальной области головки. Этот фермент гидролизует связанный с мембраной липид фосфатидилинозитол-4,5-дисфосфат на два продукта: диацилглицерол, инициирующий сигнальный путь через протеинкиназу С и инозитолтрисфосфат, которые обеспечивают необходимый уровень колебаний концентрации ионов кальция для АО.

Исходя из представленных сведений, преодоление дефицита спермальной фосфолипазы Cz является од-

ним из актуальных специализированных методов ВРТ, получивших распространение в последнее десятилетие [4]. Единственным доступным методом лечения дефектов активации ооцита в настоящее время является использование искусственных активаторов, т. е. кальциевых ионофоров. Однако такие агенты могут потенциально оказывать побочное эпигенетическое воздействие на ооциты и эмбрионы. Это связано с тем, что ионофоры вызывают однофазный выброс Ca^{2+} вместо серии собственных осцилляций в случае PLCz [8]. Последнее обстоятельство предопределяет необходимость продолжения исследований в этой области, в частности, по поиску переносчиков кальция – миметиков фосфолипазы Cz или, что более сложно, по разработке и созданию человеческого рекомбинантного белка PLCz (hrPLCz).

Выводы. Большинство неудач оплодотворения после ЭКО/ИКСИ проявляется в виде отсутствия активации яйцеклеток. Искусственная активация ооцитов может быть вызвана электрической стимуляцией или различными химическими веществами. Эффективность кальциевого ионофора A23187 была продемонстрирована в настоящем исследовании на парах, имевших низкие показатели оплодотворения в предыдущих циклах ИКСИ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Громенко Ю. Ю., Исхаков И. Р. Влияние факторов оценки качества перенесенных эмбрионов на прогнозирование частоты наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения // Медицинский вестник Башкортостана. 2012. Т. 7, № 2. С. 27-30.
2. Павлов В. Н., Галимова Э. Ф., Терегулов Б. Ф., Кайбышев В. Т. и др. Молекулярные и метаболические аспекты мужского бесплодия // Вестник урологии. 2016. № 2. С. 40-59.
3. Amdani S., Yeste M., Jones C., Coward K. Phospholipase C zeta (PLCζ) and male infertility: Clinical update and topical developments // Adv. Biol. Regul. 2016. Vol. 61. P. 58-67.
4. Anifandis G., Michopoulos A., Daponte A., Chatzimeletiou K. et al. Artificial oocyte activation: physiological, pathophysiological and ethical aspects // Syst. Biol. Reprod. Med. 2019. Vol. 65, № 1. P. 3-11.
5. Darwish E., Magdi Y. A preliminary report of successful cleavage after calcium ionophore activation at ICSI in cases with previous arrest at the pronuclear stage // Reproductive BioMedicine Online. 2016. Vol. 31, № 6. P. 799-804.
6. Nazarian H., Azad N., Nazari L., Piryaei A. et al. Effect of Artificial Oocyte Activation on Intra-Cytoplasmic Sperm Injection Outcomes in Patients with Lower Percentage of Sperm Containing Phospholipase Cζ: A Randomized Clinical Trial // J. Reprod. Infertil. 2019. Vol. 20, № 1. P. 3-9.
7. Prochazka R., Nemcova L. Mechanisms of FSH- and Amphiregulin-Induced MAP Kinase 3/1 Activation in Pig Cumulus-Oocyte Complexes During Maturation In Vitro // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, № 5. P. 1179.
8. Santella L., Dale B. Assisted yes, but where do we draw the line? // Reprod. Biomed. Online. 2015. Vol. 31. P. 476e478.
9. Vander Borght M., Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology // Clin. Biochem. 2018. Vol. 62. P. 2-10.
10. Whitney J., Balloch K., Anderson R., Nugent N. et al. Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing // JBRA Assist. Reprod. 2019. Vol. 23, № 1. P. 45-50.
11. Wong K., van Wely M., Mol F., Repping S. et al. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. Issue 3. Art. No.: CD011184.

Контактная информация

Галимов Шамиль Наримanович, e-mail: sngalim@mail.ru.

Сведения об авторах

Громенко Юлия Юрьевна, к. м. н., главный врач Медицинского центра «Семья», г. Уфа.

Галимова Эльмира Фанисовна, д. м. н, ведущий научный сотрудник ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Громенко Дарья Дмитриевна, студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Галимов Шамиль Наримanович, д. м. н., профессор, зав. кафедрой биохимии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа.

Литвинчук Е. А., Кантина Т. Э., Буртовая Е. Ю.

ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, г. Челябинск

КЛИНИЧЕСКАЯ И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГОЛОВНОЙ БОЛИ У ЛИЦ, ПОДВЕРГШИХСЯ ХРОНИЧЕСКОМУ РАДИАЦИОННОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Актуальность. *Проведенные обследования населения, пострадавшего в результате Южно-Уральских радиационных инцидентов, показали высокую распространенность головной боли, необходимо проведения углубленного клинико-патогенетического анализа головной боли у облученных лиц.*

Цель. *Исследование клинических проявлений головной боли и биоэлектрической активности головного мозга у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.*

Материалы и методы. *В исследовании приняли участие 105 жителей Челябинской области и 131 житель Курганской области, проживавших в населенных пунктах, расположенных в бассейне реки Теча, 1956 года рождения и старше, испытывающих головные боли различного типа. Использованы методы: клинический, инструментальный (электроэнцефалография), методы статистической обработки материалов.*

Результаты и обсуждение. *Наиболее часто в обеих группах встречается сочетанная головная боль, при этом среди обследуемых Курганской области статистически значимо больше лиц с частой эпизодической головной болью напряжения (p = 0,025). По данным инструментального обследования в обеих группах преобладают лица с умеренными нарушениями биоэлектрической активности головного мозга, с преобладающим влиянием на нее стволовых структур, причем среди жителей Курганской области их статистически значимо больше (p = 0,011). В группе жителей Челябинской области изменения биоэлектрической активности головного мозга чаще проявляются в левом полушарии (p = 0,007); с превалированием легких нарушений (p = 0,015). Среди исследуемых Курганской области чаще выявляли IV (дезорганизованный с преобладанием альфа-активности) тип ЭЭГ (p = 0,009), в процессе фотостимуляции и гипервентиляции чаще наблюдали вспышки волн альфа- и тета- диапазона (p = 0,004 и p = 0,029 соответственно).*

Заключение. *Полученные результаты позволяют получить общее представление о характере ГБ у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию на Южном Урале, и создают предпосылки для дальнейшего изучения данной патологии с углубленным исследованием роли радиационного и нерадиационных факторов в генезе головной боли у облученных лиц.*

Ключевые слова: *хроническое радиационное воздействие, река Теча, головной мозг, головная боль, электроэнцефалограмма, биоэлектрическая активность головного мозга.*

Актуальность. Головная боль (ГБ) является одним из основных клинических проявлений общей реакции организма человека на радиационное воздействие. Увеличение числа жалоб на ГБ наблюдалось при проведении комплексных обследований населения прибрежных сел реки Теча, пострадавших в результате Южно-Уральских радиационных инцидентов, обусловленных деятельностью ПО «Маяк» [1]. В многолетних исследованиях эффектов облучения для здоровья человека вообще и центральной нервной системы (ЦНС) в частности практически не уделялось внимание изучению проблемы ГБ у лиц, подвергшихся облучению, ГБ рассматривалась чаще как один из множества симптомов [2, 3]. Таким образом, проблема ГБ у лиц, подвергшихся радиационному воздействию, является на современном этапе одной из наименее разработанных.

Цель. Исследование клинических проявлений головной боли и биоэлектрической активности головного мозга у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Материалы и методы. Исследование осуществлялось на базе клинического отделения ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России. В нем приняли участие 236 жителей Челябинской и Курганской областей, проживавших в населенных пунктах, расположенных в бассейне реки Теча, 1956 года рождения и старше, испытывающих ГБ различного типа. Критериями исключения были: хронические и острые психические расстройства психотического уровня, тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, онкологические заболевания в анамнезе, тяжёлые черепно-мозговые травмы и острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе, с момента которых прошло не более пяти лет.

Все обследуемые были разделены на две группы в зависимости от места проживания, поскольку жители Челябинской области, проживающие в верховьях реки Теча отличались более высокими накопленными дозами облучения на мягкие ткани, чем жители Курганской

Litvinchuk E. A., Kantina T. E., Burtovaia E. Yu.

CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HEADACHES IN CHRONICALLY EXPOSED INDIVIDUALS

The conducted examinations of the population exposed due to radiation incidents in the Southern Urals demonstrated high prevalence of headaches. It requires performing an in-depth clinical and pathogenic analysis of headaches in exposed individuals

Aim. *To study clinical manifestations of headaches and cerebral bioelectrical activity in chronically exposed individuals.*

Materials and methods. *The study involved 105 residents of the Chelyabinsk Oblast and 131 residents of Kurgan Oblast, who resided in settlements located in the Techa River basin. Participants of the study were born in 1956 or earlier, and suffered from headaches of various types. The following methods were used: clinical, instrumental (electroencephalography), and statistical methods of data processing.*

Results. *Mixed-type headache is the most frequently registered type of headaches in both groups. The number of people with frequent episodic tension-type headache is statistically significantly higher (p = 0,025) among the residents of Kurgan Oblast. Encephalography reports showed that persons with moderate impairment of cerebral bioelectrical activity mainly affected by brain stem structures predominated in both groups. Their number was statistically significantly higher in the group of the Kurgan Oblast residents (p = 0.011).*

In the group of Chelyabinsk Oblast residents changes in the cerebral bioelectrical activity were more often manifested in the left hemisphere (p = 0.007); mild cognitive impairment prevailed (p = 0.015). Among the Kurgan Oblast residents IV type EEG (disorganized with prevailing alpha-activity) was registered more frequently; short-term increases in alpha and theta wave amplitude (p = 0.004 and p = 0.029, respectively) were more often observed during photic stimulation and hyperventilation.

Conclusion. *The obtained results give us a general idea of the nature of tension headache in chronically exposed residents of the Southern Urals. They pave the way for further study of this pathology with in-depth investigation of the role of radiation and non-radiation factors in the origin of headaches in exposed individuals.*

Keywords: *chronic radiation exposure, the Techa River, brain, headache, electroencephalogram, cerebral bioelectrical activity.*

области, проживающие в среднем и нижнем течении реки Теча (0,049 ± 0,017 Гр в сравнении с 0,010 ± 0,002 Гр). В первую группу (Группа I) вошли лица, проживающие в Челябинской области – 105 человек, во вторую группу (Группа II) были отнесены исследуемые, проживающие в Курганской области – 131 человек. Средний возраст обследуемых Группы I составил 69,8 ± 5,8 лет, Группы II – 69,7 ± 6,1 лет. В обеих группах преобладали женщины пенсионного возраста, имеющие среднеспециальное образование, состоящие в браке.

В качестве методов исследования были использованы методы: клинический и инструментальный (электроэнцефалография). Клиническое обследование включало: сбор анамнеза и оценку психического статуса пациента на момент первичного осмотра.

Электроэнцефалографическое обследование выполнялось по общепринятой методике на энцефалографе-анализаторе ЭЭГА – 21/26 «Энцефалан-131-03» модификация 10 в 19 стандартных отведениях. Анализ ЭЭГ проводился в ходе записи и окончательно по её завершении.

Протокол исследования рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России (протокол № 3 от 17.04.2016).

Статистическая обработка результатов выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica (Ver. 7.0). Качественные данные представлены в виде n, % (число пациентов с данным признаком, доля их от количества в группе). Была проведена проверка принадлежности количественных данных (возраст, накопленная доза на мягкие ткани) к нормальному распределению с помощью одновыборочного критерия Колмогорова-Смирнова и критерия Шапиро-Уилка, с учетом нормального распределения количественные данные представлены в виде выборочного среднего M и ошибки среднего m. Значимость различий при распределении частот дихотомических показателей оценивалась с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. По результатам клинического опроса в соответствии с международной классификацией ГБ (2004) наиболее часто в обеих группах наблюдалась сочетанная ГБ (боль при гипертонической энцефалопатии, сочетающаяся с хронической головной болью напряжения (ГБН) или частой эпизодической ГБН) – 66,7% (70/105) и 61,8% (81/131) соответственно (табл. 1). Обследуемые в этом случае отмечают появление ГБ при повышении артериального давления. При этом могут наблюдаться симптомы частой эпизодической ГБН (ЧЭГБН), для которой характерен приступообразный характер, длительность приступа варьирует от 30 мин. до 7 дней, интенсивность ГБ легкая или умеренная, характер – давящий (не пульсирующий), локализация – двусторонняя, боль не усиливается при физической нагрузке, в момент приступа не нарушается трудоспособность больных. Данные симптомы

характерны и для хронической ГБН (ХГБН), но приступы в этом случае более частые или ежедневные.

Таблица 1

Распределение обследуемых по типам головной боли в соответствии с международной классификацией головных болей

Тип головной боли	Группа I, n = 105		Группа II, n = 131	
	абс.	отн., %	абс.	отн., %
Частая эпизодическая головная боль напряжения (ЧЭГБН)	8	7,6	23 p = 0,025	17,5
Хроническая головная боль напряжения (ХГБН)	6	5,7	17	13,0
Мигрень без ауры	8	7,6	3	2,3
Мигрень в сочетании с ХГБН	2	1,9	0	0
Сочетанная головная боль (боль при гипертонической энцефалопатии, сочетающаяся с ХГБН или ЧЭГБН)	70	66,7	81	61,8
Головная боль, связанная с гипертонической энцефалопатией	11	10,5	7	5,3

В группе жителей Курганской области статистически значимо преобладала частая эпизодическая ГБН – 17,6% (23/131) в сравнении с 7,6% (8/105) у жителей Челябинской области (p = 0,025), имелась тенденция к преобладанию хронической ГБН (13,0% – 17/131 в сравнении с 5,7% – 6/105). Менее представлена среди обследуемых мигрень, для которой характерен приступообразный, рецидивирующий, пульсирующий характер ГБ, обычно односторонний. Интенсивность боли – средняя или значительная, в конце приступа боль тупая, приступ может сопровождаться тошнотой, нередко рвотой.

Анализ психотравмирующих ситуаций, которые имели место в жизни обследуемых в течение последних двух лет, показал, что в обеих группах они были связаны с болезнью или смертью близких (18,1% – 19/105 и 21,1% – 28/131 соответственно) и проблемами (конфликтами) на работе или дома (18,1% – 19/105 и 9,9% – 13/131 соответственно). Сопутствующая соматическая патология была представлена ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и эндокринными заболеваниями (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы). Причем, в группе жителей Курганской области статистически значимо больше лиц с артериальной гипертензией 86,3% (113/131) в сравнении с 74,3% (78/105) в группе жителей Челябинской области (p = 0,020).

По данным инструментального обследования, исходя из степени и характера организации целостного паттерна и в соответствии с рекомендациями Е. А. Жирмунской [7], все ЭЭГ были условно поделены на типы. Наиболее часто среди ЭЭГ жителей Курганской области встречался IV тип ЭЭГ – дезорганизованный, с преобладанием альфа-активности – 42,7 (56/131), причем наблюдались статистически значимые различия по данному показателю с группой жителей Челябинской области (p = 0,009). Среди ЭЭГ жителей Челябинской области выделялся II тип ЭЭГ гиперсинхронный (моноритмичный) – 28,6% (30/105), который отличает чрезмерно высокая регулярность частоты колебаний биопотенциалов при высоком их индексе и потере зональных различий.

Степень нарушений БЭА ГМ определялась по классификации А. Г. Поворинского, В. А. Заболотных [9]. Чаще всего в обеих группах наблюдались ЭЭГ с умеренными нарушениями БЭА ГМ (58,1% – 61/131 и 70,2% – 92/131 соответственно), реже с легкими и нарушениями средней степени тяжести. В группе жителей Челябинской области статистически значимо больше лиц с легкими нарушениями БЭА ГМ (p = 0,015). Кроме того, у большинства обследуемых обеих групп преобладало влияние стволовых структур на БЭА ГМ (Группа I – 50,5% – 53/105, Группа II – 67,2% – 88/131), причем в группе жителей Курганской области их количество статистически значимо больше (p = 0,011). В группе жителей Челябинской области статистически значимо больше лиц, у которых наблюдалось отсутствие влияния подкорковых структур на БЭА ГМ (p = 0,004).

На ЭЭГ большинства обследуемых Курганской области чаще отсутствовало преобладание изменений БЭА ГМ в том или ином полушарии (39,7% – 52/131), причем этот показатель был статистически значимо выше соответствующего показателя жителей Челябинской области (p = 0,002). Изменения БЭА ГМ на ЭЭГ большинства исследуемых Челябинской области преобладали в левом полушарии (40,0% – 42/105), это показатель статистически значимо выше соответствующего показателя обследуемых Курганской области (p = 0,007). Изменения БЭА ГМ наиболее часто у обследуемых обеих групп они наблюдались в лобной области (27,6% – 29/105 и 17,6% – 23/131 соответственно).

В фоновой записи большинства обследуемых Курганской области преобладала альфа-активность – 51,9% (68/131), что является нормой для большинства здоровых взрослых, а в группе жителей Челябинской области больше лиц с преобладанием бета-активности – 50,5% (53/105), что может свидетельствовать о повышении уровня функциональной активности ГМ у данных исследуемых. В процессе проведения функциональных проб чаще всего патологическая реакция (генерализованные вспышки альфа- и тета-диапазона) наблюдалась при фотостимуляции и гипервентиляции. В группе жителей Курганской области было статистически значимо больше лиц с патологической реакцией (генерализованные вспышки альфа- и тета-диапазона) на фотостимуляцию (Группа I – 40,0% (42/105), Группа II – 59,5% (78/131), p = 0,004) и гипервентиляцию (Группа I – 56,2% – 59/105, Группа II – 70,2% – 92/131, p = 0,029). В группе обследуемых Челябинской области было статистически значимо больше лиц с отсутствием патологической реакции на фотостимуляцию

(Группа I – 58,1% – 61/105, Группа II – 36,6% – 48/131, p = 0,002) и гипервентиляцию (Группа I – 41,9% – 44/105, Группа II – 25,2% – 33/131, p = 0,008).

Обсуждение. В современной литературе практически отсутствует информация о распространенности различных вариантов ГБ у облученных [8, 10, 11]. В большей степени присутствуют результаты инструментального обследования у облученных. Так при обследовании лиц, имеющих контакт с радиацией спустя 10 и более лет после Чернобыльской катастрофы, Д. И. Заболотный и соавторы выделяли две основные группы, имеющие нарушения в картине ЭЭГ [7]. В первой группе они наблюдали явления раздражения корковых структур ГМ, что проявлялось в преобладании бета-активности, сглаживании зональных различий, слабой амплитудной модуляции, ухудшении организации альфа-ритма. Подобные явления мы наблюдаем в группе жителей Челябинской области. Во второй группе авторы отмечали большее вовлечение диэнцефальных и диэнцефально-стволовых отделов ГМ, что проявлялось в появлении вспышек тета- и дельта диапазона с акцентом в передних проекциях. В большей степени подобные явления присутствуют в ЭЭГ жителей Курганской области.

Л. А. Жаворонкова и соавторы при обследовании ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС наблюдали максимальные отклонения большинства проанализированных параметров ЭЭГ в левом полушарии, особенно в лобных областях [5]. В нашем исследовании у жителей Челябинской области изменения БЭА ГМ чаще наблюдаются в левом полушарии и лобной области ГМ.

В группе жителей Курганской области выявлено преобладание дезорганизованного типа ЭЭГ. По мнению Е. А. Жирмунской данный тип может свидетельствовать о более выраженном нарушении функционирования корковых структур ГМ и более значимой дисфункции регулирующих механизмов ЦНС с микроструктурными поражениями у данных исследуемых [6]. Что косвенно подтверждается преобладанием обследуемых с умеренными нарушениями БЭА ГМ и усиленным влиянием стволовых структур на БЭА ГМ.

Заключение. По результатам проведенного исследования можно отметить, что наиболее часто у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию выявляется сочетанная ГБ (боль при гипертонической энцефалопатии, сочетающаяся с ХГБН или ЧЭГБН), при этом среди обследуемых Курганской области статистически значимо больше лиц с ЧГБН (p = 0,025) и исследуемых, у которых в качестве сопутствующей соматической патологии выявляется артериальная гипертензия (p = 0,020).

Результаты инструментального обследования показали, что в обеих группах наблюдаются лица с умеренными нарушениями БЭА ГМ, с преобладающим влиянием стволовых структур на БЭА ГМ. При этом, среди обследуемых Челябинской области чаще встречается II (гиперсинхронный) тип ЭЭГ с преобладанием бета-активности. Наблюдается ряд различий, достигающих уровня статистической значимости по определенным показателям с группой жителей Курганской области: изменения БЭА ГМ чаще проявляются в левом полушарии (p = 0,007); преимущественно в виде легких нарушений БЭА ГМ (p = 0,015), отсутствует влияние подкорковых структур на БЭА ГМ (p = 0,004), отсутствует патологическая реакция на фотостимуляцию (p = 0,002) и гипервентиляцию (p = 0,008). Среди исследуемых Курганской области также наблюдается ряд различий, достигающих уровня статистической значимости: выявляли IV (дезорганизованный с преобладанием альфа- активности) тип ЭЭГ (p = 0,009), наблюдалось влияние на БЭА ГМ стволовых структур (p = 0,011), отсутствовала межполушарная асимметрия (p = 0,002), в процессе фотостимуляции и гипервентиляции возникали вспышки волн альфа-диапазона (p = 0,004 и p = 0,029 соответственно).

Полученные данные позволяют сформировать общее представление о характере ГБ у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию на Южном Урале, и определить дальнейшие направления исследований для уточнения ведущих патогенетических механизмов формирования головной боли в отдаленном периоде облучения.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках НИР ГЗ № АААА – А16-116040810032-6 сотрудниками лаборатории экологической патопсихологии ФГБУН УНПЦ РМ ФМБА России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аклеев А. В., Шалагинов С. А. Сравнительный анализ результатов экспертизы состояния здоровья облучённых граждан в Челябинском МЭС за период с 1990 по 2015 г. // Радиационная гигиена. 2018. Т. 11, № 1. С. 6-17.
2. Баранова О. В. Материалы изучения психологических особенностей ликвидаторов аварии на Чернобыльской атомной электростанции // Радиационная гигиена. 2015. Т. 5, № . 3. С. 23-27.
3. Бебешко В. Г., Базыка Д. А., Чумак А. А. Радиологические и медицинские последствия Чернобыльской катастрофы // Радиационная гигиена. 2015. Т. 5, № . 1. С. 5-14.
4. Дегтярев В. А. Проведение психопрофилактических мероприятий в осенне-весенний период у облученного населения Южного Урала // Академический журнал Западной Сибири. 2014. Т. 10, № 3. С. 56.
5. Жаворонкова Л. А., Белостоцкий А. П., Холодова Н. Б., Куликов М. А., Купцова С. В., Окнина Л. Б. ЭЭГ и ВП -маркеры нарушения асимметрии мозга после воздействия радиации (последствия Чернобыльской аварии). URL: http://www.cerebral-asymmetry.narod.ru/Gavoronkova.pdf (дата обращения 23.08.2019).
6. Жирмунская Е. А., Лосева В. С. Системы описания и классификации электроэнцефалограмм человека. М., 1984. 84 с.
7. Заболотный Д. И., Шидловская Т. В., Шидловская Т. А., Римар В. В. Взаимосвязь между результатами аудиометрического, электроэнцефалографического и электрокардиографического обследования у лиц, имевших контакт с радиацией

спустя 10 и более лет после Чернобыльской катастрофы // Российская оториноларингология. 2003. № 3. С. 6.
8. Литвинчук Е. А., Кантина Т. Э. Клинико-психологическая и психофизиологическая характеристика головной боли напряжения у лиц, подвергшихся радиационному воздействию // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2018. № 3. С. 53-58.
9. Поворинский А. Г., Заболотных В. А. Пособие по клинической электроэнцефалографии. Л.: Наука, 1987. 62с.
10. Little M. P. A review of non-cancer effects, especially circulatory and ocular diseases // Radiat Environ Biophys. 2013. Vol. 52, № 4. P. 435-49.
11. MCCormick L. C., Tajeu G. S., Klapow J. Mental health consequences of chemical and radiologic emergencies: a systematic review // Emerg. Med. Clin. North. Am. 2015. Vol. 33, № 1. P. 197-211.

Контактная информация
Литвинчук Елена Александровна, тел.: +7-904-971-58-09, e-mail: lea22121971@mail.ru.

Сведения об авторах
Литвинчук Елена Александровна, младший научный сотрудник лаборатории экологической патопсихологии ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, г. Челябинск.

Кантина Татьяна Эдуардовна, младший научный сотрудник лаборатории экологической патопсихологии ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, г. Челябинск.

Буртовая Елена Юрьевна, к. м. н., заведующая лабораторией экологической патопсихологии ФГБУН Уральский научно-практический центр радиационной медицины ФМБА России, г. Челябинск.

Лушпаева Ю. А., Евенко А. Ю., Патрикеева И. М.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИДИОПАТИЧЕСКОГО ГИПЕРЭОЗИНОФИЛЬНОГО СИНДРОМА

Представлен случай неуточненного варианта редкого идиопатического гиперэозинофильного синдрома у молодого пациента, проявляющегося системным поражением с вовлечением сердца, сосудов, кожи, желудочно-кишечного тракта. Положительный эффект достигнут путем применения интенсивных методов лечения плазмаферезом, пульс-терапией ГКС и цитостатиками.
Ключевые слова: *идиопатический гиперэозинофильный синдром, эозинофилия, глюкокортикоиды, цитостатики.*

Актуальность. Повышение абсолютного числа эозинофилов в периферической крови более $0,6\times10^9$/л называют эозинофилией, а более $1,5\times10^9$/л – гиперэозинофилией или большой эозинофилией крови. Частота встречаемости гиперэозинофилии недостаточно изучена (от 7% при выполнении анализов крови, до 0,036 на 100 000 взрослого населения с миелопролиферативным вариантом гиперэозинофильного синдрома [2], что скорее всего связано как со сложностями диагностики, так и с появлением все новых форм в классификации гиперэозинофилии, и изменением способов кодирования в базе данных по новым случаям. Значительная часть гиперэозинофилий имеет реактивный характер и сопровождает гельминтозы, аллергические реакции немедленного типа, васкулиты (синдром Черга-Страусс), солидные опухоли. Гиперэозинофилия является реактивной и при лимфопролиферативных заболеваниях: лимфоме Ходжкина, Т-клеточных и В-клеточных лимфомах. Выделяют также вариант реактивного гиперэозинофильного синдрома, вызванного неопухолевой экспансией клональных Т-лимфоцитов с аберрантным фенотипом (CD3-CD4+), которые продуцируют интерлейкин 5, являющийся основным эозинопоэтическим цитокином [3]. Кроме того, в настоящее время выделяют три ключевых гена, аномалии которых выявляются при МПЗ с эозинофилией: PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 [5]. В случае выявления других генетических аномалий (не включающих эти три гена), согласно классификации ВОЗ 2008 г., диагноз звучит как «хронический эозинофильный лейкоз, никак иначе не определяемый» (Chronic eosinophilic leukemia, not otherwise specified или CEL-NOS). Таким образом, для установления причины эозинофилии требуется комплексная диагностика с использованием различных методов исследования. Если не удается выявить никаких клональных процессов (при обязательном проведении молекулярного исследования), а также заболеваний, сопровождающихся реактивной эозинофилией, диагноз формулируется как идиопатический гиперэозинофильный синдром (ИГЭС).

Критерии диагноза ИГЭС включают [1]:

а) повышение числа эозинофилов свыше $1,5\times10^9$/л продолжительностью более 6 месяцев;
б) причина эозинофилии не установлена;
в) имеются признаки поражения органов (сердце, нервная система, легкие и др.).

ИГЭС является диагнозом исключения, и лишь констатирует факт наличия эозинофилии и поражения органов.

Цель. Представить случай неуточненного варианта редкого идиопатического гиперэозинофильного синдрома.

Материалы и методы. Для достижения цели был использован общенаучный метод: анализ литературы, обобщение, систематизация теоретических данных; эмпирический метод: комплексное обследование пациента с признаками системного заболевания и большой эозинофилией крови, ретроспективный анализ истории его болезни и динамическое наблюдение за данным пациентом.

Результаты исследования. Пациент Г., 21 г. поступил в отделение ревматологии ГБУЗ ТО «ОКБ 1» г. Тюмени 29.08.19. Предъявлял жалобы на выраженные боли и посинение кончиков пальцев, одышку при обычной физической нагрузке, общую слабость, быструю утомляемость.

Анамнез заболевания: дебют в 2016 году, после перенесенного стресса появились высыпания на коже пальцев кистей. С течением времени высыпания распространились по всему телу, имели рецидивирующее течение (уменьшались при инсоляции в летний период, появлялись и распространялись зимой). Данные кожные проявления были расценены как псориаз. В 2017 году (через год от кожных проявлений) появился артрит мелких суставов кистей и стоп, расценен как псориатический. При этом в ОАК: эозинофилы 6,1%, $0,54\times10^9$, остальные показатели – в норме. В динамике эозинофилы 12,7%, $0,87\times10^9$, затем 35,4%, $4,23\times10^9$, по поводу чего обследован на гельминты – отрицательно; аллергопробы – отрицательно. Рг-динамика суставов – без патологии. Назначен лефлуномид, принимал не более месяца без эффекта, отменил самостоятельно.

В феврале 2018 года – прогрессирование кожного синдрома, расценена как эритематозно-сквамозная форма атопического дерматита, назначены ГКС с положительным эффектом. ОАК: эозинофилы 2%, $0,24\times10^9$. IgE = 1040 (норма до 100 Мед/мл), назначен дексаме-

Lushpaeva Y. A., Evenko A. Yu., Patrikeeva I. M.

CLINICAL CASE IDIOPATHIC HYPEREOSINOPHILIC SYMDROME

There is a case of an unspecified idiopathic variant hypereosinophilic symdromes in a young patient, manifesting systemic inflammation with the involvement of the heart, blood vessels, skin and gastrointestinal tract. The positive effect of the treatments was achieved by therapy with glucocorticoid hormones and immunosuppressive agents.
Keywords: *hypereosinophilic symdrome, eosinophilia, glucocorticoid hormones, immunosuppressive agents.*

тазон 8 мг № 3 и антигистаминные препараты с положительным эффектом. В апреле 2018 года – вновь обострение суставного синдрома, ОАК: эозинофилы 7%, 0,64×10^9 назначен метотрексат (Методжект), с последующей быстрой отменой, в связи с нарастанием трансаминаз более 3-х норм.

01.01.2019 возник острый приступ энтероколита, со стулом до 6-8 раз в сутки. В условиях инфекционного стационара исключены инфекционные болезни, обнаружен повышенный уровень кальпротектина (300 мкг/г), колоноскопия – хронический колит. Диагноз – неспецифический язвенный колит? Назначен сульфасалазин 2 г/сут, метронидазол 1,5 г с временным положительным эффектом. Отмена лечения самостоятельно. Апрель 2019 г. – обострение колита, с назначением сульфасалазина 4 г/сут, прием около месяца с хорошим эффектом. Самостоятельная отмена в связи с диспепсией. Июль 2019 года – поездка в Новороссийск, при инсоляции – резкое ухудшение: обострение колита со стулом до 15 раз в сутки, с присоединением крови при дефекации, похудание более 15 кг. ОАК: эозинофилы 48,3%, 5,86×10^9; общий белок 50,6 г/л, АЛТ = 98,2; ГГТ = 74,9Мед/л; ЛДГ = 276 Ед/л. Август 2019 года – госпитализация в хирургическое отделение с признаками ЖКТ кровотечения. Колоноскопия: слизистая гиперемирована, рыхлая, сплошь эрозирована. Морфологическая картина серозно-продуктивного колита с выраженной эозинофильно-клеточной инфильтрации стромы. ОАК: эозинофилы 34%.

29.08.19 – внезапные резкие выраженные боли и цианоз пальцев кистей и стоп, одышка при обычной физической нагрузке. Исключены ТЭЛА и другие болезни, сопровождающиеся тромбозом. Госпитализирован в отделение ревматологии с подозрением на СЗСТ, системный васкулит.

При осмотре: пациент истощен, на коже – депигментированные очаги, выраженная отечность нижних конечностей, цианоз кончиков пальцев, множественные язвенные элементы на пальцах кистей, геморрагические высыпания на подошвах (рис. 1).

При обследовании: ОАК: Эр – 4,13×10^{12}, Hb – 114 г/л. Лейкоциты – 15,77×10^9, сегментоядерные – 57%, эозинофилы 35%, тромбоциты – 355×10^9, СОЭ – 6 мм/ч. Иммунологические показатели (а/т к ДНК, иммуноблот на антиядерные антитела, АНФ, АНЦА – отрицательные). КТ ОГК и околоносовых пазух – без патологии, повышение натрийуретического пептида – 133 (0-92,6 пг/мл). ЭКГ и Эхо-КГ – признаки экссудативного перикардита, миокардита.

Обследование у гематолога: стернальная пункция без патологии, трепанобиопсия – вторичные изменения гемопоэтической ткани, отмечается задержка развития гранулоцитарного ростка. FISH-исследование: перестройка генов PDGFRB и PDGFRF не обнаружены.

С учетом нарастания явлений дигиталного васкулита с формированием некрозов мягких тканей пальцев кистей и стоп, системности проявлений (поражение сердца, отечный синдром сложного генеза, эозинофильный колит), отсутствия явной причины эозинофилии выставлен предварительный диагноз:. Идиопатический гиперэозинофилный синдром с гиперэозинофилией (D79.1). С поражением сердца (миокардит, перикардит), ЖКТ (эозинофильный колит), кожи (псориазоподобный дерматит), сосудов (дигитальный артериит, осложненный некрозом).

Назначено лечение: интенсивная терапия с проведением плазмафереза – 4 сеанса, с введением после каждого 250 мг метилпреднизолона, эндоксана 600 мг, с переводом на лечебную дозу ГКС с пересчетом на преднизолон 40 мг/сут и азатиоприн 100 мг/сут, бисопролол, зофеноприл.

На фоне проводимой терапии состояние с положительной динамикой: купирование отечного синдрома и васкулита (остаточные явления в виде незначительных некрозов мягких тканей пальцев кистей и стоп), купирование одышки, улучшение общего самочувствия. Остается незначительный лейкоцитоз и анемия легкой степени. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-ревматолога.

Выводы. Представленный клинический случай демонстрирует сложность диагностического поиска при гиперэозинофильном синдроме. Наличие идиопатического процесса у ряда пациентов, без подтверждения четкой нозологической единицы. Отсутствие достоверных диагностических критериев заставляет специалистов подходить к терапии таких пациентов эмпирически, опираясь только на синдромальные проявления болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миелопролиферативных заболеваний с эозинофилией и идиопатического гиперэозинофильного синдрома Коллектив авторов под руководством академика В. Г. Савченко. Апрель 2014 г.
2. Chusid M. J., Dale D. C., West B. C., Wolff S. M. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature // Medicine (Baltimore). 1975 № 54 (1). P. 1-27.

Рис. 1. Клинические симптомы у пациента при поступлении

Рис. 2. Клинические симптомы у пациента в динамике терапии

3. NMPN Study Group. Guidelinesfor the diagnosis and treatment of eosinophilia. 2nd version, September 2012.
4. Roufosse F., Cogan E., Goldman M. Lymphocytic variant hypereosinophilic symdromes // Immunol Allergy Clin North Am. 2007. № 27 (3). P. 389-413.
5. Tefferi A., Vardiman J. W. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algoritms // Leukemia. 2008. № 22. P. 14-22.

Контактная информация

Лушпаева Юлия Арнольдовна, тел.: +7-922-480-51-19, e-mail: lushpaevay@mail.ru.

Сведения об авторах

Лушпаева Юлия Арнольдовна, к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Евенко Анна Юрьевна, врач-ревматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Патрикеева Ирина Михайловна, заведующая отделением ревматологии ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Мехтиева А. Ф.
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

ПОДХОДЫ ПО ЭФФЕКТИВНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ

Цель. *Оценка основных факторов риска артериальной гипертензии (АГ) и выработка подходов по его профилактике среди детей школьного возраста на популяционном уровне.*

Материалы и методы. *Работу провели в школах и обслуживающих их поликлиниках г. Баку. По результатам анкетирования в течение 13-17 месяцев наблюдали 948 школьников. У детей определяли уровни артериального давления (АД) и общего холестерина в крови. Рассчитали целевые нормы физической активности (> 45 мин/день), подверженности пассивному курению (< 5 сигарет/день), компьютерной зависимости (< 90 мин/день), избыточной массы тела и ожирения (< 80 перцентиля) для местной популяции школьников. Провели информационно-разъяснительную работу среди школьников и их родителей по мерам профилактики АГ.*

Повышение мотивированности школьников к реализации выработанных профилактических мер, контролируемое родителями, способствовало снижению активности факторов риска в 1,55-3,86 раз в течение 13-17 месяцев. В результате повысилась эффективность лечения АГ в 1,72 раз и предотвращается формирование новых случаев АГ в 5,60 раз.

Заключение. *Достоверная оценка основных факторов риска формирования АГ и информационно-разъяснительная работа среди школьников и их родителей позволяет повысить эффективность профилактики АГ.*

Ключевые слова: *школьники, артериальная гипертензия, факторы риска, профилактика.*

Актуальность. Сохранение здоровья подрастающего поколения – актуальная задача современной медицины. Однако интенсификация жизни детей, особенно школьного возраста (учебные нагрузки, информационный пресс, компьютеризация, нерациональное питание и прочее) создает риски для формирования различной заболеваемости, способствует развитию избыточной массы тела и ожирения, снижает физическую активность [9, 11, 14, 15]. Наиболее значимым заболеванием, отягощающим здоровье детей, является артериальная гипертензия (АГ). Насыщение рынка детскими тонометрами и разработка перцентильных таблиц для определения нормативов артериального давления (АД) у детей разного возраста и пола расширили исследования по АГ, уровень заболеваемости которой в отдельных регионах достигает 20% [16, 17], в России варьирует в пределах 17-25% [1], в Баку – 11,3% [7]. АГ – социально-зависимое заболевание, формирование во многом зависит от личностно-поведенческих особенностей детей, состояния медицинской грамотности детей и их родителей, активизирующих окружающие факторы риска семейной и школьной сред обитания [10, 18, 19]. Факторы риска, участвующие в формировании АГ среди школьников, относятся к управляемым и путем популяционной информационно-разъяснительной работы можно снизить активность воздействия факторов риска на организм, что необходимо для организации эффективной профилактики АГ среди школьников [2, 5, 8].

Цель. Оценка основных факторов риска АГ и выработка подходов по ее профилактике среди детей школьного возраста на популяционном уровне.

Материалы и методы. Работу провели в 3 средних школах г. Баку и обслуживающих их территориальных районных детских поликлиниках. В работе принимали участие педагоги школ, врачи и медсестры поликлиник. После разъяснительной работы с родителями многие из них адекватно отнеслись к проведению настоящей работы. При измерении артериального давления использовали детские тонометры (Galena, модель c2002в, Турция). АД измеряли троекратно – по приходу школьников в школу, в середине занятий и после их окончания и рассчитывали средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) давлений.

В соответствии с рекомендациями экспертов Рабочей Группы Национального Института Сердца, Легких и Крови (США) нормальным уровнем артериального давления у детей считается значение систолического и диастолического АД меньше 90 перцентиля для соответствующего возраста, пола и роста. Для обозначения уровня систолического и диастолического АД, находящегося в диапазоне от 90 до 95 перцентиля, введено понятие «высокое нормальное АД (ВНАД)». За АГ принимают значения АД, превышающие 95 перцентиль. Расчеты перцентилей проведенных измерений САД и ДАД осуществили при помощи стандартизированных таблиц [3]. Всего измерения АД провели у 948 школьников разного возраста и пола. У школьников измеряли массу тела (индекс Кетле) и переводили результаты в перцентили [6]. Физическую активность (ФА) школьников определили при помощи международного опросника GPAQ [13]. В лабораториях поли-

Mekhtiyeva A. F.

APPROACHES FOR THE EFFECTIVE PREVENTION OF ARTERIAL HYPERTENSION AMONG SCHOOL–AGE CHILDREN AT THE POPULATION LEVEL

Aim. *Assessment of the main risk factors for arterial hypertension and development of approaches for its prevention among school-age children at the population level.*

Materials and methods. *The study was carried out in schools and polyclinics serving them in Baku. According to the results of the questionnaire survey, 1348 schoolchildren were observed for 13-17 months. In children, blood pressure (BP) and total cholesterol levels were determined. The target rates of physical activity (> 45 min / day), exposure to second-hand smoke (< 5 cigarettes / day), computer addiction (< 90 min / day), overweight and obesity (< 80 percentile) for the local school population were calculated. Advocating among schoolchildren and their parents on measures to prevent arterial hypertension was conducted.*

Results. *The increased motivation of schoolchildren to implement the developed preventive measures, controlled by parents, helped to reduce the activity of risk factors by 1.55-3.86 times for 13-17 months. As a result, the effectiveness of treatment of AH increased 1.72 times and the formation of new cases of AH by 5.60 times is prevented.*

Conclusion. *A reliable assessment of the main risk factors for the formation of AH and raising awareness among schoolchildren and their parents can increase the effectiveness of prevention of arterial hypertension.*

Keywords: *schoolchildren, arterial hypertension, risk factors, prevention.*

клиник общий холестерин определили у 286 школьников. В 217 табакозависимых семьях школьников установили интенсивность пассивного курения (ПС). Составили в краткой, доступной форме памятки для школьников и их родителей по мерам профилактики АГ. Работа продолжалось в течение 13-17 месяцев. На финише работы оценили эффективность осуществленных мер профилактики АГ среди первоначального фиксированных 948 школьников.

Работа была одобрена этическим комитетом Азербайджанского медицинского университета. Статистическую обработку полученных результатов провели при помощи средней арифметической взвешенной, критерия Стьюдента, критерия χ^2 и критерия Ван-дер-Вардена [4]. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В наблюдаемой фиксированной группе из 948 школьников АГ диагностирована в 107 случаях (11,3 ± 1,0%), ВНАД – в 78 случаях (8,2 ± 0,9%), остальные 763 школьника служили контролем (80,5 ± 1,3%). Предварительные социально-гигиенические исследования позволили определить нормативы основных факторов риска для местной популяции школьников. Наиболее значимым фактором риска в формировании АГ среди школьников считается ФА. Для нормального функционирования организма, по аналогии со взрослыми, необходимо ежедневно сжигать 150 ккал энергии. Её можно достичь даже путем ходьбы умеренным темпом в течение 60 мин/день и более. Расчеты показывают, что данный показатель среди школьников с АГ очень низок и составляет 28,3 ± 2,8 мин/день. Среди школьников с ВНАД он возрастает до 32,7 ± 3,2 мин/день ($p > 0,05$), а среди школьников контрольной группы до 45,6 ± 2,2 мин/день ($p < 0,001$), т. е. за норму ФА школьников можно принят ФА в течение 45 мин/день и более.

Нерациональное, высококалорийное питание также является фактором риска формирования АГ среди школьников. Определение нормативов питания очень сложный, продолжительный процесс. Для этого необходимо иметь данные по ежедневному количеству приема пищи, объема и калорийности входящих в нее продуктов питания. В то же время содержание ОХ в крови школьников является достаточно убедительным маркером пищевого поведения, в норме ОХ среди детей не должен превышать 4,4 моль/л. Его значение среди школьников с АГ составило 4,93 ± 0,32 ммоль/л, среди школьников с ВНАД – 4,78 ± 0,37 ммоль/л ($p > 0,05$), среди школьников контрольной группы – 2,35 ± 0,29 ммоль/л ($p < 0,001$). Нерациональное, высококалорийное питание в сочетании с низкой ФА способствуют увеличению массы тела школьников. Избыточная масса тела (ИМТ) и ожирение являются, в свою очередь, факторами риска АГ. Нормой считается масса тела менее 85 перцентиля, превышали этот норматив 77,7 ± 2,5% школьников с АГ и 83,9 ± 2,2% школьников с ВНАД ($p > 0,05$), и всего 38,4 ± 2,7% школьников контрольной группы ($p < 0,001$).

ПК столь же пагубно воздействует на организм окружающих, как и привычное курение. Поэтому в семьях, в которых родители являются табакозависимыми (ТЗ) с дети подвергаются воздействию табачного дыма. Наиболее опасен средний уровень ТЗ родителей (5-15 сигарет/день), не говоря уже о сильном уровне ТЗ (> 15 сигарет/день). Наблюдения показывают, что ПК играет значимую роль и в формировании АГ. Так, 79,4 ± 3,9% школьников с АГ и 67,9 ± 5,3% школьников с ВНАД проживали в семьях с интенсивным табакокурением родителей ($p > 0,05$) и всего 32,5 ± 2,1% школьников контрольной группы ($p < 0,001$).

Массовая компьютеризация учебного процесса, быта и досуга является современной тенденцией жизни школьников. Однако до сих не выработаны нормативы компьютерной занятности. Чрезмерная же увлеченность электронными средствами, как уже установлено, негативно отражается на здоровье

детей, а по нашим данным и благоприятствует формированию АГ. Например, средняя компьютерная зависимость (КЗ) школьников с АГ составляет 112,3 ± 4,2 мин/день, причем у 25,2 ± 4,2% из них этот показатель превышает 150 мин/день. Средняя продолжительность КЗ школьников с ВНАД составляет 97,0 ± 4,6 мин/день ($p < 0,05$), школьников контрольной группы соответственно 61,0 ± 2,8 мин/день ($p < 0,001$). Причем, КЗ у 584 из 763 школьников контрольной группы не превышала 90 мин/день (76,5 ± 1,5%). Поэтому временно допустимым порогом КЗ можно считать не более 90 мин/день.

Надо отметить, что перечисленные факторы риска воздействуют на организм в разных сочетаниях друг с другом. Их воздействие на организм не только отягощает здоровье и приводит к формированию АГ, но и снижает школьную успеваемость школьников, являющейся показателем их умственного развития. В частности, средняя ассоциированная суммарная оценка успеваемости, выставленная по нашей просьбе учителями, среди школьников с АГ составила 2,88 ± 0,13 баллов, среди школьников с ВНАД – 3,07 ± 0,14 баллов ($p > 0,05$), среди школьников контрольной группы – 3,94 ± 0,07 баллов ($p < 0,001$). Осуществленная в течение 13-17 месяцев информационно-разъяснительная работа и реализация комплекса профилактических мер способствовала существенной позитивной коррекции основных факторов риска. Родители (преимущественно матери) проявили высокую мотивированность в проведении данной работы. Полученные результаты отражены в таблице 1.

Как видно, показатель ФА (> 45мин/день) улучшилась в 2,53-3,26 раз, ИМТ и ожирения (< 85 перцентиля) – в 1,55-1,63 раз, ОХ в крови (< 4,4 ммоль/л) – в 1,28-1,55 раз, ПК (< 5 сигарет/день) – в 1,82-2,07 раз, КЗ (< 60 мин/день) – в 1,37-2,17 раз. Однако несмотря на прилагаемые нами усилия, активное участие родителей и учителей в течение 13-17 месяцев не всем школьникам удалось привить и реализовать меры по коррекции профилактического поведения. Позитивный результат был достигнут среди 73 из 107 школьников с АГ (68,2 ± 4,5%), среди 54 из 78 школьников с ВНАД (69,2 ± 5,3%; $\chi^2 = 0,32$; $P > 0,05$) и среди 514 из 763 школьников контрольной группы (50,7 ± 1,8%; $\chi^2 = 7,73$; $p < 0,01$). Остальные школьники выполняли рекомендуемые меры частично и редко. Поэтому результаты лечебно-профилактической работы оценивали в зависимости от выполняемости профилактических мер (табл. 2). Среди школьников, которые полностью усвоили эти меры и соблюдали их в течение 13-17 месяцев под постоянном контролем матерей эффективность лечения АГ оказалась очень высокой, составив 80,8 ± 4,6%, т. е. АД снизилась и стойко поддерживалась на целевом уровне (< 90 перцентиля). Еще у 12,3 ± 3,9% школьников АД снизилась до уровня ВНАД (90-95 перцентили). Лечение ока-

Таблица 1

Динамика показателей доминантных факторов риска по мере усвояемости и реализаци школьниками разных групп мер по коррекции профилактического поведения в течение 13-17 месяцев

Факторы риска	Показатель нормы	Частота нормативных показателей факторов риска в разных группах школьников на старте и финише работы											
		АГ, n = 107				ВНАД, n = 78				контроль, n = 763			
		старт		финиш		старт		финиш		старт		финиш	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ФА	> 45 мин/день	16	15,0 ± 3,5	62	57,9 ± 4,8[4)]	17	21,8 ± 4,7	43	55,1 ± 5,7[4)]	289	37,9 ± 1,8	458	60,0 ± 1,8[4)]
ИМТ, ожирение	> 85 мин/день	51	47,7 ± 4,9	33	30,8 ± 4,5[2)]	31	39,7 ± 5,6	19	24,4 ± 4,9[2)]	237	31,1 ± 1,7	175	22,9 ± 1,5[4)]
ОХ в крови	< 4,4 м/моль	32	50,0 ± 6,3	45	70,3 ± 5,8[2)]	29	59,2 ± 7,1	37	75,5 ± 6,2[1)]	52	34,5 ± 3,1	53	96,4 ± 2,5[1)]
ПК	> 5 сигарет/день	85	79,4 ± 3,9	41	38,3 ± 4,7[4)]	53	67,9 ± 5,3	26	33,3 ± 5,4[4)]	155	32,5 ± 2,1	115	24,1 ± 2,0[3)]
КЗ	< 90 мин/день	29	27,1 ± 4,3	63	58,9 ± 4,8[4)]	35	44,9 ± 5,7	48	61,5 ± 5,5[2)]	584	76,5 ± 1,5	627	82,2 ± 1,4[3)]

Примечание: достоверность разниц в показателях на старте и финише работы: разница не достоверна: [1)] – $p > 0,05$; разницы достоверны: [2)] – $p < 0,05$; [3)] – $p < 0,01$; [4)] – $p < 0,001$.

Таблица 2

Эффективность опытной апробации выработанного научно-обоснованного комплекса мер по лечению и профилактике АГ среди школьников

Группы школьников	Состояние выполняемости школьниками профилактических мер	Число школьников	Частота значений АД в перцентилях на финише работы (через 13-17 месяцев)					
			< 90 перцентиля		90-95 перцентили		> 95 перцентиля	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
АГ, n = 107	Полная	73	59	80,8 ± 4,6	9	12,3 ± 3,9	5	6,8 ± 3,0
> 95 перцентиль	Частичная	34	16	47,1 ± 8,7	10	29,4 ± 7,9	8	23,5 ± 7,4
ВНАД, n = 78	Полная	54	43	79,6 ± 5,5	11	20,4 ± 5,5	-	-
90-95 перцентили	Частичная	24	12	50,0 ± 10,4	9	37,5 ± 10,1	3	12,5 ± 6,9
Контрольная группа, n = 763	Полная	387	360	90,4 ± 1,5	33	8,3 ± 1,4	4	1,0 ± 0,5
< 90 перцентиля	Частичная	376	259	68,9 ± 2,4	96	25,5 ± 2,3	21	5,6 ± 1,2

залось неэффективным лишь у 6,8 ± 3,0% школьников, наблюдения за которыми продолжается и по сей день. Среди школьников, которым проводилась аналогичная антигипертензивная терапия, но они реализовывали профилактические меры частично и редко, эффективность лечения АГ была гораздо меньшей, составив 47,1 ± 8,7% (χ^2 = 12,01; p < 0,01).

В группе школьников с ВНАД, которым антигипертензивная терапия не проводилась, в результате полной реализации профилактических мер АД нормализовалась у 79,6 ± 5,5% школьников и на финише работы случаев АГ среди них не было выявлено. Тогда как среди школьников с ВНАД, не полностью реализовавшие профилактические меры, нормализация АД наблюдалась у 50,0 ± 10,4% школьников (p < 0,01), а на финише работы у 12,5 ± 6,9% из них АД превысила 95 перцентиль.

Данные по контрольной группе школьников свидетельствуют, что коррекция профилактического поведения школьников эффективно предотвращает формирование новых случаев АГ. Так, при полной ее реализации в течение 13-17 месяцев 8,3 ± 1,4% школьников наблюдался ВНАД и всего у 1,0 ± 0,5% школьников была диагностирована АГ. В этой же группе школьников, частично реализовавших профилактические меры эти показатели были выше соответственно 25,5 ± 2,3% (p < 0,001) и 5,6 ± 1,2% (p < 0,001). Апробация показала, что полное удвоение и реализация рекомендованных мер в течение фиксированного периода 13-17 месяцев повышает эффективность лечения АГ в 1,72 раз, нормализует АД при ВНАД в 1,59 раз и предотвращает формирование новых случаев АГ и ВНАД соответственно в 5,60 и 3,07 раз. Одновременно с лечебно-профилактической эффективностью, выработанный комплекс доступен для реализации на популяционном уровне, не требует дополнительных кадровых и материальных ресурсов и позволить снизить уровень распространенности АГ и наносимый им ущерб здоровью и успеваемости школьников.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абашин Н. Н., Фомина Н. А., Колесников С. И. и др. Медико-социальные аспекты раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011. № 5. С. 9-12.
2. Александров А. А., Розанов В. Б., Иванова Е. И. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди школьников 11-14 лет // Проф. мед. 2010. № 4. С. 22-26.
3. Белозеров Ю. М. Болезни сосудов // В кн.: Детская кардиология. М.: МЕДпресс информ, 2004. С. 448-470.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика, 1999. 459 с.
5. Лебедькова С. Е., Евстифеева Г. Ю., Суменко В. В. Профилактика артериальной гипертонии у детей и подростков в рамках международной программы CINDI // Проф. забол. и укрепл. здоровья. 2006. № 4. С. 17-23.
6. Ляликов С. А., Сумало А. В., Кузнецов О. Е. Центильные характеристики антропометрических и лабораторных показателей у детей в современный период (инструкции по применению). Гродно, 2014. 88 с.
7. Мехтиева А. Ф. Влияние семейной среды обитания на распространенность среди школьников артериальной гипертензии // Росс. мед. журн. 2017. № 2. С. 60-63.
8. Мехтиева А. Ф. Оценка медико-социальной значимости артериальной гипертензии среди школьников // Сиб. мед. журн. 2017. № 3. С. 36-39.
9. Плоскирева А. А., Николаева С. В. Роль обогащенных продуктов питания в формировании здоровья детей // Педиатрия. 2011. № 6. С. 59-63.
10. Фомина Н. А. Медико-социальные аспекты раннего выявления эссенциальной артериальной гипертензии у подростков: автореф. дисс. … канд. мед. наук. Иркутск, 2012. 23 с.
11. Чобанов Р. Э., Мехтиева А. Ф., Тагиева А. А. Компьютеризация как фактор риска формирования артериальной гипертензии среди школьников // Акт. пробл. соц. мед. 2016. № 3. С. 121-124.
12. Bonilla Felix M. A., Yetman R. J., Portman R. J. Epidemiology of hypertension. Pediatric Nephrology / Eds. T. M. Barratt, E. D. Avner, W. E. Harmon. 4th ed. Lippincott Williams Wilkins, Baltimore. 2009. P. 959-986.
13. Bull F. C., Maslin T. S., Armstrong T. Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Nine Country Reliability and Validity Study // J. Phys. Act. Health. 2009. Vol. 6. P. 790-804.
14. Curhan G. C., Willet W. C., Rimm E. B. et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk symptomatic Kidney stones // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 328. P. 833-888.
15. Kafatos I., Manios Y., Moschandreas J. Health and nutrition education program in primary schools of Crete: changes in blood pressure over 10 years // Eur. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 61. N 7. P. 837-845.
16. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J. K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension // J. Hypertension. 2009. Vol. 27. P. 1719-1742.
17. Urbina E. M., Srinivasan S. R., Berenson G. S. Epidemiology of Essential Hypertension in Children // In: Pediatric Hypertension. 2004. P. 121-141.
18. Vitariusova E., Babinska K., Rosinsky J. et al. The physical activity and free time activities of children in Slovakia // Pediatria Prax. 2009. Vol. 10, N 2. P. 94-98.
19. WHO. Social determinants of health and well – being among young people. Health Behavior in School – aged Children (HBSC) study: International report from the 2009/2010 survey. Currie C, ed. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2012 (Health Policy for Children and Adolescents. N 6).

Контактная информация

Мехтиева Арзу Фахраддин кызы, тел.: +994-55-247-77-34, e-mail: arzu.mehdiyeva.81@bk.ru.

Сведения об авторе

Мехтиева Арзу Фахраддин кызы, ассистент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Азербайджанского медицинского университета, г. Баку, Азербайджан.

Рахманина О. А., Левитина Е. В., Лебедев И. А., Кельн О. Л., Алекберов Р. И., Козлов М. В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ИНДУЦИРОВАННОЙ ЛИХОРАДКОЙ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Цель. *Представить два клинических случая эпилептической энцефалопатии, индуцированной лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES).*

Материалы и методы. *Были проанализированы два клинических случая синдрома FIRES, зарегистрированных на территории Тюменской области. Данные получены из историй болезни и выписных эпикризов детского психоневрологического отделения Областной клинической больницы № 2 и Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени.*

Результаты. *Описания демонстрируют драматичное течение данного синдрома с длительной злокачественной гипертермией и суперрефрактерным эпилептическим статусом. Однако, в первом случае наблюдается исход в вегетативное состояние, а во-втором – умеренный неврологический и когнитивный дефицит.*

Заключение. *Представленные нами клинические наблюдения, а также литературные данные демонстрируют необходимость дальнейшего изучения методов купирования эпилептического статуса при синдроме FIRES, оценки эффективности кетогенной диеты и иммунотерапии (стероиды, иммуноглобулины. Необходимо определение эффективности различных групп антиэпилептических препаратов при FIRES как в острую, так и в хроническую фазу. Особенно важным это является с той позиции, что FIRES развивается у прежде здоровых детей, в короткие сроки приводя к серьезной инвалидизации.*

Ключевые слова: *дети, суперрефрактерный эпилептический статус, FIRES.*

Введение. Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES) относится к редким заболеваниям, однако количество публикаций по этому вопросу растет [1, 2, 4, 6, 9-15]. Этиология и патогенез FIRE-синдрома по прежнему до конца не изучены, предполагается: двустороннее поражение гиппокампов, возникающее в результате тяжелого, продолжительного эпилептического статуса (ЭС), вызванного лихорадкой [12]; острый полиоэнцефалит с преимущественным поражением перисильвиарных отделов коры головного мозга [4-5, 13, 15]; зарождающиеся данные свидетельствуют о роли постинфекционного цитокин-опосредованного механизма – эпилептические статус запускает иммунный ответ с увеличением синтеза цитокинов, лейкотриенов и простогландинов, нарушающих функцию ионных каналов и способствующих развитию стойких эпилептогенных очагов [9]. В отличие от этиопатогенеза, динамика развития FIRES у детей отчетливо описана: спустя несколько дней после начала лихорадки неспецифической этиологии внезапно развивается судорожный эпилептический статус; на фоне гипертермии частота приступов сразу катастрофически нарастает до десяток и сотен в сутки, больные длительно находятся в сопорозном или коматозном состоянии; следующая стадия характеризуется временным прекращением приступов или приступы продолжаются, но уже без статусного течения [2, 5]. При этом исходы заболевания по данным этих же публикаций очень разняться. Так, согласно ранним публикациям, смертность в остром периоде ЭС достигала 30-50% [5]. Другие исследования и клинические описания [1, 4, 6, 7, 8, 9, 11, 12] показывают более низкие цифры смертности. Часть больных после окончания ЭС остается в вегетативном состоянии [3, 6, 12, 16]. У других пациентов отмечается постепенное улучшение психических и двигательных функций. Тем не менее, у подавляющего большинства детей формируется фармакорезистетная эпилепсия и не происходит полного восстановления когнитивных функций [2, 5, 9, 12, 16]. У 66-100% пациентов в различной степени нарушаются функции гнозиса, праксиса и речи [5]. Описанные случаи перенесенного заболевания без каких-либо неврологических нарушений единичны [12, 16].

Цель. Представить два клинических случая эпилептической энцефалопатии, индуцированной лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES).

Материалы и методы. Проанализировано два клинических случая синдрома FIRES, зарегистрированных на территории Тюменской области. Данные получены из историй болезни и выписных эпикризов детского психоневрологического отделения Областной клинической больницы № 2 и Областной клинической больницы № 1 г. Тюмени.

Пациент № 1. Девочка, 9 лет, наблюдалась с сентября 2012 года.

Пациент № 2. Девочка Р. А., 13 лет, наблюдалась с ноября 2017 года.

Результаты и их обсуждение. Представленные клинические случаи демонстрируют типичный анамнез

**Rakhmanina O. A., Levitina E. V., Lebedev I. A.,
Keln O. L., Alekberov R. I., Kozlov M. V.**

CLINICAL OBSERVATIONS OF EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY INDUCED BY FEVER IN CHILDREN OF SCHOOL AGE

Purpose. *Present two clinical cases of fever-induced epileptic encephalopathy in school-age children (FIRES).*
Materials and methods. *Two clinical cases of FIRES syndrome recorded in the Tyumen region were analyzed. The data are obtained from case histories and discharge reports of the children's neuropsychiatric department of the Regional Clinical Hospital No. 2 and the Regional Clinical Hospital No. 1 of Tyumen.*
Results. *The descriptions demonstrate the dramatic course of this syndrome with prolonged malignant hyperthermia and superrefractory epileptic status. However, in the first case, an outcome in a vegetative state is observed, and in the second, a moderate neurological and cognitive deficit.*
Conclusion. *The clinical observations presented by us, as well as the literature data demonstrate the need for further study of the methods for stopping epileptic status in FIRES syndrome, evaluating the effectiveness of the ketogenic diet and immunotherapy (steroids, immunoglobulins. It is necessary to determine the effectiveness of various groups of antiepileptic drugs in FIRES in both acute and chronic phases This is especially important from the standpoint that FIRES develops in previously healthy children, leading to serious disability in a short time.*
Keywords: *children, super-refractive status epilepticus, FIRES.*

развития FIRES-синдрома: дебют в возрасте 4-11 лет у неврологически здоровых детей; гипертермия без признаков интракраниальной инфекции; длительный тяжелый ЭС, резистентный ко всем антиэпилептическим препаратам. По различным данным длительность ЭС составляет от 4 до 90 дней [2-12, 14, 15]. В дальнейшем, согласно литературным данным, у 2/3 всех выживших пациентов наступает период короткой (около 20 дней) ремиссии, а у 1/3 больных «светлый» промежуток отсутствует и ЭС сразу переходит в резистентную фокальную эпилепсию [4, 11]. По этим признакам отмечаются первые, наблюдаемые нами отличия: у Пациента № 1 отмечался «светлый» промежуток, но затем произошла трансформация в тяжелую по частоте и характеру приступов фармакорезистентную эпилепсию; у Пациента № 2 без «светлого» промежутка сформировалась эпилепсия с более редкими фокальными приступами, без периодов ухудшения (табл. 1). Кроме того, имеется колоссальная разница в исходе заболевания: у первой девочки отмечается крайне тяжелый вариант течения синдрома с выходом в вегетативное состояние. Длительность эпилептического статуса тонико-клонических приступов с переходом в статус фокальных моторных приступов составила 115 дней. Наличие злокачественной гипертермии и крайняя резистентность ЭС обусловили длительное введение тиопентала натрия, что безусловно способствовало развитию полиорганной недостаточности. У второй девочки эпилептический статус сохранялся 36 дней и в результате отмечался более благоприятный исход заболевания с умеренным неврологическим дефицитом. В отношении электроэнцефалографических и нейровизуализационных проявлений заболевания: при FIRES не отмечается специфических ЭЭГ-паттернов, в динамике происходит формирование очагов эпилептиформной активности преимущественно в височных отведениях [1, 4, 8, 10, 11, 14]. МРТ в катамнезе, как правило, выявляет формирование двусторонней диффузной кортико-субкортикльной атрофии мозга в височных долях более чем у половины пациентов и/или билатеральный гиппокампальный склероз у 1/3 в достаточно короткие сроки [11]. Литературные данные не указывают на какой-либо оптимальный способ лечения FIRES [1, 2, 3, 4, 6, 8, 9, 12, 13, 16].

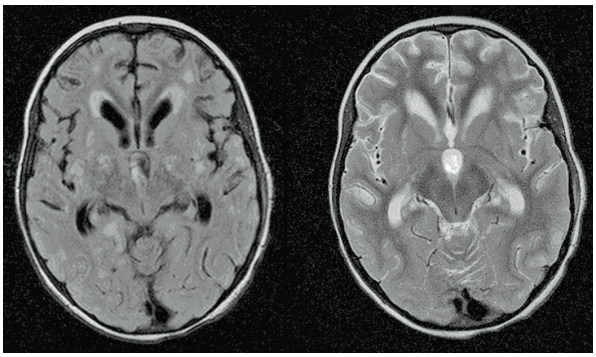


Рис. 1. Пациент № 1. МРТ-картина 2 недели от дебюта FIRES. Двухсторонние разлитые зоны патологически измененного мр-сигнала (гиперинтенсивного в Т 2 и Flair) в таламусах, с распространением перивентрикулярно к височным рогам боковых желудочков на гиппокампально-парагиппокампальные области

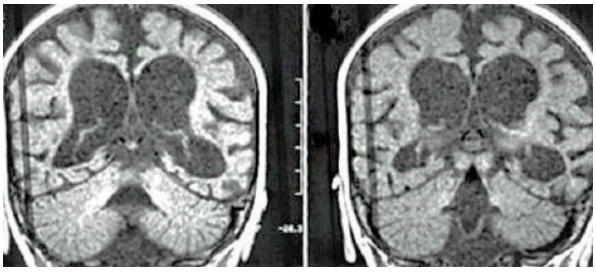


Рис. 2. Пациент № 1. МРТ-картина 5 лет после дебюта FIRES. Кортикальная и субкортикальная атрофия с супратенориальными зонами глиоза, вентрикуломегалия IV степени, атрофия полушарий мозжечка

Таблица 1

Сравнительный анализ клинико-инструментальных данных пациентов с FIRES

	Пациент 1	Пациент 2
Возраст начала заболевания, лет	9	13
Анамнез жизни	Без особенностей	
Развитие ЭС от начала лихорадки, день	5	4
Характеристика ЭС	статус тонико-клонических приступов с переходом в статус фокальных моторных приступов	
Менингеальные знаки	отрицательные	положительные
ОАК	Анемия легкой степени	Без патологии
Биохимический анализ крови	Без патологии	
Вирусологические, иммунологические исследования	Без патологии	
Анализ СМЖ	Без патологии	
МРТ 1 сутки	Норма	
МРТ 2 недели	Рис. 1	Норма
ЭЭГ (в отделении реанимации – эпилептический статус на фоне наркоза)	Первые недели - специфических изменений не выявлено, медленные формы дельта-диапазона. В дальнейшем интериктально: -замедление основной активности фоновой записи, продолженное замедление в правых височно-теменных отведениях, иктально: комплексы острая-медленная волна в правых лобно-височной областях с последующим феноменом вторичной билатеральной синхронизации (рис. 3)	Преобладает дельта-активность, интериктально: картина близка к модифицированному варианту гипсаритмии с наличием супрессивно-взрывного паттерна; иктально: продолженная, ритмичная (альфа - диапазона) активность с началом в задних отведениях, максимально в центрально-теменно-затылочных справа
Гормональная терапия	С 5-х суток дексаметазон 12 мг/сут, с 10-х пульс-терапия метилпреднизолоном 750мг №3	С 1-ых суток дексаметазон 12мг/сут, 2-3е сутки - 24мг/сут, с 4-х суток – метипреднизолон 1500 мг в сутки №6
Иммуноглобулин	С 10-х суток №3	С 4-х суток № 5
Средства, примененные в купировании статуса	тиопентал натрия, диазепам, мидазолам, пропофол; вальпроевая кислота, дифенин, леветирацетам, карбамазепин, топирамат	Тиопентал натрия, диазепам, мидазолам, вальпроевая кислота, карбамазепин, леветирацетам, клоназепам, топирамат
Продолжительность ЭС, сутки	115	36
Период улучшения	Через 3,5 мес. – снижение частоты приступов до 10 в сутки, фокальные моторные с переходом в билатеральные тонико-клонические. Через 5 мес. прекратились на фоне комбинированной противоэпилептической терапии	С 37-х суток стала открывать глаза, делать попытки выполнять инструкции. С 40х суток- в ясном сознании
Катамнез, лет	5	1
Период отсутствия приступов	Да. 24 дня	Нет
Формирование фармакорезистентной эпилепсии	Да. Фокальные моторные приступы частотой около 8-10 раз в сутки, с переходом в серийные или статус билатеральных тонико-клонических приступов 1 раз в месяц и на фоне интеркуррентных заболеваний	Да. Фокальные моторные тонические, миоклонические, 1 раз в 2-3 недели
Неврологический статус на данный момент	Вегетативное состояние, спастический тетрапарез, частичная атрофия дисков зрительных нервов	Умеренный когнитивный дефицит, легкие координаторные нарушения
АЭП на данный момент	Леветирацетам+ перампанел - урежение серийных приступов или статусов до 1 раза в 3 месяца	леветирацетам+ топирамат
МРТ в катамнезе	5 лет - кортикальная и субкортикальная атрофия с супратенориальными зонами глиоза, вентрикуломегалия IV степени, атрофия полушарий мозжечка (Рис. 2)	4 месяца - норма
ЭЭГ в катамнезе	Рис. 4	Рис. 5

У всех пациентов в качестве лечения в остром периоде применялась барбитуровая кома. Также у всех применялись различные схемы АЭП как в фазу суперрефрактерного статуса, так и в хроническую фазу FIRES. Однако выделить наиболее эффективные при данном синдроме антиэпилептические препараты сложно из-за недостаточного количества данных и разнообразия схем. Описан клинический случай [5], при котором ремиссия была достигнута после применения дуотерапии бензонала и топирамата, однако в данном случае также была проведена терапия кортикостероидами и иммуноглобулином. Применялись в лечении этих пациентов и вальпроевая кислота, леветирацетам, бензодиазепины, ламотриджин, карбамазепин, перампанел и другие. Существуют данные об эффективности ритуксимаба [8] в одном случае,

однако препарат был отменен в связи с побочным эффектом (лимфопения). В последние годы отмечается положительный ответ на кетогенную диету [8, 11, 13, 14]. Kenney-Jung и соавт. связали FIRES с нейровоспалением благодаря успеху лечения препаратом анакинра (антагонист рецептора IL-1ß), который используется для лечения ауто-воспалительных заболеваний в детском возрасте [10]. По совокупности наших случаев и сведений литературы, противогерпетическая и антибактериальная терапия не влияла на течение лихорадки и эпилептического статуса. У наших пациентов отмечалась чувствительность приступов к тиопенталу и возобновление при попытке снизить дозировку, что совпадает со случаями FIRES, описанными в литературе [3, 15]. Кроме того, наш сравнительный анализ, показал, что исход эпилептического статуса зависит от стероидной терапии [1, 3, 4, 6, 7, 12, 14, 15]. В первом случае пульс-терапия стероидами, а также терапия иммуноглобулином начата на 1 неделю позднее и проводилась менее продолжительным курсом, чем во втором (табл. 1). Существуют работы, продемонстрировавшие положительный эффект стероидов [1, 3, 7], как мощных противовоспалительных и иммуносупрессивных средств. Также рядом авторов представлены доказательства положительного эффекта на лечение статуса при FIRES иммуноглобулинами [3, 7, 8, 11].

Заключение. Таким образом, представленные клинические наблюдения и литературные данные демонстрируют необходимость дальнейшего изучения методов купирования эпилептического статуса при FIRES, оценки эффективности кетогенной диеты и иммунотерапии (стероиды, иммуноглобулины. Также требуется определение эффективности различных групп антиэпилептических препаратов при FIRES как в острую, так и в хроническую фазу. Особенно важным это является с той позиции, что FIRES развивается у прежде здоровых детей, в короткие сроки приводя к серьезной инвалидизации.

Рис. 3. Пациент 1. ЭЭГ 1 месяц от дебюта FIRES. Иктально: комплексы острая-медленная волна в правых лобно-височной областях с последующим диффузным распространением

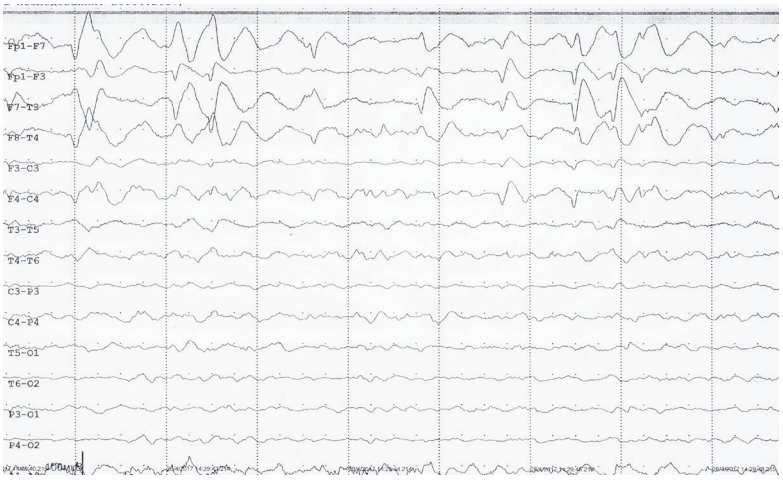


Рис. 4. Пациент № 1. ЭЭГ 5 лет после дебюта FIRES. Продолженная региональная эпилептиформная активность в виде комплексов острая – медленная волна с локализацией в левой лобно-височно-полюсной области (доминирующая), правой лобно-центральной

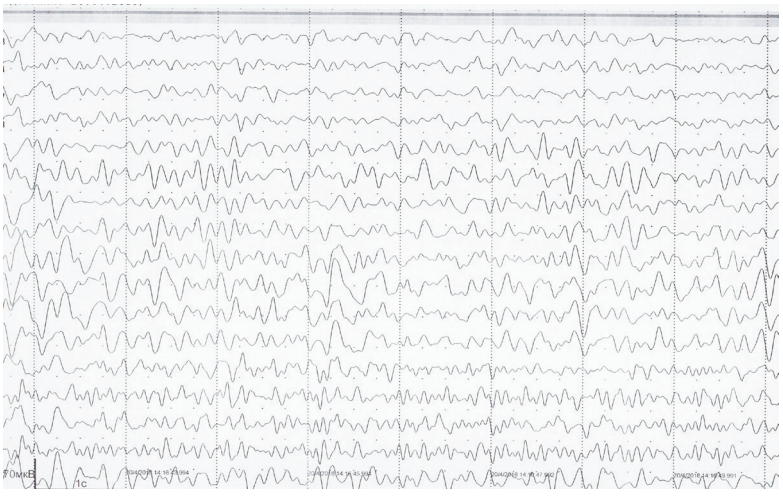


Рис. 5. Пациент № 2. ЭЭГ через 4 мес. после прекращения ЭС. Замедление основной активности до 6-7 Гц. Интериктально патологических, специфических форм активности не выявлено

ЛИТЕРАТУРА

1. Глебовская О. И., Березин В. Н., Понятшин А. Е. Особенности течения эпилептического статуса при FIRES-синдроме (клиническое наблюдение) // Нейрохирургия и неврология детского возраста. 2012. № 1 (31). С. 30-35.
2. Куликова С. Л., Лихачев С. А., Белая С. А., Свинковская Т. В., Кашина А. Р. Эпилептическая энцефалопатия, индуцированная лихорадкой, у детей школьного возраста (FIRES): обзор литературы и собственные наблюдения // Русский журнал детской неврологии. 2016. № 4 (11). С. 45-53.
3. Левитина Е. В., Колчанова М. И., Рахманина О. А. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста. Редкий случай из практики // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2013. № 6. С. 80-85.
4. Мусабекова Т. О., Хамзина А. И. Эпилептический синдром, связанный с фебрильной инфекцией. Сложности своевременной диагностики и лечения // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2015. № 1 (38). С. 38-42.
5. Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Холин А. А. Разрушительная эпилептическая энцефалопатия у детей школьного возраста // Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. Москва: АртСервис Лтд, 2011. 680 с. С. 243-251.
6. Шалькевич Л. В., Львова О. А., Кудлач А. И., Комир В. В. Особенности и характер течения у детей синдрома эпилепсии, индуцированного фебрильной инфекцией (FIRES) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014. № 4. С. 65-71.
7. Шаталин А. В., Котов А. С., Борисова М. Н., Пантелеева М. В., Матюк Ю. В., Романова М. В., Курышева И. Ю., Ражева И. В. Фебрильный эпилептический статус у ребенка: FIRES-синдром. Описание клинического случая // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2016. № 1 (10). С. 53-56.
8. Alparslan C., Kamit-Can F., Anıl A. B., Olgaç-Dündar N., Çavuşoğlu D., Göç Z. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES) treated with immunomodulation in an 8-year-old boy and review of the literature // The Turkish Journal of Pediatrics. 2017. Vol. 59 (4). P. 463-466.
9. Caraballo R. H., Reyes G., Avaria M. F. et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients // Seizure. 2013. Vol. 22. P. 553-559.
10. Gaspard N., Hirsch L. J., Sculier C., Loddenkemper T., van Baalen A., Emmery M., Specchio N., Farias-Moeller R., Wong N., Nabbout R. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection–related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives // Epilepsia. 2018. Vol. 5 (4). P. 745-752.
11. Kenney-Jung D. L., Kahoud R. J., Vezzani A. et al. Super-refractory status epilepticus and febrile infection-related epilepsy syndrome treated with anakinra // Ann Neurology. 2016. Vol. 80. P. 939-945.
12. Kramer U., Chi C. S., Lin K.L Febrile infection-related epilepsy (FIRES): Pathogenesis, treatment and outcome: a multicenter study on 77 children // Epilepsy. 2011. Vol. 52. P. 1956-1965.
13. Mikaeloff Y., Jambaqué I., Hertz-Pannier L., Zamfirescu A., Adamsbaum C., Plouin P., Dulac O., Chiron C. Devastating epileptic encephalopathy in school-aged children (DESC): a pseudo encephalitis // Epilepsy Res. 2006. Vol. 69 (1). P. 67-79.
14. Nabbout R., Mazzuca M., Hubert P. et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES) // Epilepsia. 2010. Vol. 51. P. 2033-2037.
15. Singh R. K., Joshi S. M., Potter D. M. et al. Cognitive outcomes in febrile infection-related epilepsy syndrome treated with the ketogenic diet // Pediatrics. 2014. Vol. 134. P. 1431-1435.
16. Van Baalen A., Stephani U., Kluger G., Hausler M., Dulac O. FIRES: Febrile infection responsive epileptic (FIRE) encephalopathies of school age // Brain&Development. 2009. Vol.31. P. 91.

Контактная информация

Рахманина Ольга Александровна,
e-mail: olga-rakh@yandex.ru.

Сведения об авторах

Рахманина Ольга Александровна, к. м. н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Левитина Елена Владиславовна, д. м. н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Лебедев Илья Аркадьевич, д. м. н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кельн Ольга Леонидовна, врач-невролог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Алекберов Ровшан Ибиш оглы, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Козлов Максим Владиславович, студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Соколова В. В., Шнейдер В. Э., Тимофеева О. Ю.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Цель. *Выявить риск возникновения инфекционных осложнений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после операции на открытом сердце.*

Материалы и методы. *Проведено ретроспективное исследование 104 пациентов, получивших лечение в кардиохирургическом отделении ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», из которых 54 пациента с послеоперационными инфекционными осложнениями, связанными со стернотомическим доступом, и 50 пациентов без осложнений, доступом к сердцу у которых тоже являлась стернотомия.*

Результаты. *Послеоперационный период осложнился остеомиелитом грудины в 30% случаев (n = 16), медиастинит в послеоперационном периоде развился у 17 пациентов (31,5%). Нестабильность грудины, формирование лигатурных свищей наблюдалось у 38% пациентов основной группы, при этом сочетание нестабильности грудины с инфекционным осложнением составляет 24%.*

В основной группе ХОБЛ отмечается в 39% случаев (n = 21), в то время как в контрольной группе – лишь в 12% (n = 6), p = 0,004. У 6 пациентов (28,6%) в основной группе хроническая обструктивная болезнь лёгких выявлена впервые.

Степень дыхательной недостаточности в основной группе первой степени тяжести (ДН1) – 8 пациентов (38%), ДН2-12 (57%) и 1 пациент с дыхательной недостаточностью 3 степени тяжести (p = 0,016, X^2 = 10,91). В контрольной группе ДН1 у 6 пациентов (12%), ДН2 –у 2 (4%).

Заключение. *Выявлено, что в группе с инфекционными послеоперационными осложнениями, статистически значимое количество пациентов с ХОБЛ и степень тяжести этой патологии так же статистичеки значимо выше.*

Ключевые слова: *хроническая обструктивная болезнь легких, стернотомия, медиастинит, хирургическое лечение.*

Введение. В последние десятилетия, в связи с развитием клинической фармакологии и кардиохирургии, наблюдаются успехи в хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС). Распространение оперативных методов лечения ИБС, таких как аорто-коронарное шунтирование (АКШ), чрезсосудистая баллонная ангиопластика, привело к повышению отдаленной эффективности лечения и улучшению качества жизни больных с ИБС. Тем не менее, ИБС в течение многих лет является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь также одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, представляет значимую медицинскую и социальную проблему. По прогнозу всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ХОБЛ к 2020 г. будет занимать 5-е место по заболеваемости и 3-е место в структуре смертности среди болезней, уступая только ИБС и цереброваскулярным заболеваниям [1]. Наиболее изученными факторами риска развития инфекционных осложнений после кардиохирургических операций являются сахарный диабет и хронические заболевания почек. Даже в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда подняты вопросы по пациентам с сахарным диабетом, а сведений по пациентам с обструктивными заболеваниями легких нет [5].

Наличие в анамнезе обструктивных заболеваний легких влияет на продолжительность пребывания пациента в стационаре, повышает стоимость лечения и смертность после кардиохирургических операций. Данные литературы свидетельствуют о высокой частоте сочетаний ИБС и ХОБЛ: от 47% среди больных хроническими заболеваниями легких до 62% среди больных ИБС, а летальность при их сочетании составляет более 50% [1, 3, 12]. Ряд исследователей связывают наличие у пациента в послеоперационном периоде любых респираторных осложнений или признаков заболеваний легких (кашель, наличие хрипов, ослабление дыхания, изменение легочного рисунка на рентгенограмме) со сроками госпитализации в сторону увеличения и смертностью в послеоперационном периоде [12].

Единой систематизации послеоперационных бронхо-легочных осложнений не существует, поэтому, учитывая различия в данных разных исследователей, в 2007 году А. В. Дергачев с соавторами предложили относить к послеоперационным бронхо-легочным осложнениям следующие патологические состояния: пневмонию, плеврит, трахеит, требующие антибактериальной терапии, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), ателектаз, плевральные эффузии, диафрагмальную дисфункцию, легочную эмболию,

Sokolova V. V., Schneider V. E., Timofeeva O. Yu.

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF INFECTIOUS POSTOPERATIVE COMPLICATIONS IN CARDIOSURGICAL PATIENTS

Aim. *Identify the risk of infectious complications in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) after open heart surgery.*

Materials and methods. *A retrospective study of 104 patients who received treatment in the cardiac surgery department of «OKB № 1» was conducted, of which 54 were patients with postoperative infectious complications associated with sternotomy access, and 50 patients without complications, whose sternotomy was also access to the heart.*

Results. *The postoperative period was complicated by sternal osteomyelitis in 30% of cases (n = 16), mediastinitis in the postoperative period developed in 17 patients (31.5%). Sternum instability, formation of ligature fistulas was observed in 38% of patients of the main group, while the combination of sternal instability with an infectious complication is 24%.*

In the main group, COPD was observed in 39% of cases (n = 21), while in the control group it was only 12% (n = 6), p = 0.004. In 6 patients (28.6%) in the main group, chronic obstructive pulmonary disease was detected for the first time.

The degree of respiratory failure in the main group of the first degree of severity (degree of respiratory failure I) – 8 patients (38%), degree of respiratory failure II – 12 (57%) and 1 patient with respiratory failure of III degrees of severity (p = 0.016, X^2 = 10.91). In the control group degree of respiratory failure I in 6 patients (12%), DN2-2 (4%).

Conclusion. It was revealed that in the group with infectious postoperative complications, the statistically significant number of patients with COPD and the severity of this pathology are also statistically significantly higher.

Keywords: *chronic obstructive pulmonary disease, sternotomy, mediastinitis, surgical treatment.*

пневмоторакс и сегментарный коллапс легкого, отек легких и в том числе медиастинит и инфекцию грудины. Появление медиастинита и стернальной инфекции в этом списке может быть объяснено тем, что по мере прогрессирования хронического обструктивного заболевания нарастает легочная гипертензия, вызывающая перегрузку и гипертрофию правого желудочка с последующей его декомпенсацией. Это в свою очередь ведет к застойным явлениям в малом круге кровообращения, появлению кашля в раннем послеоперационном периоде, что увеличивает риск развития нестабильности грудины, а впоследствии медиастинита и остеомиелита [2].

По данным биомеханического исследования R. Casha и соавторами, было доказано, что кашель является основным фактором риска развития нестабильности грудины, так как шов из стальной проволоки, который чаще всего используется для остеосинтеза грудины после стернотомического доступа к сердцу, начинает раскручиваться при силе в 20-22 кг, а сильный кашель у пациентов с ХОБЛ оказывает на грудину силу в 150 кг. Поэтому исследователями было рекомендовано накладывать не менее 8 швов на грудину [4, 10].

Сочетание ИБС с патологией бронхо-легочной системы, а также исходное состояние респираторной системы, по мнению зарубежных и российских ученых, является важным прогностическим фактором, определяющим ближайший и отдаленный послеоперационный прогноз. Оценить риск кардиохирургического вмешательства при наличии у пациента хронического заболевания легких, в настоящее время можно только с помощью шкалы EuroSCORE II [1]. Однако ее ограничением является тот факт, что она включает в расчет рисков только тех пациентов, которые длительное время перед операцией получали бронходилатирующие препараты и глюкокортикостероиды на фоне хронического заболевания легких. При этом данная шкала не учитывает сам факт наличия ХОБЛ, а также исходное функциональное состояние легочной системы. Учитывая, что существует достаточно большой процент пациентов без верификации существующих хронических заболеваний, приведенное ограничение шкал может определять недооценку исходной предоперационной тяжести пациента.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют рекомендации, направленные на оценку риска послеоперационных осложнений, предоперационную подготовку и реабилитацию пациентов после кардиохирургической операции с учетом оценки исходного состояния легочной системы.

Цель исследования. Оценить влияние ХОБЛ на развитие осложнений после кардиохирургических операций со стернотомическим доступом.

Материалы и методы: исследование проведено на базе кардиохирургического отделения ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». В ходе работы проведен ретроспективный анализ 104 историй болезни пациентов, которым проведена операция на сердце по поводу ИБС за период с января 2013 года по сентябрь 2019 года. Во всех случаях оперативным доступом к сердцу была срединная стернотомия.

В ходе работы были сформированы две группы исследуемых: основная и контрольная. Для создания первой группы были отобраны все истории болезни пациентов (n = 54), у которых развились инфекционные

осложнения, связанные с выполнением срединной стернотомии (медиастинит, лигатурные свищи, остеомиелит грудины). Вторая группа была сформирована рандомным способом из пациентов, получивших такое же оперативное лечение, но без послеоперационных инфекционных осложнений (n = 50). Для анализа использованы следующие факторы: пол и возраст пациентов, сопутствующая патология, наличие ХОБЛ, степень дыхательной недостаточности, применение пациентами бронходилатирующих препаратов и глюкокортикостероидов до операции, инфекционные осложнения в послеоперационном периоде, количество койко-дней, проведенных пациентами в стационаре. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. Средний возраст пациентов первой группы составил 58,8 ± 8,2 лет, а второй – 61,5 ± 8,3 лет. В обеих группах наблюдается преобладание лиц мужского пола. В основной группе мужчины составляют 81,5%, в контрольной – 86,3%. Частота встречаемости ХОБЛ в исследуемых группах значительно отличается ($p = 0,004$, $X^2 = 8,4$). Так, в основной группе данная патология отмечается в 39% случаев (n = 21), в то время как в контрольной группе – лишь в 12% (n = 6). У 6 пациентов (28,6%) в основной группе хроническая обструктивная болезнь лёгких выявлена впервые.

В группе с послеоперационными инфекционными осложнениями пациенты были с более тяжелой степенью дыхательной недостаточности ($p = 0,016$, $X^2 = 10,91$). Степень дыхательной недостаточности распределилась следующим образом: в основной группе дыхательная недостаточность первой степени тяжести (ДН1) – 8 пациентов (38%), ДН2 – 12 (57%) и 1 пациент с дыхательной недостаточностью 3 степени тяжести. В контрольной группе ДН1 – у 4 пациентов (8%), ДН2 – у 2 (4%). Также, среди пациентов основной группы, имеющих в анамнезе хроническую обструктивную болезнь легких 16 человек из 21 (76%) курят длительное время, что ещё больше усиливает риск послеоперационных осложнений. Послеоперационный период осложнился остеомиелитом грудины почти в 30% случаев (n = 16), что привело к последующим нескольким остеонекроэктомиям грудины. Медиастинит в послеоперационном периоде развился у 17 пациентов (31,5%). Нестабильность грудины, формирование лигатурных свищей наблюдалось у 38% пациентов основной группы, при этом сочетание нестабильности грудины с инфекционным осложнением составляет 24%.

Следует отметить, что 10 пациентов (18,5%) с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде имеют сочетанную патологию ХОБЛ и сахарный диабет 2 типа [8].

Обсуждение. Несмотря на все успехи кардиохирургии, оперативное вмешательство на сердце всегда несет в себе высокий риск осложнений [6, 7]. По нашим данным, инфекционные осложнения после оперативного вмешательства, достоверно чаще встречались у пациентов с ХОБЛ, причем на частоту осложнений влияет продолжительность заболевания, стаж курения, своевременная диагностика заболевания. Сильный и частый кашель у пациентов с ХОБЛ приводит к снижению регенераторных способностей тканей, замедлению заживления послеоперационной раны и формирования рубцов, что обусловлено гипоксией из-за бронхо-обструктивного синдрома. В нашем исследовании частота развития инфекционных осложнений у больных ХОБЛ составила 39% случаев, а у 28,6% впервые выявлена ХОБЛ. 76% пациентов курят длительное время. Полученные данные согласуются с данными американских ученых (A. S. Adabag et al., 2010), в исследовании которых приняли участие 1169 пациентов, подвергшихся коронарному шунтированию. Исследование, проведенное в одном из медицинских центров Миннеаполиса (США), показало, что 483 пациента (41,3%) имели в анамнезе ХОБЛ. А дополнительное исследование функции внешнего дыхания перед кардиохирургическим вмешательством позволило впервые выявить ХОБЛ у 186 (15,9%) пациентов [9].

Существует все больше доказательств того, что пациенты с ХОБЛ, перенесшие КШ, подвергаются повышенному риску послеоперационных респираторных осложнений: усугубления дыхательной недостаточности, пролонгирования ИВЛ, инфекции послеоперационной раны и др. В исследовании H. Manganas (2007) продемонстрировано, что длительность пребывания пациентов с ХОБЛ после коронарного шунтирования в стационаре связана с более высокой частотой послеоперационных инфекционных осложнений грудной клетки. В своей работе А. С. Клинкова с соавторами показали, что у пациентов с сочетанной патологией (ХОБЛ и ИБС) в послеоперационном периоде статистически выше частота развития дыхательной недостаточности и длительность искусственной вентиляции легких [11].

Таким образом, компенсация ХОБЛ, поддержание уровня спирограммы на нормальных цифрах на всех этапах лечения пациента значительно снижает риск развития осложнений, уменьшает пребывание в стационаре и затраты на лечение, улучшает прогноз для этой категории больных.

Заключение. В результате исследования выявлено, что в группе с осложненным течением послеоперационного периода статистически значимое количество пациентов с ХОБЛ. Степень тяжести дыхательной недостаточности у пациентов перед оперативным вмешательством, так же статистически значимо выше в группе с инфекционными послеоперационными осложнениями (остеомиелит грудины, лигатурные свищи, медиастинит).

В настоящее время – время доказательной медицины, любые используемые алгоритмы ведения пациентов, в том числе на этапе подготовки к оперативному вмешательству, должны основываться на данных рандомизированных исследований. К сожалению, доказательная база по данной проблеме

крайне ограничена. Существующие подходы основаны на небольших по объему наблюдения когортных исследованиях. Вместе с тем потребность в разработке эффективного и безопасного мультидисциплинарного подхода к предоперационной оценке риска и реабилитации пациентов после проведения коронарного шунтирования, в том числе и с позиции профилактики бронхолегочных осложнений, является крайне актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баздырев Е. Д., Поликутина А. М., Каличенко Н. А., Слепынина Ю. С., Барбараш О. Л. Кардиореспираторные послеоперационные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца после планового коронарного шунтирования: связь с функцией лёгких // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2017. № 21 (2). С. 85-97.
2. Дергачев А. В., Лаптева И. М., Спринджук М. В. Бронхолегочные осложнения после операции на сердце // Российский кардиологический журнал. 2007. № 5 (67). С. 92-96.
3. Клинкова А. С., Каменская О. В., Караськов А. М. Влияние хронической обструктивной болезни легких на послеоперационное течение у больных ишемической болезни сердца // Российский кардиологический журнал. 2016. № 20 (4). С. 64-69.
4. Леонтьева К. А., Щукин М. Р., Соколова В. В. Методы остеосинтеза грудины различными материалами после операций на сердце и магистральных сосудах // Университетская медицина Урала. 2018. Т. 4, № 4 (15). С. 21-25.
5. Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Приложение № 3.
6. Соколова В. В., Медведев С. Д., Трачук К. В. Взаимосвязь сопутствующей патологии и развития осложнений после операций со стернотомическим доступом // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского.2018. № 1. С. 461-462.
7. Соколова В. В., Медведев С. Д., Трачук К. В. Факторы риска развития осложнений кардиохирургических операций со стернотомическим доступом // Альманах Института хирургии им. А. В. Вишневского. 2017. № 1. С. 1127.
8. Шнейдер В. Э., Соколова В. В., Медведев С. Д., Комарова Л. Н. Влияние гипергликемии на развитие инфекционных послеоперационных осложнений у кардиохирургических пациентов // Медицинская наука и образование Урала. 2018. № 3. С. 46-49.
9. Adabag A. S., Wassif H. S., Rice K., Mithani S. Preoperative pulmonary function and mortality after cardiac surgery // Am. Heart J. 2010. Vol. 159, No 4. P. 691-697.
10. Casha A. R., Yangb L., Kaya P. H., Salehb M., Cooper G. J. A biomechanical study of median sternotomy closure techniques // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. 1999. № 15. P. 365-369.
11. Manganas H., Lacasse Y., Bourgeois S., Perron J., Dagenais F., Maltais F. Postoperative outcome after coronary artery bypass grafting in chronic obstructive pulmonary disease // Can Respir J. 2007. № 14 (1). P. 19-24.
12. Rabinovich R. A., MacNee W. Chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities // Br J Hosp Med (Lond). 2011. № 72 (3). P. 137-145.

Контактная информация

Соколова Вера Валерьевна, тел.: +7 (3452) 29-43-50, e-mail: svv-doc@mail.ru.

Сведения об авторах

Соколова Вера Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шнейдер Владимир Эдуардович, д. м. н., заведующий кафедрой хирургических болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Тимофеева Ольга Юрьевна, студентка 6 курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Солтанов Р. С.
Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан
Детская больница города Сумгаит, Азербайджан

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА У ДЕТЕЙ

Цель. *Оценка эффективности и отдаленных результатов эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей.*

Материалы и методы. *Под наблюдением находилось 137 пациентов с ПМР в возрасте от 20 дней до 15 лет. Диагноз ПМР ставился на основании стандартной микционной цистографии. Наряду с этим использовались ультразвуковое исследование, допплерография, экскреторная урография, уродинамические методы и др. У 107 пациентов была проведена эндоскопическая коррекция путем введения уроимпланта в одной проекции по методу STING (Subуretral Transuretral Incection). Эндоскопическая коррекция путем введения уроимланта в двух проекциях по методу Аскарова-Айнакуловой была выполнена у 30 пациентов.*

Результаты и обсуждение. *После эндоскопической коррекции по методу STING у 91,6% пациентов в отдаленном периоде, после однократного использования уроимпланта, было достигнуто полное выздоровление. Наряду с этим отмечался рецидив у 7 (6,1%) пациентов с III степенью рефлюкса и у 2 пациентов (1,7%) с IV-V степенями рефлюкса (всего 9 (8,4%) пациентов). Этим пациентам потребовалось повторное введение уроимпланта. При изучении отдаленных результатов эндоскопической коррекции по методу Аскарова-Айнакуловой ни у одного из пациентов рецидива выявлено не было.*

Заключение. *Устранение ПМР независимо от возраста ребенка и степени рефлюкса целесообразно начинать с эндоскопической коррекции, поскольку это позволяет быстро устранить рефлюкс. В тех случаях, когда после повторной эндоскопической коррекции, наблюдается рецидив рефлюкса, на наш взгляд, целесообразно провести эндоскопическую коррекцию в двух проекциях, либо выполнить оперативное вмешательство.*

Ключевые слова: *пузырно-мочеточниковый рефлюкс, эндоскопическая коррекция, рецидив, отдаленные результаты, эффективность лечения.*

Актуальность. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР) у детей всегда представляло собой сложную и трудоемкую задачу. ПМР является наиболее распространенным фактором риска развития рецидивирующего воспалительного процесса в мочевой системе и регистрируется более чем у 40% детей с клиническими проявлениями острого пиелонефрита [9, 10]. Помимо этого, наличие склеротических изменений в паренхиме почки имеет место у 60-70% больных с ПМР, причем наибольший риск формирования нефросклероза (рефлюкс-нефропатии) может наблюдаться уже на первом году жизни и составлять более 40% [5, 6]. Безусловно, наиболее приоритетной из задач, которые стояли перед урологами несколько десятилетий, являлась быстрая и достаточно надежная ликвидация рефлюкса, достигаемая наименее инвазивными методами. Как результат весьма интенсивных поисков в этом направлении, решение этой задачи стало реализовываться с помощью эндоскопических методов коррекции недостаточности уретровезикальных соустьев при ПМР. Выросший удельный вес эндоскопической коррекции ПМР, по данным различных авторов, достиг 86,7% [2, 4, 8, 12]. Результаты данного метода зависят от правильной выборки пациентов для эндоскопической коррекции, техники проведения коррекции и используемого импланта [7, 13, 14].

Цель исследования. Оценка эффективности и отдаленных результатов эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 137 пациентов с ПМР в возрасте от 20 дней до 15 лет. Диагноз ПМР ставился на основании стандартной микционной цистографии. Наряду с этим использовались ультразвуковое исследование, допплерография, экскреторная урография, уродинамические методы и др. У 107 пациентов была проведена эндоскопическая коррекция путем введения уроимпланта в одной проекции (приблизительно в проекции циферблата на 6 часов) по методу STING (Subуretral Transuretral Incection).

Эндоскопическая коррекция путем введения уроимланта в двух проекциях (сперва приблизительно в проекции 12-ти, а потом в проекции 6-ти часов) по методу Аскарова-Айнакуловой была выполнена у 30 пациентов.

Имплантация проводилась под общим обезболиванием. Использовались детские катеризационные волоконно-оптические цистоскопы с внешним стабилизированным галогеновым либо ксеноновым источником освещения. Имплантации осуществлялись с помощью видеомониторного контроля эндоскопической картины. Введение уроимпланта осуществля-

Soltanov R. S.

ENDOSCOPIC CORRECTION OF VESICOURETERIC REFLUX IN CHILDREN

Aim. *Assessment of the effectiveness and long-term results of endoscopic correction of vesicoureteral reflux (VUR) in children.*

Materials and methods. *137 patients with VUR the age of 20 days to 15 years were under observation. The diagnosis of VUR was made on the basis of standard mictiocystography. Along with this, ultrasound, dopplerography, excretory urography, urodynamic methods, etc. were used. In 107 patients, endoscopic correction was performed by introducing an uroimplant in one projection using the STING technique (Suburetral Transuretral Incection). Endoscopic correction by introducing uroimlant in two projections according by Askarov-Ainakulova's method was performed in 30 patients.*

Results. *After endoscopic correction using to the STING method, in 91.6% of patients in the long-term period, after a single use of the uroimplant, a complete recovery was achieved. Along with this, reccurence was observed in 7 (6.1%) patients with III degree of reflux and in 2 patients (1.7%) with IV-V degrees of reflux (only 9 (8.4%) patients). These patients required re-introduction uroimplant. When studying the long-term results of endoscopic correction by Askarov-Ainakulova's method, no reccurence was detected in any of the patients.*

Conclusion. *Regardless of the age of the child and the degree of reflux, the elimination of VUR is advisable to start with endoscopic correction, since this allows you to quickly eliminate reflux. In those cases when, after repeated endoscopic correction, a recurrence of reflux is observed, in our opinion, it is advisable to carry out endoscopic correction in two projections, or to perform surgery.*

Keywords: *vesicoureteral reflux, endoscopic correction, recurrence, long-term results.*

лось с помощью специальных гибких полимерных игл длиной от 35 до 40 см со стальным наконечником, имеющих ограничительный циркулярный «поясок» на конце, позволяющий избежать перфорации стенки мочевого пузыря при введении иглы под слизистую оболочку. В качестве уроимпланта использовали полиакриламидный водосодержащий биополимерный гель с ионами серебра «Аргиформ» торговая марка DAM+TM фирмы НЦ-«Биоформ» (Россия) и «Dexel» (Турция). Уроимпланты по своим характеристикам обладают постоянным действием, не рассасываются, не отторгаются тканями и, что очень важно, не подвержены миграциям в тканях организма. Объем имплантируемового гелевого болюса варьировал от 0,5 до 2,5 мл в зависимости от степени рефлюкса, формы устья, возраста больного и получения визуального подтверждения смыкание просвета рефлюксирующего устья. Время, затраченное на осуществление односторонней имплантации как правило, не превышало 20-25 мин., двустороней – 30-50 мин. Эндоскопическая коррекция в 85% случаев выполнялась амбулаторно в условиях стационара.

Результаты и обсуждение. Результаты эндоскопической коррекции ПМР прослежены у всех пациентов в сроки от 6 месяцев до 5 лет.

Методы эндоскопической коррекции, возраст детей и количество ПМР представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что как при односторонних, так и при двухсторонних рефлюксах почти одинаково проводилась эндоскопическая коррекция (52,3% и 56,7% соответственно), причем 85,8% случаев пациенты были до 3-х летного возраста (45,8% и 40,0% соответственно).

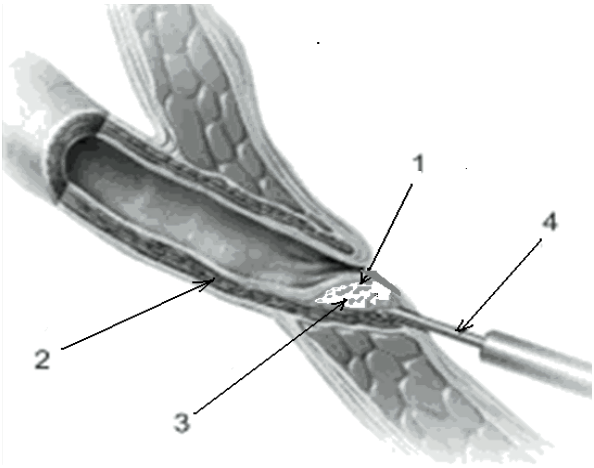


Рис. 1. Методика STING. 1 – устье мочеточника, 2 – мочеточник, 3 – уроимплант ДАМ+, 4 – игла

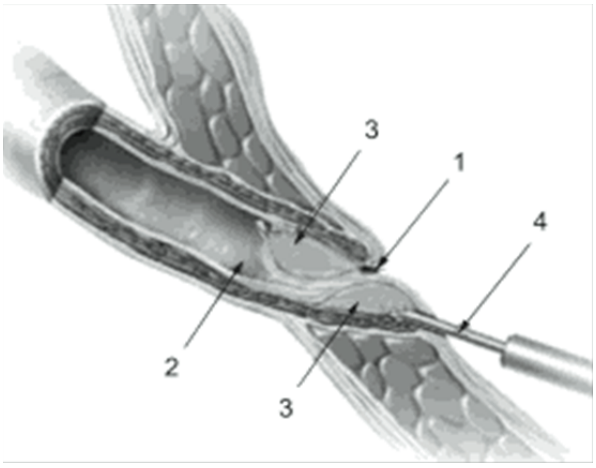


Рис. 2. Эндоскопическая коррекция ПМР по методике Аскарова-Айнакуловой. 1 – устье мочеточника, 2 – интрамуральный отдел мочеточника, 3 – уроимплант Dexel, 4 – игла

Таблица 1

Результаты эндоскопической коррекции ПМР в зависимости от возраста детей

Методы эндоскопической коррекции	Возраст детей (в годах)				Количество мочеточников
	0-3	4-7	8-11	12-15	
В одной проекции по методу STING (n = 107)	49 (45,8%)	42 (39,3%)	10 (9,3%)	6 (5,6%)	56 односторонний + 51 двухсторонний
В двух проекциях по методу Аскарова-Айнакуловой (n = 30)	12 (40,0%)	10 (33,3%)	6 (20,0%)	2 (6,7%)	17 односторонний + 13 двухсторонний

Таблица 2

Результаты эндоскопической коррекции ПМР в зависимости от степени патологии

Методы эндоскопической коррекции	n	Степени ПМР				Кол-во мочеточников	Результаты	
		I	II	III	IV-V		рецидив	выздоровление
Метод STING	107	3 (2,8)	60 (56,1%)	42 (39,3%)	2 (1,9%)	158	9 (8,4%)	98 (91,6%)
Метод Аскарова-Айнакуловой	30	-	14 (46,7%)	15 (50%)	1 (3,3%)	43	0	30 (100%)
Всего	137	3 (2,8%)	74 (54%)	57 (41,6%)	3 (5,2%)	201	9 (6,6%)	128 (93.4%)

Результаты эндоскопической коррекции ПМР в зависимости от применяемой методики представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что метод STING был применен при всех степенях ПМР. Метод Аскарова-Айнакуловой в основном при II-III степени ПМР.

После эндоскопической коррекции по методу STING у 91,6% пациентов в отдаленном периоде, после однократного использования уроимпланта, было достигнуто полное выздоровление. Наряду с этим отмечался рецидив у 7 (6,1%) пациентов с III степенью рефлюкса и у 2 пациентов (1,7%) с IV-V степенями рефлюкса (всего 9 (8,4%) пациентов). Этим пациентам потребовалось повторное введение уроимпланта. После повторной эндоскопической коррекции у 5 из 7 пациентов с III степенью рефлюкс был устранен, а у 2 пациентов рефлюкс снизился до II степени. При повторной имплантации уроимпланта у пациентов с IV-V степенью рефлюкса, у одного из них степень рефлюкса уменьшилась до II степени, а у другого остался неизменным. В этом случае было выполнено оперативное лечение (уретероцистонеостомия по Paqwin в модификации К. Абдуллаева). Учитывая, что у 9 (8,4%) пациентов после эндоскопической коррекции в одной проекции по методу STING отмечался рецидив ПМР, с 2014 года у 30 пациентов была проведена эндоскопическая коррекция в двух проекциях по методу Аскарова-Айнакуловой. Данный метод использовался в основном при ПМР II и III степени. При изучении отдаленных результатов ни у одного из пациентов рецидива выявлено не было. Ни в одном из случаев мы не наблюдали развития обструктивного постимплантанционного синдрома, серьезного обострения воспалительного процесса со стороны мочевых путей. Столь высокий процент положительных результатов эндоскопической коррекции по методу Аскарова-Айнакуловой объясняется тем, что после введения уроимпланта, сформированные болюсы в интрамуральном отделе мочеточника и у входа в устья мочеточника удлиняют и сужают пузырный отдел мочеточника пут формирования S-образный формы.

Согласно данным литературы и нашим наблюдениям у детей с ПМР в 70-75% случаев диагностируется дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу (гиперактивный мочевой пузырь), которая может усугублять течение заболевания и являться причиной развития гипертензии в верхних мочевых путях, ведущим к нарушению гемодинамики почек и прогрессированию рефлюкса [3, 11]. Учитывая это, с целью профилактики рецидивов пиелонефрита и рефлюкса, а также повышения качества отдаленных результатов эндоскопической коррекции, после имплантации уроимпланта, мы продолжали комплекс программного физиотерапевтического лечения и фармакотерапию по показаниям [1].

Заключение. Устранение ПМР независимо от возраста ребенка и степени рефлюкса целесообразно начинать с эндоскопической коррекции, поскольку это позволяет быстро устранить рефлюкс. Данная процедура малоинвазивна, краткосрочна по выполнению, не требует длительного пребывания пациента в стационаре, выгодна с экономической точки зрения, а самое главное – освобождает многочисленных пациентов детского возраста от тяжелого и сложного хирургического вмешательства. В тех случаях, когда после повторной эндоскопической коррекции, наблюдается рецидив рефлюкса, на наш взгляд, целесообразно провести эндоскопическую коррекцию в двух проекциях, либо выполнить оперативное вмешательство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев К. И., Кулиев Ч. Б., Солтанов Р. С. Лечение пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей физическими методами // Sağlamlıq (Здоровье). 2016. № 4. С. 102-117.
2. Аскаров М. С., Айнакулова А. Д. Клинический опыт эндоскопической коррекции пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Детская хирургия. 2014. № 2. С. 22-24.

3. Вишневский Е. Л. Диагностика и лечения нейрогенных дисфункции мочевого пузыря у детей // Большая медицинская библиотека. 2016 № 2. С. 1-12.
4. Гумеров А. А., Ахметшин Р. З., Коновалов С. А., Абдуллина А. В. и др. Лечение детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом // Медицинский вестник Башкортостана. 2011. Вып. № 2. Т. 6. С. 64-68.
5. Зоркин С. Н., Борисова С. А. Эндоскопическая коррекция пузырно-мочеточникового рефлюкса у детей // Лечащий врач. 2013. № 1. С. 62-68.
6. Коколина В. Ф., Румянцева А. Г. Практическое руководство по детским болезням // Нефрология детского возраста. Москва: Медпрактика, 2005. Т. VI. С. 234-252.
7. Сизонов В. В., Марков А. Г., Добросельский М. В., Марков Г. А. и др. Тридцать лет применения объемообразующих препаратов в лечении пузырно-мочеточникового рефлюкса (литературный обзор) // Вестник урологии. 2013. № 1. С. 61-68.
8. Chertin B., Colhoun E., Velayudham M. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: 11 to 17 years of followup // J. Urol. 2002. Vol. 167. N 3. P. 1443-1445.
9. Cooper C., Austin J. C. Vezicouretral reflux: who benefits form surgery? // Urol. Clin. North Am. 2004. Vol. 31. P. 535-541.
10. Garge S., Menon P., Nazasimha K., Bhattachariya A. et al. Vezicoureteral reflux: endoscopic therapy and impact on health related quality of life // Journal Indian Assoc. Pediatr. Surg. 2012. Vol. 18, N 1. P. 11-15.
11. Craig J. C., Irwig L. M., Knight J. F., Roy L. P. Does treatment of vesicoureteral reflux in childhood prevent end stage renal disease attributable of reflux nephropathy? // Pediatrics. 2000. Vol. 105. P. 1236-1241.
12. Lackgen G., Stenberg A. Endoscopic treatment of vezicoureteral reflux: Cuurent Status // Indian J. Urol. 2009. Vol. 25. P. 34-39.
13. Lee S., Jeong J., Chung J. Secondary surgery for vesicoureteral reflux after foiled endoscopic injetion: comparison to primary surgery // Investig. Clin. Urol. 2016. Vol. 57. P. 58-62.
14. Ormaechea M., Ruiz E. et al. New tissue bulking agent (polyacrylate polyalcohol) for treating vesicoureteral reflux: preliminary results in children // J. Urol. 2010. Vol. 183. N 2. P. 714-717.

Контактная информация
Солтанов Рафаэль Солтан оглы, тел.: +994-50-322-84-68, e-mail: s.rafael72@mail.ru.

Сведения об авторе
Солтанов Рафаэль Солтан оглы, диссертант кафедры детской хирургии Азербайджанского медицинского университета, г. Баку, Азербайджан; детский хирург в отделении хирургии Детской больницы города Сумгаит, Азербайджан.

Третьякова Е. П., Сучков Д. В., Шень Н. П.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень
Филиал Томского НИМЦ – Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень

ВЛИЯНИЕ СТАРТОВОЙ ЭНТЕРАЛЬНОЙ ДИЕТЫ НА СПОСОБНОСТЬ КИШЕЧНИКА К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ЭНЕРГОПОТРЕБНОСТИ У ДЕТЕЙ НАХОДЯЩИХСЯ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Цель исследования.*Сравнить эффективность двух методов возобновления энтерального питания у детей находящихся в критическом состоянии.*

Материалы и методы исследования. *Исследование проводилось методом подбора пар в двух педиатрических отделениях анестезиологии-реанимации. В основную группу включено 25 детей, которым в качестве стартовой диеты назначали энтеральную диету с элементным составом. Контрольную группу составили 25 детей, которым назначалась мономерная стартовая диета, состоящая из глюкозы и электролитного раствора.*

Результаты исследования. *Пациенты в основной группе обеспечивали большую часть энергопотребности за счет энтеральных калорий по сравнению с контрольной группой, как в начале, так и в конце исследования, $p < 0,001$. Достижение энтеральной автономии составило 9% в основной группе и 1% в контрольной, $p = 0,011$. Пациенты, получившие в качестве стартового продукта элементную диету, в последующем лучше усваивали стандартную диету. К окончанию исследования в основной группе дети усваивали 58 [49;73] ккал/кг/сутки, в то время как в контрольной группе 20 [12;54] ккал/кг/сутки, $p < 0,001$.*

Заключение. *Назначение продуктов с элементным составом в качестве стартовых диет позволяет положительно влиять на способность кишечника к обеспечению энергопотребности и лучшей адаптации к стандартным диетам в последующем.*

Ключевые слова: *энтеральное питание, гастроинтестинальная недостаточность, дети.*

Актуальность проблемы. Среди педиатрических пациентов интенсивной терапии одной из важных проблем была и остаётся проблема желудочно-кишечных расстройств [1, 3, 8]. Система пищеварения у детей страдает одной из первых при любом критическом состоянии. На сегодняшний день взаимосвязь между выраженностью гастроинтестинальных расстройств и выживаемостью научно доказана и не подлежит сомнению [5, 6]. Развитие дисфункции пищеварения влияет, не только на выживаемость, но и на продолжительность лечения в отделении интенсивной терапии что, несомненно, увеличивает его стоимость [4, 5, 7]. Включение желудочно-кишечного тракта в процесс пищеварения является сложной, растянутой во времени задачей, во время выполнения которой, часто приходится сталкиваться с развитием осложнений и неудач [2, 9, 10]. Одной из таких неудач является непереносимость продукта, используемого для проведения энтерального питания, которую часто связывают с качеством самого продукта, особенностями его хранения, приготовления и введения. Тем не менее, не стоит забывать, что в критическом состоянии повреждается кишечный эпителий, который в процессе введения трофического питания должен восстановиться и обеспечить пищеварительную функцию в последующем. Основываясь на патофизиологии повреждения кишечного эпителия при критическом состоянии, можно предположить, что наиболее подходящим продуктом для трофического питания в остром периоде является продукт с элементным составом. Полимерные диеты требуют ферментации, которая не всегда возможна при повреждении эпителия. Часто назначаемые мономерные диеты не содержат должного количества питательного субстрата для восстановления эпителия. В настоящее время диеты с элементным составом используются как препараты второй линии, при неэффективности полимерных формул, несмотря на их теоретическое преимущество.

Цель исследования. Сравнить эффективность двух методов возобновления энтерального питания у детей, находящихся в критическом состоянии.

Материалы и методы. Исследование проводилось методом подбора пар в двух педиатрических отделениях анестезиологии-реанимации. Средний возраст исследуемой популяции составил 5 [3; 12] месяцев. В основную группу включено 25 детей, которым в качестве стартовой диеты назначали энтеральную диету с элементным составом. Контрольную группу составили 25 детей, которым назначалась мономерная стартовая диета, состоящая из глюкозы и электролитного раствора. Группы были сопоставимы по возрасту, заболеванию, тяжести состояния и времени введения стартовой диеты. В процессе адаптации к энтеральному питанию пациенты обеих групп переводились на полимерные продукты энтерального питания идентичные по составу и основным характеристикам.

Tretyakova E. P., Suchkov D. V., Shen N. P.

INFLUENCE OF STARTING ENTERAL DIET ON THE CAPABILITY OF BOWELS FOR THE GUARANTEE OF ENERGY REQUIREMENTS IN THE CHILDREN OF CRITICAL ILLNESS

Aim. *To compare the two methods of enteral nutrition resumption in critically ill children.*
Materials and methods. *The study was conducted in two pediatric anesthesiology and intensive care units by the method of pair selection. The basic group included 25 children who were prescribed an enteral feeding with elemental composition as a starting nutrition. The control group consisted of 25 children supplied with a monomeric starting nutrition composed of electrolytes and glucose solution.*
Results. *Patients in the basic group provided most of the energy by enteral calories in comparison with the control group both at the beginning and at the end of the study, p < 0,001. Enteral autonomy achievement was in 9% of patients in the basic group and it was 1% in the control group, p = 0,011. Patients with an elementally enteral nutrition showed up better uptake of standard enteral feeding later. By the end of the study the basic group patients were able to uptake 58 [49;73] kcal/kg/day, while the energy uptake of the control group was 20 [12;54] kcal/kg/day, p < 0,001.*
Conclusion. *The prescription of products with elemental composition as a starting enteral nutrition positively influences on an intestinal ability to fulfill energy uptake and leads to the better adaptation to standard nutrition later.*
Keywords: *enteral nutrition, gastrointestinal failure, pediatrics.*

Исследование проводилось до 5-х суток от момента назначения стартовой диеты. В качестве основной контрольной точки изучалось количество калорий, получаемых пациентами путём энтерального питания к 5-м суткам исследования и достижение энтеральной автономии.

Результаты обсуждение. Объём стартовой диеты основной группы был практически в 2 раза больше и составил 2,7 [1,4; 5,6] мл/кг по сравнению с контрольной где объём стартовой диеты был 1,5 [1,0; 2,3] мл/кг массы тела, p < 0,001. Калорийность стартовой диеты основной группы составила 2,5 [1,0; 5,0] ккал/кг. Стартовая диета контрольной группы практически не обладала питательными свойствами, так как её калорийность составила 0,02 ккал/кг массы тела. Через сутки от момента назначения стартовой диеты большая часть основной группы продолжали получать элементную диету, объём которой был увеличен. В динамике количество детей, получающих элементную диету, уменьшилось, тем не менее к 5-м суткам наблюдения половина пациентов основной группы попрежнему получали элементную диету. Стандартная диета была назначена 12% детей основной группы уже в конце 1-х суток, в динамике количество детей, получающих стандартную диету, в основной группе увеличилось до 42 процентов. У 12% энтеральное питание было отменено уже в первые сутки от его начала и ещё 4% были переведены на глюкозо-электролитный раствор, поэтому общее количество отмены стартовой диеты в основной группе составила 16 процентов. В динамике доля пациентов, не получающих питание в основной группе, уменьшилось до 8 процентов. Частота назначения различных продуктов питания в основной группе представлена на рисунке 1.

Большая часть пациентов контрольной группы начали получать стандартную энтеральную диету уже к концу первых суток от момента назначения стартовой диеты, но в последующие сутки их количество сократилось на 8% и составило 68% к окончанию исследования. Кроме этого, 9% детей были переведены на элементную диету в связи с непереносимостью стандартной. Количество пациентов, у которых энтеральное питание было отменено полностью было выше в контрольной группе, хотя различия были недостоверными, p = 0,08. Частота назначения различных продуктов питания в основной группе представлена на рисунке 2.

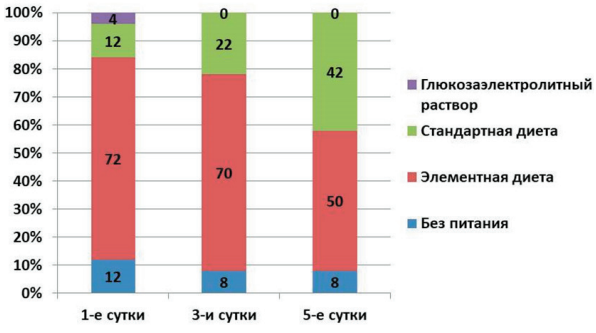


Рис. 1. Частота назначения различных продуктов питания в основной группе

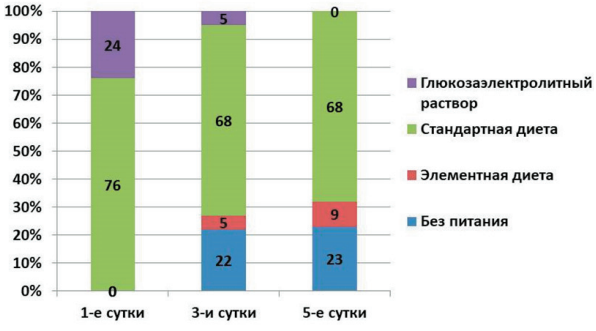


Рис. 2. Частота назначения различных продуктов питания в основной группе

Пациенты основной группы лучше усваивали энтеральное питание и обеспечивали большую часть энергопотребности за счет энтеральных калорий по сравнению с контрольной группой. Причём лучшая переносимость питания в основной группе отмечалась как в начале, так и в конце исследования. Различия в группах были статистически достоверными, p < 0,001 в начале исследования, p = 0,04 при окончании исследования. Показатель индекса количества питания в группах на 1-е и 5-е сутки исследования представлен на рисунках 3 и 4.

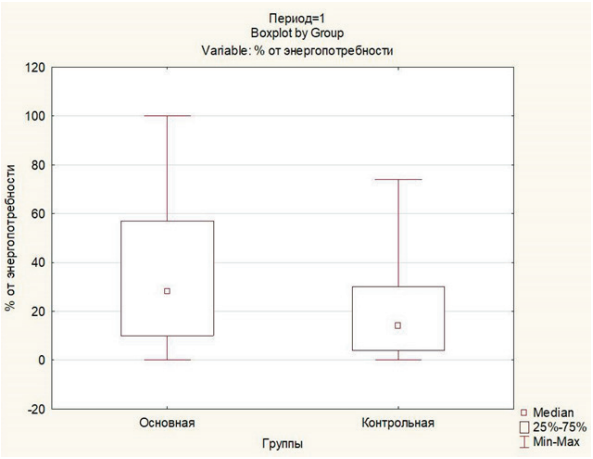


Рис. 3. Индекс количества питания в основной и контрольной группе на первые сутки исследования

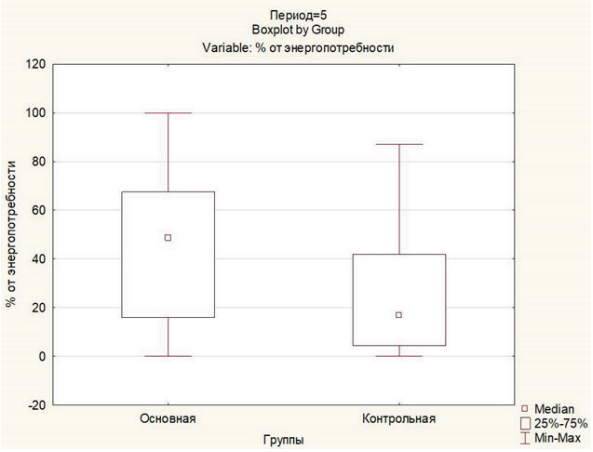


Рис. 4. Индекс количества питания в основной и контрольной группе на пятые сутки исследования

Прирост объёма энтерального питания происходил значительно быстрее в основной группе, в результате обеспечение более половины энергопотребности за счёт энтерального питания происходило значительно быстрее (p < 0,001). Анализ времени достижения объёма энтеральногопитания, обеспечивающего более 50% энергопотребности представлен на рисунке 5.

Доля пациентов способных усвоить 100% объём питания составил 9% в основной группе и 1% в контрольной, p = 0,011. Хотелось бы отметить, что пациенты, получившие в качестве стартового продукта элементную диету, в последующем лучше усваивали стандартную диету. Так к окончанию исследования 42% детей основной группы получающие стандартную диету в среднем усваивали 58 [49; 73] ккал/кг/сутки, в то время как в контрольной группе 68% детей получающих стандартную диету усваивали только 20 [12; 54] ккал/кг/сутки, p < 0,001.

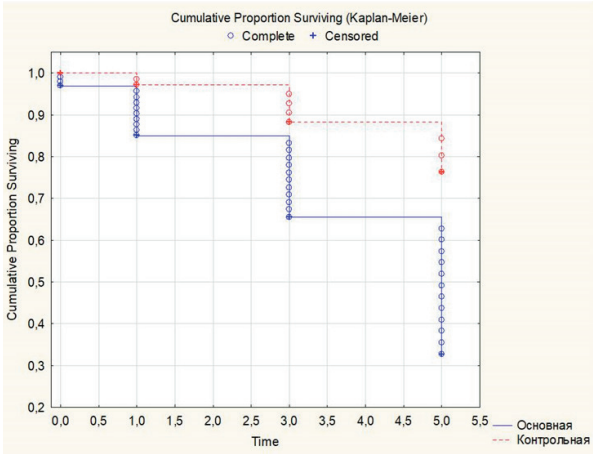


Рис. 5. Сравнение времени достижения объёма энтерального-питания обеспечивающего более 50% энергопотребности в основной и контрольной группе

Заключение. Назначение продуктов с элементным составом в качестве стартовых диет позволяет положительно влиять на способность кишечника к обеспечению энергопотребности и лучшей адаптации к стандартным диетам в последующем. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе элементных диет в обеспечении энергопотребности перед глюкозо-электролитным раствором несмотря на то, что большинство детей, получивших глюкозо-электролитный раствор качестве стартового питания, в последующем получали стандартные энтеральные диеты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Третьяков Д. С. Этиология, эпидемиология и исходы дисфункции пищеварения в структуре критического состояния в педиатрических отделениях реанимации // Университетская медицина Урала. 2015. № 1. С. 45-46.
2. Blaser A., Poeze M, Malbrain ML, Björck M, Oudemans-van Straaten HM, Starkopf. J. Gastrointestinal symptoms during the first week of intensive care are associated with poor outcome: a prospective multicentre study. Reintam Gastro-Intestinal Failure Trial Group // Intensive Care Med. 2013. № 39 (5). P. 899-909.
3. Chen H., Zhang H., LiW., WuS., Wang W. Acute gastrointestinal injury in the intensive care unit: a retrospective study // Therapeutics and Clinical Risk Managemen. 2015. Vol.11. P. 1523-1529.
4. Ejike J. C., Bahjri K., Mathur M. What is the normal intra-abdominal pressure in critically ill children and how should we measure it? // CritCareMed. 2008.№ 36 (7). P. 2157-62.
5. Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C., Irizarry M., Dukes G., Williamson R., et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015. № 39 (4). P. 441-8.

6. Hu B., Sun, R., Wu, A. et al. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study // Crit Care. 2017. № 21. P. 188.
7. Leteurtre S., Duhamel A., Grandbastien B. et all. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children // CMAJ. 2010. № 182 (11). P. 1181-1187.
8. Newcombe J., Mathur M., Ejike J. C. Abdominal Compartment Syndrome in Children // Critical Care Nurse. 2012. Vol. 32. № 6. P. 51-61.
9. Reintam Blaser A., Malbrain M. L., Starkopf J., Fruhwald S., Jakob S. M., De Waele J., et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management // Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems // Intensive Care Med. 2012. № 38 (3). P. 384-394.
10. Thabet F. C., Ejike J. C. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in pediatrics. A review // Critical Care. 2017 № 41. P. 275-282.

Контактная информация
Шень Наталья Петровна, тел.: +7-922-071-77-75,
e-mail: nataliashen@rambler.ru.

Сведения об авторах:

Третьякова Елена Павловна, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сучков Дмитрий Владимирович, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень.

Шень Наталья Петровна, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; начальник анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1»; старший научный сотрудник филиала Томского НИМЦ – Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень

Тюков Ю. А., Косымов Э. А., Ванин Е. Ю., Дубровская А. М.
ФГБОУ ВО Южно-Уральский ГМУ Минздрава России, г. Челябинск
МАУЗ Детская ГКБ № 8, г. Челябинск

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОБРАЩАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ В ПРИЁМНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ДЕТСКОЙ ГОРОДСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Цель. *Исследование уровня, структуры и динамики заболеваемости при обращении в приёмное отделение детской больницы пациентов, не нуждающихся в госпитализации.*

Материал и методы. *Исследование проводилось на базе двух детских городских больниц г. Челябинска, анализировались уровень, структура и динамика причин обращения в приёмный покой. В качестве источника получения информации использовались «Журналы учёта приёма больных и отказов в госпитализации» форма 001/у приёмных отделений больниц за период с 2008 по 2017 годы.*

Результаты. *За десятилетний период наблюдения отмечается восьмикратный рост обращений по поводу заболеваний – с 6,3 случаев на 1000 детского населения в 2008 году до 48,0 случаев в 2017 году. В структуре ургентной заболеваемости, зарегистрированной при оказании помощи в приёмном отделении, 97,0% приходится на болезни органов дыхания, инфекционные заболевания и отравления. Прогноз обращений в приёмное отделение, до 2020 года свидетельствует о росте до 53,3 случаев на 1000 детского населения.*

Выводы. *Необходимо предусмотреть оплату посещений в приёмное отделение по тарифам, согласованным Территориальным фондом обязательного медицинского страхования с учётом проведения дополнительных исследований. Требуется открытие «Палаты досуточной госпитализации» для сложных случаев диагностики с самостоятельным тарифом по ОМС.*

Ключевые слова: *ургентная помощь, приёмное отделение, заболеваемость по обращаемости, скорая и неотложная медицинская помощь.*

Введение. Дети являются группой повышенного медико-социального риска в связи с особенностями развития, характеризующимися быстрым переходом острых форм заболевания в рецидивирующие и хронические, с резким усугублением патологического процесса [6]. Именно эта особенность течения патологических процессов у детей создаёт дополнительные требования к оперативности экстренных медицинских служб – скорой и неотложной помощи. В настоящее время всё более широкое распространение получает новая форма обращения за ургентной помощью. Родители, имевшие ранее опыт общения с сотрудниками скорой и неотложной помощи, которым для постановки диагноза потребовалась транспортировка больного ребёнка в приёмное отделение детской больницы, при следующем случае заболевания ребёнка предпочитают самостоятельно доставлять пациента в приёмный покой больницы. В подавляющем большинстве случаев помощь оказывается без последующей госпитализации [5].

Цель. Исследование уровня, структуры и динамики ургентной заболеваемости при обращении в приёмное отделение детской больницы пациентов, не нуждающихся в госпитализации.

Материал и методы. В качестве базы исследования взяты МУЗ «Детская городская клиническая больница № 8» и МУЗ «Детская городская клиническая больница № 9», которые обслуживают детское население территориально обособленного Металлургического района г. Челябинска, (в 2017 году больницы объединены в одну медицинскую организацию – МУЗ «Детская городская клиническая больница № 8»).

Численность прикреплённого детского контингента за десятилетний период изменялась незначительно, в пределах 23,4 тыс. – 26,5 тыс. детей в возрасте от 0 до 17 лет. В качестве источника получения информации использовались «Журналы учёта приёма больных и отказов в госпитализации» форма 001/у приёмных отделений больниц за период с 2008 по 2017 годы. На каждого пациента в журнале содержатся – паспортные данные, анамнез заболевания, status presents и результаты лабораторных исследований (по необходимости).

При статистической обработке материала применялись приемы параметрической и непараметрической статистики, рассчитывались относительные и средние величины. Наличие или отсутствие динамики показателей определялось критерием итераций (Z). Результаты иллюстрировались графиками и таблицами.

Результаты. Анализ «Журналов учёта приёма больных и отказов в госпитализации» приёмных отделений детских больниц за десятилетний период выявил рост «популярности» с точки зрения родителей этого структурного подразделения в оказании ургентной медицинской помощи детям, которые по состоянию здоровья не нуждаются в госпитализации для облегчения своего статуса. Детей, доставляют родители, как правило, самостоятельно, не прибегая к вызову скорой или неотложной медицинской помощи.

Tyukov Y. A., Kosymov E. A., Vanin E. U., Dubrovskaya A. M.

RETROSPECTIVE ANALYSIS AND RESULTS OF PATIENTS' REFERRAL TO THE ADMISSIONS DEPARTMENT OF THE CHILDREN'S CITY HOSPITAL

Aim. *To investigate the rates, structure, dynamics of morbidity in cases of patients' visits to the admissions department of children's city hospitals without their need to be hospitalized.*

Materials and methods. *The investigation was conducted on the bases of two Chelyabinsk city children's hospitals. The rates, structure, dynamics, reasons for referral to the admissions department were analyzed. The data of the admissions departments of children's hospitals from 2008 to 2017 obtained from the Patient Registration Form Logbook: admissions and hospitalization refusals (form 001/u) were used as information source.*

Results. *During the 10-years-period the 8–fold increase in the number of referrals due to illnesses was documented (from 6.3 cases per 1.000 of children in 2008 to 48.0 cases in 2017). 97% of respiratory diseases, infectious diseases and poisonings comprised the cause of urgent hospitalization registered in the admissions departments. Up to 2020 the increase in the number of referrals to 53.3 cases per 1.000 children transported to hospital admissions departments is predicted.*

Conclusions. *It is necessary to set prices in advance for hospital admissions department visit according to the fares approved by the Territorial Compulsory Medical Insurance Fund, taking into account some additional studies. A ward for one-day hospital stay is required for complex diagnostics cases with a specified fare of compulsory medical insurance.*

Keywords: *urgent care, admissions department, referrals due to illnesses, emergency medical care.*

Среди детей, поступивших в приёмное отделение больницы различным путем (по направлению территориальной поликлиники, доставленных машиной скорой медицинской помощи или прибывших самостоятельно), доля пациентов, получивших медицинская помощь и при отсутствии показаний для госпитализации отправленных домой, возросла за исследуемый период почти в 16 раз с 0,6% в 2008 году до 9,4% в 2017 году.

Причём каждый девятый из них обратился в приёмный покой самостоятельно, минуя обращение в скорую и неотложную помощь. Кроме этого ещё 1,4% детей в среднем за десятилетний период наблюдения получили простые рекомендации и были так же отправлены домой. Доля же госпитализированных таким образом за этот период сократилась с 98,9% до 85,1% детей. За весь период наблюдения отмечается восьмикратный рост обращений в приёмное отделение по поводу заболеваний детей – с 6,3 случаев на 1000 детского населения в 2008 году до 48,0 случаев в 2017 году (табл. 1). Наибольший рост обращаемости родителей с заболевшими детьми в приёмный покой за медицинской помощью отмечается в последние три года. Достоверный ($Z < Z_{05}$) рост заболеваемости по обращаемости в приёмный покой происходит с 8,7 случаев на 1000 детского населения в 2014 году до 27,1 случаев в 2017 году.

Прогнозирование уровня заболеваемости, регистрируемой при самостоятельном обращении с больными детьми в приёмное отделение больницы, свидетельствует, что эта тенденция будет нарастать и достигнет к 2020 году 53,3 случаев на 1000 детского населения (рис. 1).

В структуре ургентной заболеваемости, зарегистрированной при оказании медицинской помощи в приёмном покое, 97,0% приходится на три класса болезней (рис. 2). Первое место в течение всего периода наблюдения занимали болезни органов дыхания, что составило более половины самостоятельных обращений в приёмное отделение. За период наблюдения уровень заболеваемости по данному классу, не смотря на значительные колебания в отдельные годы, достоверно вырос ($Z < Z_{05}$) в 11,4 раза. Ведущей патологией, составляющей в среднем за период исследования 80,5%, является острая респираторная инфекция, резко обострившимся лихорадочным синдромом.

Таблица 1

Характеристика заболеваемости по обращениям в приёмное отделение детской больницы в динамике за десятилетний период (на 1000 детского населения)

Классы болезней по МКБ-10	2008	2010	2012	2014	2015	2016	2017
Класс I. Некоторые инфекционные и паразитарные болезни (A00-B99)	2,3	2,3	3,9	2,5	10,8	15,1	12,0
Класс VI. Болезни нервной системы (G00-99).	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	-
Класс IX. Болезни системы кровообращения (I00-99)	-	-	-	0,1	-	0,2	-
Класс X. Болезни органов дыхания (J00-99)	2,8	4,2	7,8	4,9	13,4	15,3	31,9
Класс XI. Болезни органов пищеварения (K00-93)	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-
Класс XII. Болезни кожи и подкожной клетчатки (L00-99)	0,1	0,1	-	-	-	-	-
Класс XIII. Болезни костно-мышечной системы (M00-99)	-	-	-	-	-	-	0,2
Класс XIV Болезни мочеполовой системы (N00-99)	-	-	0,1	-	-	-	0,2
Класс XIX Травмы, отравления (S00-T98).	0,9	0,8	0,8	1,0	2,8	3,3	3,7
Всего	6,3	7,6	12,8	8,7	27,1	34,1	48,0

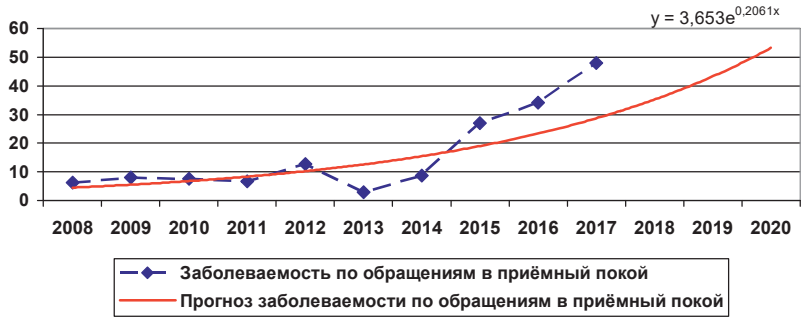


Рис. 1. Прогноз уровня заболеваемости по обращениям в приёмное отделение детской больницы до 2020 года (на 1000 детского населения)

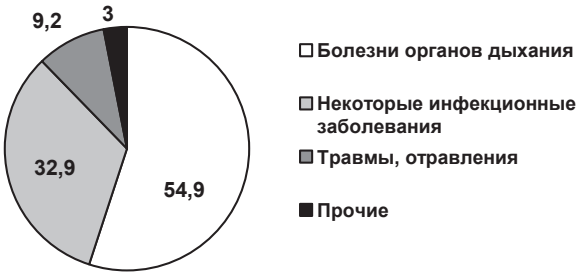


Рис. 2. Структура обращаемости в приёмное отделение детской больницы по поводу заболеваний (в % к итогу)

Каждый третий случай (32,9%) связан с инфекционными заболеваниями, не требующими стационарного лечения. За изучаемый период уровень инфекционной заболеваемости, не смотря на значительные колебания по годам, достоверно вырос ($Z < Z_{05}$) в 5,2 раза. Ведущей причиной обращения (86,4%) являются кишечные инфекции.

В среднем каждый десятый случай (9,2%) обращения с больным ребёнком в приёмный покой связан с классом «Травмы, отравления и некоторые другие последствия воздействия внешних причин».

Динамика заболеваемости по этому классу болезней характеризуется достоверным ($Z < Z_{05}$) ростом в 4,1 раза за десять лет. Более 95,0% случаев обращений связаны с бытовыми отравлениями детей лекарственными препаратами.

В единичных случаях обращения за медицинской помощью в приёмное отделение больницы связаны с заболевания нервной костно-мышечной и мочеполовой системы, болезнями систем кровообращения и пищеварения, а также кожи и подкожной клетчатки.

При исследовании сезонности и времени суток самостоятельного обращения в приёмное отделение с заболевшими детьми, не требующими госпитализации, установлено, что в 91,5% случаев обращения были в вечернее или ночное время. В среднем по 3,4 случая за сутки. Минимум обращений (50-60 случаев) приходится на май – июль. С августа по апрель уровень обращений в приёмный покой равномерный и по месяцам достоверно не различается (от 111-131 случаев обращений в месяц). Различия только в доле ведущих причин для обращений. Так на август и сентябрь приходится максимум обращений по поводу кишечных инфекций с минимумом ОРЗ. Зато с октября по апрель доля ОРЗ среди причин обращения за медицинской помощью максимальна и примерно равна (60,1-66,1%).

Анализ возрастного распределения детей показал, что в среднем за весь период исследования 80,1% приходится на возраст старше 10 лет. Каждый десятый ребёнок, получивший медицинскую помощь в приёмном покое, был в возрасте от 7 до 10 лет. И примерно поровну представлены возрастные группы 0-3 года (4,9%) и 4-6 лет (5,0%).

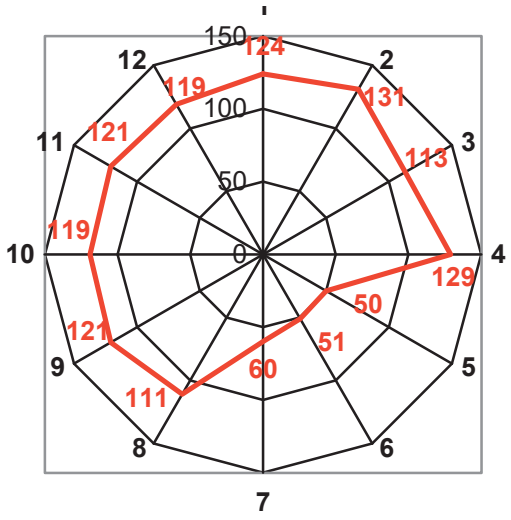


Рис. 3. Распределение обращений в приёмный покой с больными детьми, не требующими госпитализации (абс. число)

Согласно «Положению о Приёмном покое» (2018) разрабатываемым каждой медицинской организацией на основе Приказа МЗ РФ № 952 от 20.05.2015 года «Об организации работы приёмного отделения» оказание медицинской помощи больным детям, заведомо не нуждающимся в госпитализации, не входит в непосредственную задачу приёмного отделения больницы [2, 4].

Конечно, случаи обращения с детьми в приёмное отделение больницы по поводу заболеваний подразумеваются, но в последние 3-5 лет инициированные родителями обращения превращаются в систему.

Учитывая численность детского населения в Металлургическом районе 25-26 тыс. человек, общее число посещений приёмного отделения больными детьми, не нуждающимися в госпитализации, при условии, что при каждом заболевании будет лишь одно посещение, уже в 2017 году достигает 1249 случаев. А в дальнейшем, согласно прогнозам, число посещений будет только расти. Всё это происходит на фоне

штатного расписания приемного отделения, не рассчитанного на оказание подобной «ургентной» помощи.

Вводить какие-либо ограничения на распространение данной формы медицинской помощи невозможно по целому ряду причин. Во-первых, отказ в оказании медицинской помощи является уголовно наказуемым. Во-вторых, консультация в приемном отделении всегда обеспечивается высококвалифицированными специалистами с привлечением лабораторной и диагностической служб стационара, нет ограничения по времени приёма и есть возможность понаблюдать пациента, в отличие от специалистов скорой или неотложной медицинской помощи, что позволяет объективно оценить состояние ребёнка и принять решение о целесообразности госпитализации.

Выводы. Сложившаяся ситуация требует принятия организационных решений, связанных с дополнительной нагрузкой и учётом занятости дежурного персонала и работников приёмного отделения. Объем работы в обеспечении приема 1249 посещений в год соответствует 0,25 ставки педиатра в поликлинике, но в приёмном покое врач тратит на пациента больше времени (с учётом интерпретации результатов, проведённых ex tempera исследований), чем врач на приёме. Необходимо предусмотреть оплату посещений в приёмное отделение по тарифам, согласованным Территориальным фондом обязательного медицинского страхования с учётом проведения дополнительных исследований.

Реальный опыт оказания медицинской помощи в приёмном отделении детской больницы требует открытия «Палаты досуточной госпитализации» для сложных случаев диагностики с самостоятельным тарифом по ОМС.

Подобное начинание – это не только правильное организационное решение при сложных случаях диагностики, но и оптимизация финансовых затрат ОМС, связанная с краткосрочной госпитализацией детей с целью верификации диагноза и возможной недооценкой тяжести состояния ребенка. Если речь идет об инфекционном профиле госпитализации ребёнка, то возникает угроза возникновения инфекционных заболеваний [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарков С. И. Динамика структуры заболеваемости детей инфекционными болезнями, госпитализированных в приемное отделение с инфекционными боксами ДГКБ № 8 г. Челябинска (2001-2014 гг.) // НИЦ «Аэтерна» Интеллектуальный и научный потенциал XXI века. 2016. Ч 4. С. 91-93.
2. Лопатина О. В. Положение о приёмном покое (с инфекционными койками). Челябинск, 2018. 5 с.
3. Мишин К. И., Налётов А. А. Лимфаденопатии у детей: дифференциальная диагностика // Академический журнал Западной Сибири. 2019. Т. 15, № 5. С. 46-49.
4. Об организации работы приёмного отделения. Приказ МЗ РФ № 952 от 20.05.2015.
5. Подгорбунских Е. И. Что необходимо сделать для эффективного управления приемным отделением многопрофильной больницы в период реформирования здравоохранения // Austrian journal of Humanities and Social Sciences. 2014. Т. 1-2. С. 165-170.
6. Zaver F. Blog and Podcast Watch: Pediatric Emergency Medicine // Western Journal of Emergency Medicine. 2016. Vol. XVII (5). P. 513-518.

Контактная информация

Косымов Эдуард Аикович, e-mail: kosymov@mail.ru.

Сведения об авторах

Тюков Юрий Аркадьевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Косымов Эдуард Аикович, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Ванин Евгений Юрьевич, к. м. н., доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск.

Дубровская Анна Михайловна, к. м. н., заместитель главного врача по лечебной работе муниципального автономного учреждения здравоохранения «Детская городская клиническая больница № 8», г. Челябинск.

Хвощ Р. Н., Макарова О. В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

КОММУНИКАТИВНЫЙ АСПЕКТ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЛЕКСИКИ В РЕЧИ МЕДИКОВ

Объектом данного исследования является профессиональная медицинская лексика, функциональный потенциал которой в науке до конца не определён, в связи с чем возникает ряд вопросов, связанных с фиксацией терминологической лексики в словарях. Наша цель – провести дихотомию внутри синонимических рядов, единицы в которых описывают общее понятие, но отличаются сферой употребления, стилистической окраской, функцией. Для эффективной коммуникации в рамках медицинского дискурса врачу нужно четко понимать, какую языковую единицу использовать: термин, профессионализм или профессиональный жаргонизм. В статье описываются особенности этих единиц, правильный выбор которых в профессиональной деятельности позволяет грамотно обозначать научные понятия и понимать, как можно ускорить общение, оперативно и лаконично выразить мысль, что способствует достижению наибольшего эффекта не только в процессе коммуникации, но и в сложной, граничащей с большими рисками для жизни пациента, деятельности.

Кроме этого, в данном исследовании нами рассматривается номинативный аспект медицинской терминологической лексики. Медицинская речь образна и одно и то же понятие обозначается учёными в виде различных терминологических номинаций. В связи с этим в статье предложена попытка дифференциации различных наименований: «метафоры-термина» или «медицинской метафоры»/«метафорического медицинского термина»/«медицинского фразеологизма».

Ключевые слова: *медицинский термин, профессионализм, профессиональный жаргонизм, метафоры-термины.*

Речь медицинских работников в последнее время все чаще привлекает внимание многих исследователей [1, 4, 9, 12, 21, 23, 24, 29], которые отмечают, что провести границы между компонентами профессиональной речи не всегда возможно ввиду особенностей, присущих этой области человеческой деятельности. Кроме того, язык врача не только терминологически сложен, но и довольно образен (*вирусный пейзаж, бред величия, тигровое сердце*), чувственные знания перекликаются в речи медика с рациональными смыслами. «Никакая другая область человеческой деятельности настолько не нуждается в установлении диалога научной и наивной картины мира, как практическая медицина с ее постоянным общением специалистов и неспециалистов по поводу лечения заболеваний» [5].

Обращение к лингвистическому аспекту речи медиков актуально ещё и потому, что со времен античности медицинские работники понимали важность речевого воздействия на душу больного: «Medice, cura aegrotum, sed non morbum!» (*Врач, лечи больного, а не болезнь*). В высказывании, приписываемом Гиппократу, говорится о личностном подходе к пациенту.

Современная медицинская речь – многогранное явление, включающее в себя единицы, совершенно разные по стилистической окраске, функции, семантике. Так, мы обратили внимание на тот факт, что для обозначения одного и того же заболевания в медицинской речи используются различные номинации, причем определение статуса этих единиц в пределах одного синонимического ряда представляется нам весьма проблематичным. Маджаева С. И., Коровина Я. также отмечают, что в современных медицинских словарях нет указания на правила речевого употребления термина, словари удалены от сферы общения [13, с.181; 8, с. 32].

Обращаясь к материалам энциклопедического словаря медицинских терминов, находим: «стенокардия (*stenocardia*; син.: *angina pectoris, Гебердена болезнь, грудная жаба*) – форма ишемической болезни сердца, характеризующаяся приступами ангиозной боли» [30]. В словарной статье каждого из названных терминов в отдельности есть также отсылка к главному понятию, доминанте в этом ряду, – «стенокардия», при этом если в одном случае отмечается, например, что «Гебердена болезнь» [30] – устаревшее название, то у остальных синонимов пометы отсутствуют. «Функциональные варианты находят своеобразное преломление в речи врача и пациента и подвержены специфической семантической и прагматической модификации в зависимости от ситуации и контекста», – пишет С. И. Маджаева [12].

Анализ научно-популярных статей с целью определения функциональных особенностей этого термина тоже неоднозначен. В статье про заболевание сердца находим: «Больные, у которых грудная жаба, знают ее симптомы»; «При грудной жабе нитроглицерин или другие сосудорасширяющие средства всегда должны быть под рукой!», «Рекомендуется принимать при стенокардии лекарства заранее»; «… в ряде случаев стенокардия, или грудная жаба, развивается при отсутствии атеросклероза в результате ангиоспазма, возникающего при преходящем избыточном сокращении мышц сосудистой стенки» [28]; «Необходимо … объяс-

Khvoshch R. N., Makarova O. V.

COMMUNICATION ASPECT OF USING PROFESSIONAL VOCABULARY IN THE SPEECH OF MEDICAL SPECIALISTS

The object of this study is professional medical vocabulary which potential has not been completely defined in science and in this connection a number of questions concerning fixing terminological vocabulary in dictionaries arise. Our aim is to conduct a dichotomy inside the synonymous series where units determine common notion but differ in usage, style and functions. For effective communication a doctor needs to be aware of a language unit that should be used in the medical discourse: a term, a professional world or a professional slang. The article describes the features of these units and highlights that the right choice of them in professional performance enables to denote scientific notions correctly and realize how to speed up communication, quickly and succinctly express thoughts what facilitates the best effect not only in communication but in complicated activities bordering with great risks for patients.

Besides, this study regards the nominative aspect of medical terminology. Medical speech may be figurative and the same notion can be defined by various nominations. In this connection an attempt to differentiate names: «term metaphor», or «medical metaphor»/«metaphorical medical term»/«medical idiom» has been suggested.

Keywords: *medical term, professional word, professional jargon, term metaphors.*

нить алгоритм действий в случае развития ангинозного приступа»; «При развитии обострения грудной жабы необходимо оказать незамедлительную помощь» [7]. В данных высказываниях использование лексем, относящихся к понятию «стенокардия», характеризуется желанием автора избежать тавтологии, сделать речь более понятной. Однако приходится констатировать, что сочетание «грудная жаба» не будет являться профессионализмом, так как используется медиками не только в речи с коллегами, в узком кругу, но и как образное выражение, имеющее чувственное ядро, что позволяет более предметно представить адресату характер заболевания.

Изучение историй болезни показало, что в анамнезе пациента используется только вариант «стенокардия», следовательно, номинация «грудная жаба» имеет окраску, что обусловлено процессом метафоризации при создании данного терминологического сочетания. Этот факт и вышеуказанные особенности обусловливают включение сочетания «грудная жаба» в ряд профессиональных жаргонизмов [25], для которых характерны экспрессивность, фамильярность, эмоциональность, стилистическая сниженность, использование новых словообразовательных моделей, «частое употребление упрощённых (сокращённых, укороченных или образных) слов» [18].

В связи со сказанным возникает еще один нерешенный вопрос: как квалифицировать словосочетания, типа: «ножка пучка Гиса», «печеночные ладони», «сосудистые звездочки». Имеется достаточное количество работ, в которых такого рода наименования именуют «метафорой-термином» или «медицинскими метафорами» [6], «метафорическими медицинскими терминами») [26], «медицинскими фразеологизмами» [15].

Вопрос о включении терминологических образований в состав фразеологии был впервые поставлен В. В. Виноградовым. Исследователь включает в состав фразеологических единств также и словесные группы, являющиеся терминами, например, *вопросительный знак, карета скорой помощи, прямая кишка* и т. п. Включение целостных словесных групп, являющихся терминами, в область фразеологии ученый объясняет тем, что «прямое, логически оправданное отношение термина к обозначаемому им предмету или понятию создает неразрывность фразовой структуры, делает соответствующую словесную группу эквивалентом слова» [3].

Считаем, что составные медицинские термины как особую группу фразеологических оборотов можно выделять лишь тогда, когда фразеологизмы рассматриваются с экспрессивно-стилистической точки зрения. Мы согласны с Т. Ю. Назаровой в том, что «в таком случае они могут быть противопоставлены межстилевым и разговорно-бытовым фразеологизмам, поэтическим фразеологизмам и фразеологизмам-арго» [16].

С одной стороны, эти терминологические сочетания действительно являются воспроизводимыми единицами речи, им присуща образность и целостность значения, но, с другой стороны, сфера применения этих выражений – медицинский дискурс – связана с процессами номинации, а значит, квалифицировать такие словосочетания как фразеологизмы не совсем верно.

Дополнительные коннотативные оттенки смысла появляются в тех случаях, когда в основу термина ложится художественный образ. Если сравнить анатомические термины: *малый сальник желудка, головка ребра, крыло кости* – с клиническими: *мания весёлая, мания гневливая* – то во второй группе присутствует не только образный компонент значения, но и оценочный, и эмотивный. Вслед за С. В. Лебедевой, О. С. Зубковой [10], мы считаем, что данные наименования являются терминами-метафорами, к тому же эти составные наименования включаются в словарь медицинских терминов. Под медицинской метафорой-термином понимается рожденное в профессиональном дискурсе индивидуально созданное

и закрепленное словарной статьей словосочетание, состоящее из слова из медицинского дискурса и лексемы литературного языка. Например: *тело* и *хвост поджелудочной железы, перстневидный рак, слепая кишка, кивательная мышца, природные киллеры и др.*

Контент-анализ терминов-метафор позволил нам структурировать их по группам, в основе которых лежат различные понятия:

1) антропонимы и теонимы:
   а) упоминание мифологических героев (*Адамово яблоко, Аммонов рог, синдром Протея, ожерелье Венеры*);
   б) включение сверхъестественных существ (*синдром оборотня, болезнь вампира, люди-химеры*);
   в) указание на литературных персонажей (*сидром спящей красавицы, синдром Алисы в стране чудес, синдром Питера Пэна*);
   г) отсылка к именам ученых (*Боткина шум кузницы*);
2) цветовые характеристики (*болезнь белых пятен, розовый лишай, розовая болезнь*);
3) зоонимы (*заячья губа, болезнь зеленых мартышек, слоновая болезнь, синдром кошачьего крика*);
4) названия насекомых (*синдром бабочки*);
5) географические понятия (*географический язык, пятнистая лихорадка скалистых гор, болезнь Кьясанурского леса*);
6) механизмы (*болезнь джипа*);
7) объекты вкусового восприятия (*болезнь кленового сиропа*);
8) психические нарушения (*бредовая кристаллизация, сонная болезнь*);
9) названия минералов (*мраморная болезнь*);
10) геометрические фигуры (*борозда гребня пирамиды*).

Так, исследователи выделяют от 10 до 12 когнитивных сфер-источников образности, устанавливающих традиционные метафорические отношения: «проекции пространственных образных схем, схемы формы, цвета, размера, действия» [17, 20, 22, 27].

Функции, которые выполняют метафоры-термины, различны: фиксация новых научных результатов; способность кратко и ясно дублировать и пояснять иноязычные эквиваленты, делая их восприятие более доступным; перифразирование и эвфемизация при наименовании различных заболеваний с целью сокрытия истинного смысла или придания высказыванию более нейтрального, смягчающего оттенка, например: *трисомия*, или *тройная хромосома* – генетическая патология, *рак* – карцинома, опухоль.

Подобные терминологические сочетания, похожие на медицинское заключение, призваны снять эмоциональную напряженность и помочь взглянуть на вещи с более оптимистической точки зрения: то, о чем не говорится прямо, либо просто не существует, либо перестает быть страшным, значит, есть надежда, что болезнь носит временный характер.

Заключение. Таким образом, терминологические сочетания, в основе которых лежит слово из языка медицины и слово из литературного языка, – это метафоры-термины. Такие медицинские метафоры-термины не только обладают системными свойствами: вступают в синонимические, гиперо-гипонимические отношения, но и имеют свои особенности: образное переосмысление понятия, коннотативные признаки значения, определенный функциональный потенциал, который реализуется в зависимости от ситуации и задач говорящего.

В связи с тем, что речь медика постоянно обновляется в силу стремительного развития технологий, поиска новых способов лечения и разработки уникальных препаратов, словарь не успевает фиксировать все эти изменения. К тому же многие из медицинских справочников созданы довольно давно, а значит, не всегда отвечают требованиям современности. Именно поэтому, несмотря на хорошо разработанный терминологический аппарат в медицине, у носителей языка профессиональной коммуникации довольно часто возникают ошибки в употреблении некоторых лексических групп, в частности, при выборе необходимой лексемы из области терминологической и профессиональной лексики.

Следовательно, когда у врача возникает ряд затруднений: нужно ли использовать в речи только термин «алкогольный делирий», или сочетание «белая горячка», или профессиональный жаргонизм «белочка», – то он стремится найти ответ в лексикографических справочниках. В какой ситуации можно употребить одно из этих слов, что влияет на ситуацию выбора и какие оттенки смысла имеет каждая из указанных номинаций – все эти вопросы касаются коммуникативной компетенции представителя медицины. Основной же критерий разграничения этих понятий связан с отношением к границам литературного языка.

Соответственно, одна из задач современной коммуникативной лингвистики должна быть связана с созданием лексикографических трудов и методических пособий, в которых на материале медицинской терминологический лексики будет содержаться информация о функциональных, стилистических, ситуационных особенностях термина. Такого рода пособия способствуют расширению коммуникативной компетенции врача, который, учитывая ситуацию, тип адресата, задачи сообщения, должен правильно осуществлять выбор необходимой номинации из ряда близких по значению терминов. Отсутствие коммуникативных ошибок напрямую влияет на эффективность общения врача с пациентом и успешность его лечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В., Абрамова Г. Социолектная и обиходно-просторечная медицинская лексика. URL: http://www.russian.slavica.org/article 492.html (дата обращения: 23.01.2019).

2. Банщикова М. А. Заимствованные англоязычные профессионализмы как компонент профессионального жаргона в немецком рекламном медиадискурсе: автореф. дисс. … канд. филол. наук: 10.02.04. М., 2011. 20 с. URL: https://www.dissercat.com/content/zaimstvovannye-angloyazychnye-professionalizmy-kak-komponent-professionalnogo-zhargona-v-nem/read (дата обращения: 20.01.2019).
3. Виноградов В. В. Основные понятия русской фразеологии как лингвистической дисциплины//Избранные труды: Лексикология и лексикография. М.: Наука, 1977. С. 118-139.
4. Голев Н. Д., Шпильная Н. Н. Обыденная медицинская коммуникация (виды дискурсивных практик) // Вестник КемГУ. 2012. № 1 (49). С. 128-137.
5. Елькин И. О. Влияние профессионального юмора и профессионального сленга на деловое общение в медицине // Системная интеграция в здравоохранении. 2008. № 1 (11). С. 76-80.
6. Зубкова О. С. Медицинская метафора и медицинская метафора – термин в индивидуальном лексиконе (экспериментальное исследование) // Знание. Понимание. Умение. 2010. № 1. С. 140-145.
7. Кардиология: грудная жаба. URL: https://www.megamedportal.ru/articles/kardiologiya/grudnaja_zhaba.html (дата обращения: 16.01.2018).
8. Коровина Я. Профессиональная лексика в речи медиков // Актуальные проблемы современного гуманитарного знания: мат-лы конф. (Костанай, 12 апреля 2017). Костанай: Филиал ЧелГУ, 2017. С. 31-33.
9. Костяшина Е. А. Функциональное взаимодействие научного, медицинского и научно-популярного дискурсов в текстовом пространстве научно-популярного медицинского журнала // Вестник Томского государственного университета. 2008. № 306. С.7-10. URL: http://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-vzaimodeystvie-nauchnogo-meditsinskogo-i-nauchno-populyarnogo-diskursov-v-tekstovom-prostranstve-nauchno-populyarnogo (дата обращения: 13.11.2019).
10. Лебедева С. В., Зубкова О. С. Метафора как лингвосемиотическая модель: семиогенез и интеракциональные возможности//Вопросы когнитивной лингвистики. № 3 (028). 2011. С. 112-120.
11. Ледванова Т. Ю., Коломейчук А. В. Формирование коммуникативной компетентности врача // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2015. Т. 5, № 2. С. 115-121.
12. Маджаева С. И. Медицинские терминосистемы: становление, развитие, функционирование: автореф. дисс. … д-ра филол. наук: 10.02.19. Волгоград, 2012. 38 с.
13. Маджаева С. И. Проблемы лексикографического описания медицинских терминов // Вестник Волгоградского гос. университета. Серия 2. Языкознание. 2009. № 1 (9). С. 179-185.
14. Медицинский дискурс. Вопросы теории и практики: мат-лы конф. (Тверь, 14 апреля 2016). Тверь: Ред.-изд. центр Твер. гос. мед. ун-та, 2016. 190 с.
15. Момот Е. А., Мартиросян А. А., Газарянц А. К. Устойчивые словосочетания. Медицинские фразеологизмы // Студенческий научный форум 2016: мат-лы конф. URL: https://www.scienceforum.ru/2016/2149/25475 (дата обращения: 16.01.2018).
16. Назарова Т. Ю., Назарова Т. А. Терминологические образования в составе фразеологии // Студенческий научный форум 2013: мат-лы конф. URL: https://www.scienceforum.ru/2013/pdf/3270.pdf (дата обращения: 10.12.2017).
17. Назмутдинова Л. Р. Метафора в профессиональной речи медиков // Студенческая наука – 2017: мат-лы конф. (Санкт-Петербург, 13-14 апреля 2017). Спб.: Санкт-Петербургский педиатрич. ун-т. С. 559-560.
18. Новикова О. В. Медицинские аббревиатуры и фразеологизмы // Актуальные проблемы филологии: мат-лы конф. (Барнаул, 7 июня 2011). Вып 5. Барнаул, 2011. С.215-219. URL: http://bezogr.ru/aktualenie-problemi-filologii.html?page = 38 (дата обращения: 16.01.2018).
19. Орлов А. Н. Основы клинической биоэтики: учебное пособие. М.: Медицина, 2003. 360 с.
20. Озингин М. В. Роль метафоры в структурировании и функционировании русской медицинской терминологии: автореф. дис. … канд.филол.наук: 10.02.01. М., 2001. 215 с. URL: http://www.dissercat.com/content/rol-metaforizatsii-v-stanovlenii-i-razvitii-leksiko-semanticheskoi-sistemy-na-materiale-russ (дата обращения: 16.11.2019).
21. Орлова Е. В. Русский язык и культура речи: учебник для медицинских вузов. Ростов н/Д: Феникс, 2011. 462 с.
22. Пачева-Карабова С. Метафоричният език на съвременната българска академична медицина. София, 2006.
23. Редкозубова Е. А. Сленг в современном коммуникативном пространстве. Ростов-на-Дону: АкадемЛит, 2012. 312 с.
24. Сердобинцева Е. Н. Профессионализмы в системе специальной лексики и системе национального языка // Известия ПгПУ им. В. Г. Белинского. 2012. № 27. С. 396-401.
25. Словарь социолингвистических терминов. М.: Институт языкознания РАН, 2006. 312 с.
26. Стул Т. Г. Метафора как способ концептуализации и источник образования терминов в медицинский лексике (на примере русского и английского языков) // Язык, культура и профессиональная коммуникация в современном обществе: мат-лы конф. Тамбов: ТГУ имени Г. Р. Державина, 2016. URL: http://www.tsutmb.ru/nayk/int_konf/forum_vserossijskogo_studencheskogo_soyuza_v_tambove/yazik_kultura_proff_cokkunikac_2016 (дата обращения: 14.01.2018).
27. Христова С. И. Образность современной медицинской терминологии (методический аспект) // Поволжский педагогический вестник. 2014. № 3 (4). С. 49-55.
28. Что необходимо знать о стенокардии пациентам с этим диагнозом и их родственникам. URL: http://lechiserdce.ru/ishemiya/1444-stenokardii.html (дата обращения: 10.12.2017).
29. Шелов С. Д. Терминологическое поле (к обоснованию исследовательских подходов) // Русская словесность в контексте мировой культуры: мат-лы конф. Н. Новгород: Нижегор.гос. ун-т им. Н. И. Лобачесвого, 2007. С. 473-479.
30. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Изд. 2-ое. М.: Медицина, 2001. 960 с.

Контактная информация

Макарова Ольга Владимировна, тел.: +7-922-076-52-11, e-mail: omakarova1980@mail.ru.

Сведения об авторах

Хвощ Раиса Николаевна, к. фил. н., доцент, заведующий кафедрой филологических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Макарова Ольга Владимировна, к. фил. н., доцент кафедры филологических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шкарпеткин Ю. А., Владимиров А. В., Тарасенко Л. Л.
КУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Сургут
БУ ВО ХМАО-Югры Сургутский ГУ, г. Сургут
ООО «ПЭТ Технолоджи Балашиха», г. Балашиха

АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ РАЗЛИЧНЫХ КАТЕГОРИЙ ГРАЖДАН, СОСТОЯЩИХ НА УЧЁТЕ В ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ ПО ПОВОДУ КОНТАКТА С БОЛЬНЫМИ ТУБЕРКУЛЁЗОМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОФИЦИАЛЬНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ

Цель. *На основе изучения официальных статистических данных установить степени риска по заболеванию туберкулёзом среди граждан, состоящих на учёте по поводу контакта с больными туберкулёзом, в сравнении с лицами, не состоящими на диспансерном учёте.*

Материалы и методы. *Проведён ретроспективный анализ отчётной формы № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» по Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре за период 1998-2008 и определена заболеваемость туберкулёзом среди исследуемых групп пациентов. Сравнение показателей заболеваемости производилось с использованием критериев Краскела-Уолиса и Ньюмана-Кейлса.*

Результаты и обсуждение. *Контакт с больными бациллярными формами туберкулёзного процесса является достоверно значимым критерием риска заболевания туберкулёзом. Семейный (бытовой) контакт с больным туберкулёзом достоверно опаснее по риску заболевания туберкулезом, чем профессиональный контакт. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре среди лиц, не состоящих на учёте по контакту с больными туберкулёзом, достоверно самый высокий уровень заболеваемости туберкулёзом среди взрослых, на втором месте стоят подростки, и самый низкий уровень заболеваемости отмечается у детей из этой группы.*

Выводы. *Семейный контакт с больным туберкулёзом опаснее по риску заболевания туберкулезом, чем профессиональный контакт. Самый низкий уровень заболеваемости туберкулёзом, состоящих на учёте по поводу контакта с больным бациллярной формой туберкулёза у детей, вероятно, являлся следствием системы профилактики заболевания туберкулёзом у детей, функционировавшей в ХМАО-Югре в анализируемом периоде времени.*

Ключевые слова: *туберкулез, заболеваемости туберкулёзом детей и взрослых.*

Введение. Туберкулёз к концу первого десятилетия XXI века остаётся одной из основных проблем здравоохранения Российской Федерации. Основой эпидемиологического процесса инфекционных заболеваний, включая туберкулёз, является передача болезнетворного агента от больного к здоровому человеку. При этом степень опасности контакта с больным туберкулёзом, определяемая действующим приказом Минздравсоцразвития России от 23.03.2003 г. № 109»О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации» [4], зависит от возраста контактирующего и наличия выделения *Mycobacterii tuberculosis* у больного туберкулёзом. Учёт заболеваемости туберкулёзом лиц, контактирующих с больными туберкулёзом, осуществляется на основе данных отчётной формы № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» [1, 6].

Представляет интерес изучение параметров заболеваемости туберкулёзом лиц, состоявших на учёте по контакту с больными туберкулёзом из вышеуказанных групп, а также, лиц, не состоявших на учёте по контакту с больными туберкулёзом до выявления у них активного туберкулёзного процесса с использованием официальных статистических данных. Аналогичных исследований на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры ранее не проводилось.

Цель. Изучить данные о заболеваемости туберкулёзом лиц, состоявших на учёте по контакту с больными туберкулёзом и не состоявших на учёте по контакту с больными туберкулёзом до выявления у них активного туберкулёзного процесса с использованием официальных статистических данных.

Материалы и методы. Данное исследование проведено на основе ретроспективного анализа статистических данных по отчётным формам № 33 «Сведения о больных туберкулёзом» за период с 1998 года по 2008 год по Ханты-Мансийскому автономному округу-Югре. Исследуемые показатели заболеваемости туберкулёзом взрослых, подростков и детей были сгруппированы в 9 групп данных в следующем порядке:

Var 1 –заболеваемость туберкулёзом взрослых, из числа состоявших на учёте по контакту с больным выделяющими микобактерии туберкулёза (МБТ).

Var 2 – заболеваемость туберкулёзом работников противотуберкулёзных учреждений.

Var 3 – заболеваемость туберкулёзом взрослых, не состоявших на учёте по контакту с больным туберкулёзом.

Shcarpetkin U. A., Vladimirov A. V., Tarasenco L. L.

TUBERCULOSIS INCIDENCE RATE AMONG VARIOUS CATEGORIES OF CITIZENS SUBJECT TO REGULAR MEDICAL CHECK-UPS IN ANTITUBECULOSIS FACILITIES DUE TO HAVING CONTACT WITH TUBERCULOSIS PATIENTS ANSLYSED USING OFFICIAL STATISTICS DATA

Aim *is to establish on the grounds of official statistics data studies the risk rate of tuberculosis incidence among citizens subject to the regular medical check-ups due to having contact with TB patients in comparison to persons not subject to the regular dispensary check-ups.*

Materials and methods. *Retrospective chart review of the reporting form No 33 «Information on Tuberculosis Patients' in Khanty-Mansiyskiy Avtonomnyy Okrug-Yugra for the period of 1998-2008 was performed and incidence rate among the groups of patients under research was defined. The comparison of incidence rates was made using Kruskal-Wallis and Newman-Keuls criteria.*

Results and discussion. *Having contact with patients with bacillary forms of TB process is a reliably significant criterion of the tuberculosis incidence rate. Family-related (home) contact with TB patients is reliably more hazardous according to the TB incidence rate than work-related contact. In Khanty-Mansiyskiy Avtonomnyy Okrug-Yugra among persons not subject to the regular medical check-ups due to having contact with TB patients the highest TB incidence rate is reliably among adults, teenagers take the second place and the lowest incidence rate is noted among children from this group.*

Conclusions. *Family-related contact with TB patients is more dangerous according to the TB incidence rate than work-related contact. The lowest TB incidence rate among persons subject to the regular medical check-ups due to contacting with patients having a bacillary form is among children. It is likely to be the consequence of TB preventive measures system for children which has been functioning in KhMAO-Yugra during the period analyzed.*

Keywords: *tuberculosis, TB incidence of children and adults.*

Var 4 – заболеваемость туберкулёзом подростков из числа состоявших на учёте по контакту с больным заразной формой туберкулёза.

Var 5 – заболеваемость туберкулёзом подростков состоявших на учёте по контакту с больными туберкулёзом, у которых не зарегистрировано выделение МБТ.

Var 6 – заболеваемость туберкулёзом подростков не состоявших до выявления у них туберкулёза на учёте по контакту с больным туберкулёзом.

Var 7 – заболеваемость детей из числа состоявших на учёте по контакту с больным заразной формой туберкулёза.

Var 8 – заболеваемость туберкулёзом детей состоявших на учёте по контакту с не бациллярными больными.

Var 9 – заболеваемость туберкулёзом детей, не состоявших на учёте по контакту с больным туберкулёзом до выявления у них туберкулёза.

При исследовании ставились следующие **задачи**:

1. Изучить заболеваемость туберкулёзом в исследуемых группах.
2. Оценить риск заболеваемости туберкулёзом в исследуемых группах.

Для сравнения показателей заболеваемости использовались критерии Краскела-Уолиса и Ньюмана-Кейлса [2]. Обработка данных производилась с помощью статистических пакетов BIOSTAT (S. A. Glantz, McGraw Hill; пер. на русск. яз.: М: Практика, 1998), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., USA, 1984-2001).

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных с помощью критериев описательной статистики приведён в таблице 1.

С целью сравнения исследуемых групп для установления наличия либо отсутствия параметров заболеваемости в них проведено их сравнение с использованием непараметрического критерия Краскела-Уолиса (H).

Таблица 1

Описательные статистические параметры исследуемых групп

	N набл.	Минимум	Максимум	Среднее	Стд. откл.	Медиана	Нижняя квартиль	Верхняя квартиль	Асимметрия	Эксцесс
Var 1	11	518,8	2118,5	1582,7	514,24	1717,8	1393,7	2057,8	-1,17	0,7
Var 2	11	100,0	706,7	440,9	219,95	478,2	178,4	670,0	-0,29	-1,4
Var 3	11	86,9	108,5	98,5	6,88	99,1	93,2	104,3	-0,21	-1,0
Var 4	11	496,3	3533,6	1701,0	1016,04	1910,8	668,9	2597,4	0,34	-1,0
Var 5	11	0,0	793,7	167,6	296,05	0,0	0,0	478,5	1,43	0,5
Var 6	11	11,0	47,3	23,25	10,85	20,5	14,3	31,4	1,20	1,1
Var 7	11	0,0	575,7	309,96	179,24	352,1	123,1	462,2	-0,32	-0,9
Var 8	11	0,0	176,4	34,36	62,10	0,0	0,0	92,9	1,61	1,5
Var 9	11	5,8	12,0	7,74	1,63	7,5	7,0	8,0	1,91	5,1

В качестве нулевой гипотезы использовалось предположение об отсутствии различия показателей заболеваемости туберкулёзом в исследуемых группах.

При сравнении групп Var 1, Var 2 и Var 3 получено значение H = 26,166 при числе степеней свободы = 2 (p < 0,001). При сравнении групп Var 3, Var 4 и Var 5 получено значение H = 21,137 при числе степеней свободы = 2 (p < 0,001). При сравнении групп Var 7, Var 8 и Var 9 получено значение H = 16,794 при числе степеней свободы = 2 (p < 0,001). Учитывая, что количество значений в исследуемых группах достаточно большое, для определения наличия различий в исследуемых группах возможно сравнение полученного значения H с критическими значениями χ^2. В нашем случае значение H во всех трёх сравнениях больше критического значения χ^2 при уровне значимости $\alpha = 0,001$. Таким образом, нулевая гипотеза об отсутствии различий показателей заболеваемости туберкулёзом в исследуемых группах отвергается. Учитывая, что обнаружено различие исследуемых выборок по возрастным необходимо установить, в чём состоит это различие. С учётом того, что исследуемые выборки равного объёма для данного исследования использован критерий Ньюмана-Кейлса (q) [6].

При стягивающем попарном сравнении данных заболеваемости туберкулёзом исследуемых групп взрослых установлено следующее: для групп Var 1 – Var 2 q = 3,62, для пары Var 2 – Var 3 q = 3,62, для пары Var 1 – Var 3 q = 7,23. Полученные значения q сравниваемых пар данных было выше критического значения, что позволяет говорить о том, что заболеваемость туберкулёзом в исследуемых группах населения достоверно отличаются друг от друга. При этом наиболее высокий уровень заболеваемости туберкулёзом в группе пациентов, состоявших на учёте по контакту с больным выделяющими микобактерии туберкулёза, на втором месте – среди работников противотуберкулёзных учреждений, и самая низкая среди взрослых, не состоявших на учёте по контакту с больным туберкулёзом. При сравнении групп данных заболеваемости туберкулёзом лиц от 15 до 18 лет (подростки) установлено, что для групп Var 4 – Var 5 q = 4,65, для пары Var 5 – Var 6 q = 2,43. Для пары Var 4 – Var 6 q = 7,08. Полученные значения q при сравнении пар Var 4 – Var 5 и Var 4 – Var 6 оказались выше критического значения q, что позволяет сделать вывод о том, что заболеваемость туберкулёзом в группе Var 4 достоверно больше чем группах – Var 5 и Var 6. Значение q полученное при сравнении групп Var 5 – Var 6 оказалось ниже критического значения вследствие чего, принимается нулевая гипотеза о равенстве заболеваемости туберкулёзом в данных группах.

При сравнении групп данных заболеваемости туберкулёзом лиц от 0 до 14 лет (дети) установлено, что для групп Var 7 – Var 8 q = 3,71, для парыVar 8 – Var 9 q = 2,78. Для пары Var 7 – Var 9 q = 6,49. Полученные значения q при сравнении пар Var 7 – Var 8 и Var 7 – Var 9 оказались, больше критического значения q, что позволяет сделать вывод, что заболеваемость туберкулёзом в группе Var 7 достоверно больше чем группах – Var 8 и Var 9. Значение q полученное при сравнении групп Var 8 – Var 9 оказалось ниже критического значения вследствие чего, принимается нулевая гипотеза о отсутствии различий заболеваемости туберкулёзом в группах детей, контактирующих с больными небациллярными формами туберкулёза и детьми, не состоящими на учёте по контакту.

Проведено сравнение заболеваемости туберкулёзом групп Var 1, Var 4 и Var 7 с помощью критерия Краскела-Уолиса, получено значение H = 20,338 при числе степеней свободы = 2 (P < 0,001). Полученное значение H больше критического значения χ^2 при уровне значимости $\alpha = 0,05$, вследствие чего отбрасывается нулевая гипотеза о равенстве данных в исследуемых группах. При стягивающем попарном сравнении данных заболеваемости туберкулёзом исследуемых групп установлено следующее: для групп Var 1 – Var 4 q = 0,25, для пары Var 1 – Var 7 q = 5,39, для пары Var 4 – Var 7 q = 5,64. Значение q полученное при сравнении групп Var 1 – Var 4 оказалось ниже критического значения вследствие чего, принимается нулевая гипотеза об отсутствии различий заболеваемости туберкулёзом в группах взрослых и подростков, контактирующих с больными бациллярными формами туберкулёза. Полученные значения q при сравнении пар Var 1 – Var 4 и Var 4 – Var 7 оказались, больше критического значения q, что позволяет сделать вывод, что заболеваемость туберкулёзом среди взрослых и подростков, контактирующих с больными бациллярными формами туберкулёза достоверно больше, чем у детей в возрасте до 15 лет также состоящими на диспансерном учёте по контакту с бактериовыделителями.

Проведено сравнение заболеваемости туберкулёзом групп Var 3, Var 6 и Var 9 с помощью критерия Краскела-Уолиса, получено значение H = 28,237 при числе степеней свободы = 2 (p = 0,000). Полученное значение H больше критического значения χ^2 при уровне значимости $\alpha = 0,001$, вследствие чего отбрасывается нулевая гипотеза о равенстве данных в исследуемых группах. При стягивающем попарном сравнении данных заболеваемости туберкулёзом исследуемых групп установлено следующее: для групп Var 3 – Var 6q = 3,8, для пары Var3 – Var9q = 7,51, для пары Var 6 – Var 9q = 3,71. Значение q полученное при сравнении всех групп больше критического значения, что позволяет сделать вывод, что в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре среди лиц, не состоящих на учёте по контакту с больными туберкулёзом, достоверно самый высокий уровень заболеваемости туберкулёзом среди взрослых, на втором месте стоят подростки, и самый низкий уровень заболеваемости отмечается у детей из этой группы.

Заключение:

1. Контакт с больными бациллярными формами туберкулёзного процесса является достоверно значимым критерием риска заболевания туберкулёзом.

2. Семейный (бытовой) контакт с больным туберкулёзом достоверно опаснее по риску заболевания туберкулезом, чем профессиональный контакт.
3. Риск заболеваемости туберкулёзом среди детей и подростков, состоящих на учёте в противотуберкулёзных учреждениях по поводу контакта с больными небациллярными формами туберкулёза, достоверно не отличается от показателей среди аналогичных возрастных групп, не состоявших на учёте по поводу контакта с больными туберкулёзом.
4. При сравнении уровня заболеваемости туберкулёзом лиц, состоящих на учёте по поводу контакта с больным бациллярной формой туберкулёза установлено, что заболеваемость взрослых и подростков (15-17 лет) не отличаются друг от друга, но достоверно выше заболеваемости детей из этой группы.
5. В Ханты-Мансийском автономном округе – Югре среди лиц, не состоящих на учёте по контакту с больными туберкулёзом, достоверно самый высокий уровень заболеваемости туберкулёзом среди взрослых, на втором месте стоят подростки, и самый низкий уровень заболеваемости отмечается у детей из этой группы.
6. Низкий уровень заболеваемости детей, вероятно, являлся следствием системы профилактики заболевания туберкулёзом у детей, функционировавшей в ХМАО-Югре в анализируемом периоде времени (специализированные группы в детских садах, лесные школы и др.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров А. В. Результативность лечения вновь выявленных больных туберкулёзом органов дыхания как фактор снижения заболеваемости в территориях Ханты-Мансийского автономного округа-Югры // Уральский медицинский журнал. 2008. № 13. С. 89-93.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М. Практика, 1998. 459 с.
3. Практические рекомендации для национальных программ по борьбе с туберкулёзом по внедрению и использованию комбинированных противотуберкулёзных препаратов с фиксированными дозами / Пер. с англ. Европейское региональное бюро ВОЗ, 2010. 185 с.
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 23.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулёзных мероприятий в Российской Федерации.
5. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в медицинских исследованиях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 304 с.
6. Фриден Т. Туберкулез: выявление, лечение и мониторинг по К. Томену. Вопросы и ответы / Пер. с англ. Фриден Т. ВОЗ, 2006. 388 с.

Контактная информация

Шкарпеткин Юрий Аркадьевич, тел.: +7-952-694-21-87, e-mail: shkarpetkin@yandex.ru, lyubtarasenko@yandex.ru.

Сведения об авторах

Шкарпеткин Юрий Аркадьевич, главный врач КУ ХМАО-Югры «Сургутский клинический противотуберкулезный диспансер», г. Сургут

Владимиров Александр Владимирович, главный врач ООО «ПЭТ Технолоджи Балашиха», г. Балашиха.

Тарасенко Любовь Леонидовна, к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней БУ ВО Ханты-Мансийского автономного округа-Югры «Сургутский государственный университет», г. Сургут.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Бердичевский Б. А., Бердичевский В. Б., Болдырев А. Л., Биченова А. Г., Барашин Д. А., Толстоухова Н. В., Сорокина Н. А., Чупин Р. Н., Павлова И. В., Новоселов В. Г.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРЕПАРАТА НА ОСНОВЕ ИНУЛИНА «ЭКОЦИСТИН»

Цель. *Провести изучение метаболических эффектов препарата на основе инулина «Экоцистин» влияющих на состояние клеточного углеводного обмена в паренхиматозных органах.*
Материалы и методы. *Раздельно проанализированы результаты нефробиопсии и биохимических исследований углеводного метаболизма у 30 пациентов с впервые клинически установленным диагнозом хроническая болезнь почек (ХБП). Исследования проводились по стандартной методике с общепринятой статистической обработкой полученных научных данных.*
Результаты. *Проведенное изучение метаболических эффектов препарата на основе инулина «Экоцистин» на состояние клеточного углеводного обмена в паренхиматозных органах на примере почек показало, что хронические поражение паренхимы при нормальных показателях тощакового сахара и гликированного гемоглобина, в 55,4% сопровождаются появлением в полостях выводных протоков деградированных эритроцитов в сочетании с глюкозурией. Включение в комплексную терапию ХБП препарата содержащего инулин «Экоцистина» сопровождалось достоверным снижением проявлений мочевого синдрома совпадающего с нивелированием глюкозурии.*
Заключение. *Морфофункциональные проявления хронической болезни почек у пациентов без диабетического анамнеза характеризуются в ряде случаев появлением в канальцах деградированных эритроцитов и слабо выраженной глюкозурией. Включение в комплексную терапию ХБП препарата содержащего инулин «Экоцистин» сопровождается достоверным снижением глюкозурии, что косвенно указывает на снижение активности деструктивных процессов в паренхиме почек.*
Ключевые слова: *метаболизм углеводов, инулин, хроническая болезнь почек.*

Актуальность. Метаболизм клеток в своей основе предопределяет состояние жизнеспособности паренхиматозных органов (почки, печени, поджелудочной железы и др.) [2]. При этом состояние углеводного (энергетической) обмена представляет собой один из объективных маркеров выраженности деструктивных процессов на клеточном уровне и не всегда обнаружение молекул глюкозы в секретах этих органов, является следствием преодоления ими физиологического барьера цитомембран в условиях диабетической гликемии [3]. Гликирование гемоглобина представляет собой частный и наиболее изученный вариант «карамелизации» белковых молекул. Однако, в многочисленных исследованиях последних лет показано важное значение этого явления при формировании патологии практически всех паренхиматозных органов [5]. В процессе реализации деструктивного процесса в паренхиме из гликированных белков высвобождается определенное количество «свободной» глюкозы, что и регистрируется лабораторными методами исследования [6, 7]. Вместе с тем необъяснимое для клиницистов повышение этого показателя часто принимается за артефакт или относится к проявлениям нормы имеющей значительные вариации (референсные показатели) [8].

Растительный пребиотик инулин представляет собой натуральный полисахарид не имеющий искусственных аналогов. В последнее время он широко используется для стимуляции компенсаторных метаболических реакций направленных на нормализацию углеводного обмена. Установлено, что препараты, содержащие инулин в рамках базисной терапии способствуют коррекции уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, снижают проявления глюкозурии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и практически не имеют побочных эффектов [1, 4]. В урологической практике назначение препарата на основе инулина «Экоцистин» значительно улучшает состояния микробиоты и способствует купированию активности деструктивного процесса при хронический воспалениях нижних мочевых путей, однако, эффективность применения инулин содержащих препаратов в целях нивелирования проявлений глюкозурии в условиях хронической болезни почек у пациентов без сахарного диабета, ранее никто не изучал.

Berdichevsky B. A., Berdichevsky V. B., Boldyrev A. L., Bichenova A. G., Barashin D. A., Tolstoukhova N. V., Sorokina N. A., Chupin R. N., Pavlova I. V., Novoselov V. G.

METABOLIC EFFECTS OF THE DRUG BASED ON INULIN «ECOCYSTINE»

Aim. *To study the metabolic effects of the drug based on inulin «Ecocystin» affecting the state of cellular carbohydrate metabolism in parenchymal organs.*

Materials and methods. *Separately, the results of nephrobiopsy and biochemical studies of carbohydrate metabolism in 30 patients with the first clinically established diagnosis of chronic kidney disease (CKD) were analyzed. The studies were carried out according to standard methods with generally accepted statistical processing of the obtained scientific data.*

Results. *A study of the metabolic effects of the drug on the basis of inulin «Ecocystin» on the state of cellular carbohydrate metabolism in parenchymal organs using the example of the kidneys showed that chronic damage to the parenchyma with normal indicators of fasting sugar and glycated hemoglobin in 55.4% is accompanied by the appearance of in the cavities of the excretory ducts of degraded red blood cells in combination with glucosuria. The inclusion in the complex therapy of CKD of the drug containing inulin «Ecocystin» leads to a significant decrease in the manifestations of urinary syndrome coinciding with the relief of glucosuria.*

Conclusion. *Morphofunctional manifestations of chronic kidney disease in patients without a diabetic history are characterized by the appearance in the tubules of degraded red blood cells and mild glucosuria. The inclusion in the complex therapy of CKD of the drug containing inulin «Ecocystin» is accompanied by a significant decrease in glucosuria, which indirectly indicates a limitation of the activity of degenerative processes in the renal parenchyma.*

Keywords: *carbohydrate metabolism, inulin, chronic kidney disease.*

Материалы и методы. В рамках настоящего исследования у 30 пациентов нефрологического отделения ГБУЗ ТО «ОКБ № 1» в возрасте 25-45 лет с впервые выявленной по результатам диспансерных осмотров хронической болезнью почек (ХБП, CI) раздельно проанализированы заключения нефробиопсии и биохимических показателей углеводного метаболизма. Исследования проводились по стандартной методике с общепринятой статистической обработкой полученных научных данных. Из первичной документации установлено, что пациенты этой группы не страдали и не имели склонности к сахарному диабету. Они придерживались обычной диеты без сахарной перегрузки и не принимали препаратов, влияющих на уровень гликемии. В процессе текущей диспансеризации при отсутствии клинических проявлений у них лабораторно впервые выявлены изменения в общих анализах мочи. Повторные исследования в течение 2 недель подтвердили формирование стойкого изолированного мочевого синдрома характерного для хронического гломерулонефрита (протеинурия, эритроцитурия и цилиндрурия) и хронического необструктивного пиелонефрита (протеинурия, лейкоцитурия, бактериурия). Пациенты прошли полное урологическое обследование и у них не выявлено признаков органического поражения органов мочевыводящей системы. Осмотр женщин гинекологом исключил генитальную патологию. По результатам биохимического исследования углеводного обмена, специалистами эндокринологами не найдено данных за проявления сахарного диабета. Шестнадцать пациентов получали трехнедельную стандартную этиотропную терапию в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Восьми пациентам дополнительно назначался препарат на основе инулина «Экоцистин» в стандартной дозировке 3000 мг 1 раз в день. Морфологическое исследование 30 почечных биоптатов (18 с хроническим гломерулонефритом (ХГН) и 12 с хроническим первичным пиелонефритом ХПН) выполнены в 2014-2018 года по стандартной технологии в патолого-анатомическом бюро ГАУЗ ТО МК МЦ «Медицинский город». Биохимические исследования проведены в экспертной лаборатории ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1». Статистическая обработка материала проведена согласно международным требованиям, предъявляемым к обработке данных научных исследований при помощи программы для персональных компьютеров Statistica for Windows (версия 11.5). Непрерывные переменные представлены в виде M ± m. (Среднее ± стандартная ошибка среднего). Достоверность выявленных различий оценивалась по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования. В результате проведенного в рамках настоящей работы исследования установлено, что у 16 (55,4%) пациентов с впервые выявленной ХПБ не зависимо от морфологической формы поражения паренхимы (8 – с очаговой рыхлой лимфоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией в корковом слое (ХГН) и 8 – с лейкоцитарно-плазмоцитарной инфильтрацией в мозговом слое (ХПН)) при нефробиопсии обнаруживались в просвете дистальных канальцах эритроциты и продукты их распада (рис. 1.)

При предварительных биохимических исследованиях углеводного обмена в этой группе пациентов до лечения, уровень гликемии (4,8 ± 0,5 ммоль/л) и гликированного гемоглобина (5,2 ± 0,4 ммоль/л) были в пределах указывающих на стабильное течение энергетического обмена характерного для человека с не отягощенным анамнезом по сахарному диабетом

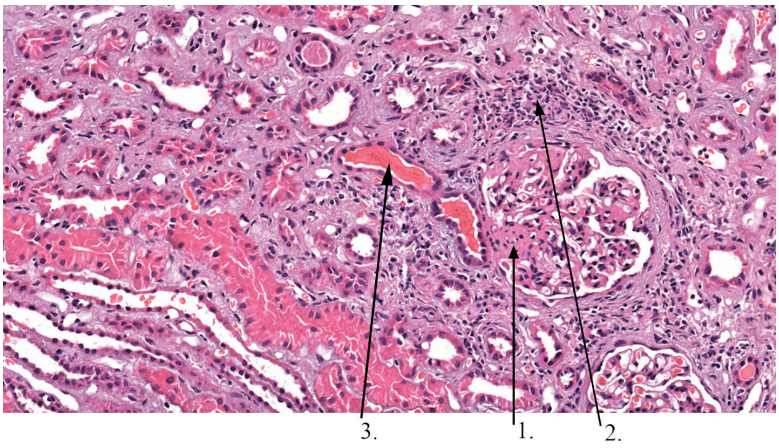


Рис. 1. Впервые выявленный хронический пиелонефрит с изолированным мочевым синдромом [ХБП С1] (1 – очаговая рыхлая лейкоцитарно-плазмоцитарная инфильтрация в корковом слое. 2 – эритроциты и продукты их распада в просвете дистальных канальцев) [Увеличение х25]

или склонности к нему. Однако обнаружение в канальцах эритроцитов и продуктов их распада совпадало с появлением сахара в моче в цифровом выражении (0,21 ± 0,02 ммоль/л) не превышающем референсных показателей (0,1-1,6 ммоль/л.) Трехнедельный курс стандартной этиотропной терапии сопровождался снижением проявлений мочевого синдрома, но не влиял на содержание сахара в моче (0,21 ± 0,02 и 0,20 ± 0,03 ммоль/л). На фоне комбинированной терапии также достигнуто снижение проявлений мочевого синдрома по критерию протеинурии, эритроцитурии и лейкоцитруии, которое достоверно сочеталось со снижением содержания сахара в моче (0,20 ± 0,03 и 0,09 ± 0,02 ммоль/л, p < 0,05). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Влияние трехнедельной стандартной этиотропной терапии ХБП и ее комбинации с препаратом на основе инулина «экоцистин» на показатели углеводного метаболизма пациентов с ХБП (M ± m)

Показатель	До лечения (n = 16)	Стандартная терапия (n = 8)	Комбинированная терапия (n = 8)
Гликемия, ммоль/л	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,4	4,5 ± 0,2
Гликированный Нв, %	5,2 ± 0,4	5,2 ± 0,3	5,2 ± 0,2
Глюкозурия, ммоль/л	0,21 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,09 ± 0,02*

*Примечание: * – p < 0,05 различия статистически достоверны (критерий достоверности t–Стьюдента).*

Обсуждение. Хроническая болезнь почек является одной из самых актуальных проблем современной нефроурологии. Появление клинических симптомов патологии констатирует собой фазу необратимых изменений в почках. Изолированный мочевой синдром выявляемый при диспансерных осмотрах позволяет диагностировать болезнь на ранних этапах развития и предпринять попытку медикаментозной коррекции функционального состояния нефрона, однако остановить патологический процесс современные методы лечения хронической болезни почек не в состоянии. Жизнеспособность паренхимы снижается, приводя пациента к состоянию хронической недостаточности требующей дорогостоящей органозаместительной терапии в виде хронического гемодиализа. Проведенное в рамках настоящей работы исследование показало, что сам факт количественного обнаружения сахара в моче у пациентов с впервые выявленной хронической болезнью почек без отягощенного анамнеза по сахарному диабету и предрасположенности к нему, не является редкостью. Однако игнорирование в этой группе пациентов с ХБП самого факта глюкозурии даже в рамках референсных показателей, может привести к недооценке влияния гликирования сахаросодержащих белков не только эритроцитов но и паренхимы в патогенезе хронического поражения нефрона. Исходя из существующих опубликованных научных работ посвященных применению для стимуляции компенсаторных метаболических реакций направленных на нормализацию углеводного обмена препаратов, содержащие инулин, в рамках базисной терапии сахарного диабета 2 типа, нами в комплексной этиотропной терапии ХБП применен препарат на основе инулина «Экоцистин» который позволил существенно снизить проявления глюкозурии.

Заключение. В результате настоящего исследования установлено, что не только качественное, но и количественное определение сахара в моче является важным показателем указывающим на возможное участие процесса гликирования в патогенеза хронического поражения паренхиматозных органов. При этом своевременная патогенетически обоснованная коррекция углеводного обмена препаратами содержащими инулин у пациентов с хронической болезнь почек нивелирует проявления глюкозурии, что может оказать положительное влияние на сохранение жизнеспособности паренхимы. И это требует специального изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакумов П. А. Козыренко Ю. В. Метаболические эффекты «Астролина» (препарата на основе инулина) у больных сахарым диабетом 2-го типа // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2008. № 4. С. 17-18.
2. Бердичевский В. Б., Бердичевский Б. А., Барашин Д. А. Хилькевич С. В., Болдырев А. Л., Биченова А. Г., Романова А. В., Расулов Ф. Р., Новоселов В. Г., Павлова И. В. Морфологические проявления нарушения энергетического метаболизма

почек // Медицинская наука и образование Урала. 2019. № 3. С. 131-134.
3. Мухин Н. А. Нефрология: Национальное руководство М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. 264 с.
4. Павлюк П. М. Состояние углеводного и липидного обмена у больных сахарным диабетом 2 типа, принимавших «Инулин-Нутримед». Киев: Семейная медицина, 2005. С. 39-40.
5. Шилов Е. М. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек. Диагностика и лечение. Спб.: «Издательство «Левша. Санкт-Петербург», 2012. 212 с.
6. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease // Am J Kidney Dis.2004. № 43. P. 1-S290.
7. Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J. et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report // Kidney Int. 2010. http:/www.kidney-international.org.
8. Locatelli F., Covic A., Eckardt K. U. et al. ERA–EDTA ERBP Advisory Board. Anaemi management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) // Nephrol Dial Transplant. 2009. № 24. P. 348-354.

Контактная информация
Бердичевский Вадим Борисович, тел.: +7-904-491-22-77,
e- mail: neurourofcn@mail.ru.

Сведения об авторах
Бердичевский Борис Аркадьевич, д. м. н., профессор кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Бердичевский Вадим Борисович, д. м. н., доцент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Болдырев Алексей Леонидович, соискатель кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Биченова Александра Григорьевна, врач-патологоанатом патолого-анатомического бюро ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень.
Барашин Андрей Дмитриевич, к. м. н., врач-радиолог Радиологического центра ГАУЗ ТО МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень.
Толстоухова Наталья Васильевна, к. м. н., зав. отделением нефрологии ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень.
Сорокина Наталья Алексеевна, заведующая лабораторией ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень.
Чупин Руслан Николаевич, соискатель кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Павлова Ирина Валерьевна, к. м. н., доцент кафедры онкологии с курсом урологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.
Новоселов Владимир Геннадьевич, зав. отделением урологии АО МСЧ «Нефтяник» г. Тюмень.

Бурматов Н. А., Сергеев К. С., Герасимов А. А.
БУ ХМАО Югры «Нижневартовская городская детская поликлиника», г. Нижневартовск
ФБГОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

КОМБИНИРОВАННАЯ МЕТОДИКА РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ЗРЕЛОГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА С ПЕРЕЛОМАМИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ

Цель. *Улучшение результатов лечения переломов плечевой кости у лиц пожилого и старческого возраста.*

Материалы и методы. *В статье рассматривается применение комбинации внутритканевой электростимуляции (ВТЭС) и комплекса специализированных упражнений для восстановления функции верхней конечности на амбулаторном этапе реабилитации пациентов пожилого и старческого возраста (179 человек), перенесших различные виды остеосинтеза по поводу переломов плечевой кости. На этапах предварительного обследования применялась методика специализированного гериатрического осмотра (СГА). Проведена объективная оценка болевого синдрома с помощью измерения электропотенциалов кожных покровов по методу Герасимова, изучены сроки временной нетрудоспособности у работающих пациентов. Интерпретация полученных результатов выполнялась по «Персонифицированной системе оценки результатов лечения пациентов травматолого-ортопедического профиля».*

Результаты. *Установлено, что применение «Комбинированного способа реабилитации верхней конечности» на ранних этапах лечения является эффективным методом борьбы с болевым синдромом, когнитивной дисфункций нервной системы. Использование оригинальной методики на более поздних этапах восстановительного лечения значительно расширяет возможности пациента к выполнению комплекса упражнений, направленных на ликвидацию контрактур суставов конечности, а также является эффективным способом профилактики и лечения осложнений нейротрофического характера, позволяет раннюю активизацию пациентов, что и приводит к сокращению общих сроков лечения и сроков временной нетрудоспособности у работающих пациентов.*

Заключение. *Предложена эффективная, патогенетически обоснованная методика реабилитации верхней конечности, разработана тактика применения внутритканевой стимуляции в отношении пациентов пожилого и старческого возраста на амбулаторном этапе восстановительного лечения.*

Ключевые слова: *лечение болевого синдрома, переломы плечевой кости, электростимуляция по Герасимову.*

Актуальность. Анализ осложнений, описанных в ряде исследований, посвященных оперативному и консервативному лечению переломов плечевой кости, свидетельствует, что наиболее часто при оценке результатов лечения в категорию удовлетворительных и неудовлетворительных исходов попадают пациенты старшей возрастной группы [1, 12]. Значительное количество неудовлетворительных исходов лечения обусловлено необходимостью длительной иммобилизации, формированием контрактур, развитием анкилоза и ригидности суставов, нейротрофическими нарушениями конечностей [21]. По мнению зарубежных и отечественных специалистов восстановительной медицины, геронтологии, неврологии, препятствием для полноценной реабилитации пациентов нейротравматологического профиля является ряд осложнений медицинского и социального характера, обусловленных особенностями пожилого возраста [4]. В литературе 1990-2000 гг. достаточно подробно изучены особенности и структура послеоперационных осложнений, изучены особенности медико-социальной реабилитации, сформированы принципы и механизмы оказания помощи данной категории лиц на всех этапах лечения [15, 19]. По мнению отечественных ученых, наиболее частыми причинами неудовлетворительных исходов лечения переломов верхней конечности, являются отсутствие возраст-ориентированной тактики ведения пациентов, учитывающей особенности консолидации перелома, иммобилизации конечности, а также нарушения эмоционально-волевой сферы, вызванные «феноменом разобщения» работы вегетативной нервной системы [10]. Современная концепция лечения переломов плечевой кости у пациентов старших возрастных периодов, ориентирована на активное применение хирургической тактики лечения [3, 30]. По мнению специалистов, с увеличением роста оперативной активности увеличивается и количество различного рода осложнений, характерных для лиц пожилого и старческого возраста, которые сопряжены с длительными сроками нетрудоспособности, замедленной консолидацией, тканевой гипоксией, манифестацией хронических заболеваний [16]. Особое внимание как в отечественной, так и в зарубежной литературе уделяется совершенствованию методов оперативной фиксации, использованию современных материалов, исключающих или сводящих к минимуму

Burmatov N. A., Sergeev K. S., Gerasimov A. A.

COMBINATION TREATMENT IN REHABILITATION OF HUMERUS FRACTURE IN ELDERLY PATIENTS

Aim. *Is to improve the results of treating humerus fractures in the elderly.*

Materials and methods. *The study analyses the use of intratissual electric stimulation (ITES) combined with the complex of special exercises for recovery of upper extremity function at the outpatient rehabilitation stage of humerus fractures in the elderly (179 patients) who underwent osteosynthesis. Special geriatric examination (SGE) was used at the pre-assessment stage. The objective pain assessment was performed by measuring skin surface electric potential according to Gerasimov. The periods of temporary work disability of the patients were also studied. The results were interpreted according to «Personalized system of assessing the results of treating trauma and orthopedic patients».*

Results. *«Combination treatment in the rehabilitation of the upper extremity» proved to be effective to fight pain and cognitive dysfunction of the nervous system. It allows the patient to do the complex of special exercises to prevent limb contracture if used during late rehabilitation period. It is an efficient method of preventing and treating neurotrophic dysfunction. The use of this technique leads to early mobilization and the reduction of treatment period and the period of temporary work disability.*

Conclusions. *The pathogenetically substantiated method of treating upper extremity, the use of intratissual electric stimulation (ITES) at the outpatient rehabilitation stage of humerus fractures in the elderly prove to be effective.*

Keywords: *treating pain syndrome, humerus fracture, upper extremity orthopedic trauma, skin surface electric potential according to Gerasimov.*

риск развития осложнений, а также особенностям послеоперационной тактики лечения пожилых пациентов. Подробно описаны осложнения, с которыми приходится сталкиваться на этапах амбулаторной реабилитации. В структуре описанных осложнений стоит отметить различные виды нарушений эмоционально-волевой сферы у пожилых людей, вследствие сложности и длительности анестезиологического пособия, явлений дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП), мышечную гипотрофию и интенсивный болевой синдром [20].

Целью данного исследования является улучшение результатов лечения переломов плечевой кости у лиц пожилого и старческого возраста и оценка эффективности применения комбинации метода ВТЭС и специального комплекса лечебной физкультуры на амбулаторном этапе восстановительного лечения.

Задачи:

1 Применить ВТЭС на амбулаторном этапе реабилитации пациентов старших возрастных групп с переломами плечевой кости.
2 Применить оригинальный комплекс лечебной физкультуры с учетом возрастных особенностей пациентов.
3 Провести оценку эффективности применяемой методики.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты в возрасте 65-89 лет, перенесшие переломы плечевой кости различного типа и локализации, получавшие курс внутритканевой стимуляции на амбулаторном этапе лечения. Проанализированы результаты лечения 179 больных с переломами плечевой кости различных типов (по классификации AO/ASIF). Проведено исследование 2 групп больных. В основную группу вошли пациенты (96 человек), перенесшие различные виды остеосинтеза по поводу переломов плечевой кости на госпитальном этапе лечения. В амбулаторном периоде лечения все пациенты основной группы получали от трех до пяти курсов ВТЭС по Герасимову на различных этапах реабилитационного лечения. Контрольная группа сформирована из пациентов с аналогичными повреждениями плечевой кости (83 человека), проходивших курс оперативного и консервативного лечения на базе различных ЛПУ, но не получавших курс ВТЭС по Герасимову. Несмотря на различие в тактике лечения, способах и методик остеосинтеза, применяемых на госпитальном этапе, общим для пациентов обеих групп было применение различных способов иммобилизации конечности (гипсовые повязки, бандажи), обеспечивающих фиксацию нескольких суставов. Лечение обеих групп больных было изучено по материалам работы травматолого- ортопедического отделения МУГБ № 1, отделения реабилитационно-восстановительного лечения г. Нижневартовска.

Всем больным были применены методы погружного остеосинтеза с последующей иммобилизацией конечности гипсовыми или иными повязками. В некоторых случаях (17 человек), при поступлении применялся метод скелетного вытяжения и постепенной репозиции перелома, но в последующем, по готовности пациента, выполнялось оперативное вмешательство в экстренно отсроченном (3-7 сутки после получения травмы) порядке. В остальных группах речь идет об оперативных вмешательствах непосредственно в день получения травмы по неотложным показаниям.

При лечении пациентов применялись различные способы накостного остеосинтеза, иммобилизация конечности осуществлялась общепринятыми гипсовыми и мягкими повязками. После появления признаков консолидации перелома гипсовая иммобилизация

заменялась на функциональную мягкую повязку, в некоторых случаях использовались бандажи, обеспечивающие адекватную фиксацию поврежденного сегмента. Распределение пациентов по возрастным категориям выполнено согласно «Классификации возрастных периодов человека», принятой ВОЗ в 1974 г. Согласно данной классификации, большинство пациентов обеих групп составили люди старческого возраста (75-89лет): 64 человека (66,66%) в основной и 46 человек (55,42%) в контрольной. Количество пациентов зрелого возраста в обследуемых группах (45-59 лет) составило по 28 (29,16%) и 35 человек (42,16%). Пациентов возрастной категории «долгожители» (свыше 90 лет), среди пациентов обеих групп было 6 человек, 4 чел. (4,16%) в основной и 2 чел. (2,40%) в контрольной группе.

Общие принципы ведения пациентов на амбулаторном этапе после оперативного и консервативного лечения позволили объединить и распределить пациентов в группах, несмотря на выбор тактики лечения. Таким образом, в обеих группах присутствуют пациенты, перенесшие различные виды погружного и чрескостного остеосинтеза плечевой кости, а также лица, получавшие курс консервативного лечения.

При лечении пациентов и изучении результатов учитывались локализация переломов, способы остеосинтеза, механизм и вид травматизма, а также структура осложнений. В обеих группах преобладали пациенты с переломами плечевой кости, большая часть которых представлена повреждениями проксимальных отделов плеча типа А и В (n = 77 (80,2%) в основной и n = 63 (75,9%) в контрольной группе). Среди переломов диафиза преобладали повреждения типа В: 11 (11,45%) в основной и 17 случаев (20,48%) в контрольной. Травмы дистального отдела плечевой кости, в обеих группах представлены метафизарными (типа А) и внутрисуставными переломами типа В и С. Количество пациентов с указанными повреждениями составило по 8 (8,33%) и 6 случаев (6,25%).

При обследовании пациентов мы воспользовались предложенным в 2015 году С. Г. Горелик алгоритмом специализированного гериатрического осмотра, состоящим из 5 разделов, исключив разделы, посвященные вопросам мальнутриции, и способности к передвижению. Согласно данному алгоритму, оценивались когнитивные возможности, моральное состояние, а также степень независимости пациента в повседневной жизни. При проведении обследования мы дополнили данный осмотр, включив раздел «Наличие и интенсивность болевого синдрома». Для оценки результатов проведенного лечения применялся «Универсальный способ персонифицированной оценки результатов лечения у пациентов ортопедо-травматологического профиля» [6]. Специализированный гериатрический осмотр позволил выявить наличие у синдрома старческой астении (ССА) у пациентов в обеих группах. Распределение пациентов в зависимости от гериатрического статуса было следующим.

Среди лиц пожилого и старческого возраста, с диагностированным ССА, в обеих группах преобладали пациенты с легкой и умеренной степенью нарушений (человек в основной 11 и 6 человек в контрольной группе). Гериатический статус большинства обследуемых лиц соответствовал состоянию преастении – по 57% (n = 54) и 58% (n = 48) в контрольной и основной группах соответственно. У остальных же пациентов явлений старческой астении не выявлено.

Специализированный гериатрический осмотр включал так же и оценку высшей нервной деятельности, которая проводилась по классической методике «Мини-исследование умственного состояния» (Folstein M. F., Folstein S. E., McHug P. R.). При изучении данных показателей, лиц с тяжелыми нарушениями нейровегетативного статуса не было.

Нарушения в сфере высшей нервной деятельности проявлялись наличием у пациентов признаков дисциркуляторной энцефалопатии I и II степени. Необходимо отметить, что при наличии у пациентов когнитивных нарушений, в комплекс кинезиотерапии включались упражнения и техники, направленные на восстановление объема движений в суставах конечности, и упражнения, направленные на воспитание и развития чувства равновесия, координации и концентрацию внимания.

Таким образом, изучив ряд показателей, характеризующих физическое и морально-волевое состояние можно сделать заключение о том, что среди пациентов обеих групп преобладали физически здоровые люди с удовлетворительным уровнем реабилитационного потенциала.

Характеристика метода лечения. Основным методом лечения являлся метод внутритканевой стимуляции по Герасимову. Параллельно с проведением процедур пациенты обучались основам выполнения комплекса ЛФК. Показания к применению заявленного метода можно разделить на 3 категории. Первая категория касается раннего этапа реабилитации после операций и ставит задачей устранения болевого синдрома, профилактику развития контрактур с минимальными болевыми ощущениями для пациента и осевой нагрузкой на кость. Это ранний послеоперационный, а в случае консервативной тактики лечения-иммобилизационный периоды лечения повреждений верхней конечности. Вторая категория показаний включает нарушение подвижности суставов, обусловленные постиммобилизационными, нейрогенными и болевыми контрактурами верхней конечности.

Завершающий этап реабилитации также включает в себя электростимуляцию, но скорее направленную на ликвидацию и нивелирование специфических нарушений в виде нарушений биомеханики движений. Это достигается стимуляцией триггерных точек, расположенных в области пояса верхних конечностей, введением в комплекс ЛФК элементов, развивающих навыки равновесия и координации (авторы Н. А. Бурматов, А. А. Герасимов, К. С. Сергеев).

Для объективной оценки степени интенсивности болевого синдрома применялась «Методика кожной электрометрии» (авторское свидетельство № 1456069 от 1989 г.А.А. Герасимов). С помощью оригинального прибора производится регистрация кожных проявлений активности вегетативной нервной системы путем измерения электрического потенциала кожи в симметричных участках конечностей. Прибор регистрирует электропотенциал (ЭП), возникающий на электроде в контакте с кожей. Электрический сигнал регистрируется с помощью милливольтметра, установленного на выходе усилителя, таким образом, электрический потенциал регистрируется в милливольтах (мВ). Измерение проводились на верхней конечности, в триггерных точках, расположенных в лопаточной и паравертебральных областях – в точках максимальной болезненности. Показания прибора фиксируют. Затем производят измерения в симметричной точке с противоположной стороны. Полученные результаты соотносят друг с другом путем деления и получают коэффициент асимметрии (КА). У здорового человека данное соотношение равно или варьирует от 0,8 до 1,2 и не превышают данных пределов. Наличие болевого синдрома сопровождается увеличением асимметрии. Чем сильнее боль – тем выше коэффициент асимметрии (2-5, реже 10 и более). Зона болевых ощущений может локализоваться или проецироваться на небольшом участке. В этих случаях в проекции очага центра боли регистрируется максимальная асимметрия потенциала по сравнению с противоположной стороной. По мере удаления электрода от центра болевого участка к его периферии, асимметрия постепенно уменьшается. Чем интенсивнее боль – тем из большей площади отмечается асимметрия, вовлекая в процесс несколько дерматомов. Степень интенсивности болевого синдрома оценивалась согласно предложенным ранее критериям электрометрического определения степени интенсивности боли.

Необходимо отметить, что при острой боли электропотенциал уменьшается, в сравнении с противоположной стороной. Это связано с явлениями декомпенсации в окончаниях симпатической нервной системы, характерных для хронического процесса. Поэтому пользоваться данным коэффициентом можно как при хроническом, так и при остром болевом синдроме. При наличии боли в двух симметричных участках можно определить только превалирование степени болевых ощущений на одной из сторон. Данные особенности реактивности вегетативной нервной системы позволяют провести дифференциальную диагностику болевого синдрома у пациентов с последствиями скелетной травмы, определить тактику применения ВТЭС и подобрать комплекс упражнений индивидуально для каждого пациента с учетом его вегетативного и физического статуса.

Результаты и обсуждение. Результаты лечения оценивались на основании данных клинического обследования (осмотр, сбор анамнеза), стандартных методов параклинического исследования – рентгенографии, магнитно-резонансная томографии. При субъективном обследовании оценивали боль, функциональность, возможность нагрузки конечности, активность, состояние эмоционально-волевой сферы, изменение качества жизни. При объективном обследовании учитывали наличие отеков, атрофии мышц, объем движений, состояние кровообращения и иннервации конечности. Несмотря на различие в тактике лечения переломов на госпитальном этапе, вида и особенностей иммобилизации конечности, некая общность симптоматики позволила нам ряд основных причин обращения пациентов за помощью в отделения реабилитациии распределить их по степени значимости:

1. Наличие хронического болевого синдрома – 95% пациентов.
2. Наличие контрактур суставов конечности – 67% пациентов.
3. Осложнения неврологического характера в виде трофических, вазомоторных расстройств.

Результаты кожной электрометрии выявили у обследуемых пациентов наличие болевого синдрома различной интенсивности (от умеренной до сильной). Боли носили иррадиирующий характер, в некоторых случаях присутствовали нарушения как экстравертебрального, так и вертебрального генеза. К экстравертебральным проявлениям нами отнесены локальные болевые ощущения в области перелома/оперативного вмешательства (30%), а также болевые контрактуры суставов верхней конечности. Вертебральные проявления характеризовались наличием болевого синдрома, обусловленного манифестацией остеохондроза, нарушением и ограничением функции позвоночного столба.

Вся совокупность пациентов, испытывающих болевой синдром была разделена на три целевые группы:

1. Пациенты с хроническим болевым синдромом с выраженной нейропатической составляющей.
2. Пациенты с нарушениями функциональной активности конечности ввиду наличия посттравматических контрактур различной степени.
3. Нарушения функциональной активности нервно-мышечного аппарата при повреждениях нервной системы на периферии (сопутствующие компрессионные и контузионные повреждения нервов верхней конечности).

При детализации данных анамнеза, проведения клинического осмотра и анализе данных электрометрии, выяснилось, что у 90% пациентов обеих групп наибольшая болезненность локализовалась по ходу склеротомов шейных и грудных позвонков. Боли носили хронический характер и имели вертеброгенное происхождение.

Изучение эффективности применяемого способа лечения основано на регистрации наличия и сравнении интенсивности болевого синдрома, длительности сроков лечения и нетрудоспособности (у работающих)

пациентов. Изучение длительности амбулаторного периода лечения пациентов обеих групп показало, что в контрольной группе она ниже (61,4 ± 1,7 против 78,1 ± 11,3 дней). В полученных значениях определяется статистически достоверная разница (P < 0,05).

Сроки госпитального периода сравнивались в отношении обеих групп больных. Анализируя вышеизложенные показатели, можно считать, что продолжительность госпитального периода (12,2 ± 1,9 и 12,7 ± 2,1 дня) в обеих группах одинакова (P < 0,05).

При изучении данных показателей, из исследования исключались пациенты (7 человек) с сопутствующими контузионными и ишемическими повреждениями нервов.

Сроки временной нетрудоспособности изучались у 27 больных в контрольной группе и у 38 больных (работающих официально) основной группы. В контрольной группе они составили 72,5 ± 5,4 дня, а в основной – 58,6 ± 6,3. В полученных значениях определяется статистическая достоверная разница (P < 0,05). Как видно из этих показателей, на срок нетрудоспособности влияет выбор метода лечения.

Оценка результатов проведенного лечения проводилась «Универсальным способом персонифицированной оценки результатов лечения у пациентов ортопедо-травматологического профиля», предложенным в 2014 году [10].

Суть метода заключается в том, что группу пациентов делят на две подгруппы, в зависимости от желаемого результата (ЖР): пациенты, чувствовавшие до травмы себя хорошо и ожидающие от лечения результат с оценкой «отлично» или «хорошо» (по шкале DASH от 0-8 баллов). Во вторую подгруппу относят пациентов, со сниженным уровнем физической активности на фоне сопутствующих заболеваний. В этом случае количество баллов составляло от 9 до 20, что соответствовало оценке «удовлетворительно». После проведенного лечения проводят контрольный опрос, в ходе которого определяют в баллах достигнутый результат (ДР). Далее, итоговый результат (ИР) рассчитывается по формуле.

Величина итогового результата, равная 100% – свидетельствует о достижении желаемого результата, при этом полученный результат лечения расценивается как «отличный». При диапазоне значений итогового результата более 90, но менее 100%, ИР расценивался как «хороший». К удовлетворительному результату отнесены показатели ИР более 80, но менее 90%. Значение итогового результата равному 80 или менее процентов расценивается как неудовлетворительный.

Проведение результатов опроса перед началом курса реабилитации показало, что желаемый результат был одинаков в подгруппах «а» и «б» основной и контрольной групп. Он составил 6,8 и 14,4 балла в основной и 6,7 и 14,2 в контрольной.

Итоговые результаты лечения основной группы были следующими: в подгруппе «А» уровень исходного результата составил 6,7 ± 2,4; в подгруппе «Б» 9,6 балла. В контрольной группе данные показатели составили 6,8 и 14,2 балла. Анализ и сравнение итоговых результатов лечения, выявили статистически достоверную разницу между результатами лечения пациентов подгрупп «А» и «Б» в обеих группах.

Заключение. Способы и методики лечения скелетной травмы, применяемые амбулаторной практике и описанные в литературе, достаточно четко определили круг проблем, возникающих на амбулаторном этапе реабилитации. Анализ тематической литературы последнего десятилетия, позволяет сделать ряд выводов о малой эффективность мер, направленных на нивелирование гериатрических синдромов и поддержание социальной независимости пациентов пожилого и старческого возраста, что является частой причиной неудовлетворительного лечения [11]. Значительное количество публикаций, посвященных восстановительному лечению лиц с повреждениями костей пояса верхних конечностей, свидетельствует о необходимости изучения и совершенствования методик восстановления пациентов пожилого и старческого возраста [17, 21, 22]. Ряд специфических осложнений, неизбежно возникающих после перенесенной травмы, оперативного лечения, длительной анестезии, а также хронический болевой синдром, согласно единому мнению отечественных и зарубежных коллег, является серьёзным препятствием для достижения удовлетворительного результата лечения [25]. Высокая же эффективность оригинального метода лечения, на наш взгляд, обусловлена несколькими причинами:

1. Внутритканевая электростимуляция является патогенетически обоснованным методом борьбы с болевым синдромом.
2. Выполнение электрометрии кожи перед началом курса реабилитации дает четкое представление о локализации, степени и характере болевого синдрома, что в свою очередь позволяет сформировать более полное представление о состоянии пациента.
3. Регистрация кожного электропотенциала в процессе лечения, позволяет отслеживать динамику болевого синдрома и в случае необходимости, своевременно корректировать тактику и осуществлять формирование комплекса лечебной физкультуры соизмеримо состоянию и возможностям пациентов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апагуни А. Э., Арзуманов С. В., Воротников А. А., Ульянченко М. И. Анатомо-функциональные исходы оперативного лечения больных с переломами диафиза плечевой кости // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. Т. 20, № 4. С. 32-35.
2. Батышева Т. Т., Скворцов Д. В., Труханов А. И. Современные технологии диагностики и реабилитации в неврологии и ортопедии. М., 2005. С. 256.

3. Беленький И. Г., Майоров Б. А., Ли С. Х. Оперативное лечение переломов диафиза плечевой кости. Современный взгляд на проблемы и пути их решения // Фундаментальные исследования. 2014. № 10 (9). С. 1849-1857.
4. Воробьев А. В. Возрастные и анатомо-рентгенологические варианты строения акромиально-ключичных сочленений // VII съезд травматологов-ортопедов России. Новосибирск, 2002. Т. 2. С. 326-327.
5. Вялова С. В. Лимфотропная терапия дисциркуляторной энцефалопатии у больных артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.05. Н. Новгород, 2005. С. 20-21.
6. Гаркави Д. Универсальный способ персонифицированной оценки результатов лечения у пациентов ортопедо-травматологического профиля // Врач. 2014. № 7. С. 31.
7. Горелик С. Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика хирургической помощи больным пожилого и старческого возраста // Научные ведомости Белгородского Университета. 2012. № 4 (123). С. 255-257.
8. Герасимов А. А. Особенности диагностики и лечения болевых синдромов позвоночник // Современные проблемы внутритканевой электростимуляции: мат-лы конф. (Екатеринбург. 20 октября 2011). Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМА, 2011. С. 9-14.
9. Дамулин И. В., Брыжахина В. Г. Нарушение равновесия и ходьбы у пожилых больных с дисциркуляторной энцефалопатией и сосудистой деменцией // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2002. № 8. С. 42-48.
10. Ильницкий А. Н., Прощаев К. И. Старческая астения (frailty) как концепция современной геронтологии // Электронный науч. Журн. Геронтология. 2013. № 1: URL: http://gerontology.esrae.ru/1-2. (Дата обращения 22.03.2018).
11. Олькова Н. В., Болотнова Т. В. Некоторые аспекты медико-социальной экспертизы и медико-социальной реабилитации лиц пенсионного возраста в Тюменской области // Медицинская наука и образование Урала. 2017. № 1. С. 105-108.
12. Парамонова Н. Г., Леншина М. В. Влияние ВТЭС на когнитивные функции больных с дисциркуляторной энцефалопатии II стадии // Современные проблемы внутритканевой электростимуляции: мат-лы конф. (Екатеринбург, 20 октября 2011). Екатеринбург: ГБОУ ВПО УГМА, 2011. С. 84-85.
13. Пассери Марио Обучение в области гериатрии. Проблема, которая интересует всю Европу. Гериатрия в лекциях. Том 2. М.: «Ньюдиамед», 2005. С. 451-455.
14. Прощаев К. И., Ильницкий А. Н., Жернакова Н. И. Основные гериатрические синдромы. Белгород: АНО «НИМЦ «Геронтология», 2012. С. 125-35.
15. Усенко Л. В., Ейд Р. Ш., Криштафор А. А. Профилактика и коррекция послеоперационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста. Методические рекомендации. Днепропетровск, 2008.
16. Цурко В. В. Остеоартроз: факторы риска и возможные пути профилактики // Клин. геронтология. 2001. № 7 (1-2). С. 45-51.
17. Челышева И. А. Когнитивные и эмоциональные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии: дис. … д-ра мед. наук: 14.00.13. Иваново, 2004. 320 с.
18. Шнайдер Н. А. Постоперационная когнитивная дисфункция // Неврологический журнал. 2005. № 10 (4). С. 37-43.
19. Ali E., Griffiths D., Obi N., Tytherleigh-Strong G., Van Rensburg L. Nonoperative treatment of humeral shaft fractures revisited // J. Shoulder Elbow Surg. 2014. 2015. P. 213-248.
20. Amillo S., Barrios R. H., Martínez-Peric R., Losada J. I. Surgical treatment of the radial nerve lesions associated with fractures of the humerus // J Orthop Trauma. 1993. Vol. 7 (3). P. 211-215.
21. Castoldi F., Blonna D., Assom M. Simple and complex fractures of the humerus. 2015. № 1. P. 213-248.
22. Cognet J. M., Fabre T., Durandeau A. Persistent radial palsy after humeral diaphyseal fracture: cause, treatment and results. 30 operated cases // Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. 2002. Vol. 88 (7). P. 655-662.
23. Deiner S. Silverstein J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction // Br J Anaesth. 2009. № 103. P. 11:41-46.
24. Ruedi T. P., Buckley R. E., Moran C. G. AO Principles of Fracture Management: second expanded edition. AO Publishing, Switzerland, 2007. P. 597-607.
25. Schmidt C., Raspe H., Pfingsten M. et al. Back pain in the German adult population // Spine. 2007. Vol. 37 (18). P. 2005-2011.
26. Steinmetz J., Christensen K. B. Lund T., Lohse Rasmussen L. S., D Group. Long-term consequence of postoperative cognitive dysfunction // Anesthesiology. 2009. Vol. 110 (3). P. 548-545.
27. Tong G. O., Bavonratanavech S. AO Manual of fracture management. Minimally Invasive Plate Osteosynthesis (MIPO). AO Publishing, Switzerland. 2007. P. 144-178.
28. Tytherleigh-Strong G., Walls N., McQueen M. M. The epidemiology of humeral shaft fractures // J. Bone Joint Surg. Br. 1998. Vol. 80. P. 249-253.
29. Jelic V. et al. Quantitative electroencephalography in mild cognitive impairment: longitudinal changes and possible prediction of Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. 2000. Vol. 21 (4). P. 533-540.
30. Winters J. C., Sobel J. S., Groenier K. H. et al. Comparison of physiotherapy, manipulation, and corticosteroid injection for treating shoulder complaints in general practice: randomised, single blind study // BMJ. 1997. Vol. 314. P. 1320-1325.

Контактная информация

Бурматов Никита Александрович, тел.: +7-912-935-77-78, e-mail: burmatov.n@yandex.ru.

Сведения об авторах

Бурматов Никита Александрович, к. м. н., заведующий отделением БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская городская детская поликлиника».

Сергеев Константин Сергеевич, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом детской травматологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Герасимов Андрей Александрович, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой Медицины Катастроф ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург.

Мухачева С. Ю., Петров В. Г., Сипачев Н. В., Бойцов И. В., Ердушкин Е. С.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО ОБ № 12, г. Заводоуковск

АБДОМИНАЛЬНЫЙ КОМПАРТМЕН-СИНДРОМ

Освещены современные представления о классификации и патогенезе интраабдоминальной гипертензии (ИАГ) и абдоминального компартмент-синдрома (АКС). Показано, что ИАГ и АКС приводят к снижению абдоминального перфузионного давления (АПД) и является одной из причин летальных исходов пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ОП).
Продемонстрирован случай наблюдения острого АКС у пациентки с тяжелым ОП, ранее перенесшей оперативное лечение по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – эзофагофундопликацию по Ниссену. Показано, что ИАГ > 35 мм рт. ст. и снижение АПД < 50 мм рт. ст. могут вызвать необратимые изменения в органах и системах организма и в течение непродолжительного времени привести к летальному исходу.
Ключевые слова: *абдоминальный компартмент-синдром, интраабдоминальная гипертензия, абдоминальное перфузионное давление, острый панкреатит, эзофагофудопликация по Ниссну, абдоминальная хирургия.*

Введение. Термин «интраабдоминальный компартмент-синдром» (Intra-abdominal compartment syndrome) был введен в 1989 году J. Fietsam и соавт. в своем исследовании «Интраабдоминальный компартмент-синдром, как осложнение разрыва аневризмы брюшного отдела аорты», опубликованного в журнале The American Surgeon [12, 25]. Однако первое описание абдоминального компартмент-синдрома (АКС) принадлежит I. Kron (1984), включая методику измерения интраабдоминального давления (ИАД) посредством измерения давления в мочевом пузыре, которое рекомендуется и в настоящее время [18]. Marey был первым, кто задокументировал в 1863 году влияние индраабдоминальной гипертензии (ИАГ) на дыхательную функцию. Burt (1870) и Henricius (1890) подтвердили идею, что высокое внутригрудное давление вызывает дыхательную недостаточность и смерть. В 1911 году Emerson продемонстрировал, что повышенное ИАД вызывает смерть от сердечно-сосудистой недостаточности [7, 22]. Thorington и Schmidt в своем исследовании в 1923 году продемонстрировали, что декомпрессия брюшной полости может восстановить мочеиспускание. В 1947 году Bradley показал, что повышение ИАД до 20 мм рт. ст. приводит к снижению почечного кровотока на 24,4%, снижению клубочковой фильтрации на 27,5% и олигурии. В более поздних исследованиях было показано, что олигурия развивается при ИАГ 15 мм рт. ст., а анурия при 30 мм рт. ст. В 1987 г. C. Caldwell et al. в опыте на животных продемонстрировали, что увеличение ИАД до 20-40 мм рт. ст. вызывает уменьшение кровотока в органах брюшной полости, кроме надпочечников [25].

Разработка основных принципов диагностики и лечения АКС стала развиваться в последние 15 лет. Критерии и определения ИАГ и АКС были установлены Всемирным обществом по абдоминальному компартмент-синдрому (World Society on the Abdominal Compartment Syndrome – WSACS) в 2006 г. [21] и пересмотрены в 2013 [17].

У здоровых людей ИАД колеблется от 0 до 5 мм рт. ст. и зависит от дыхательного цикла [24]. Любое увеличение объема содержимого брюшной полости и забрюшинного пространства может привести к ИАГ. ИАГ определяется как устойчивое или повторное патологическое повышение уровня ИАД до 12 мм рт. ст. или выше и подразделяется на четыре класса: I класс (ИАГ 12-15 мм рт. ст.), II класс (16-20 мм рт. ст.), III (21-25 мм рт. ст.) и IV класс (> 25 мм рт. ст.). АКС – это постоянная ИАГ > 20 мм рт. ст., связанная с новой дисфункцией/недостаточностью органов. АКС приводит к церебральным, респираторным, почечным и сердечно-сосудистым нарушениям. Кроме того, АКС может вызывать гипоперфузию брыжейки и последующую ишемию органов брюшной полости [28].

Факторы риска ИАГ и АКС можно разделить на 3 основные группы [17]:

– связанные с уменьшением соответствия передней брюшной стенки и содержимого брюшной полости: высокий индекс массы тела, беременность, механическая вентиляция, использование ПДКВ или автоматическое ПДКВ (PEEP > 10 мм вод. ст)., базальная пневмония, пневмоперитонеум, абдоминальная хирургия, особенно с плотным закрытием живота, пневматическая противоударная одежда, prone positioning, кровотечение и гематома передней брюшной стенки и брюшной полости, обширные ожоги тела;
– связанные с повышенным внутрибрюшинного содержимого: гастропарез, растяжение желудка, кишечная непроходимость, заворот кишечника, псевдообструкция толстого кишечника, внутрибрюшинная или забрюшинная гематома, Damage control, дисфункция печени с асцитом, абдоминальная инфекция (перитонит, панкреатит), гемоперитонеум, пневмоперитонеум, серьезная травма, чрезмерная инсуфляция газа во время лапароскопии, перитонеальный диализ;

Mukhacheva S. Yu., Petrov V. G., Sipachev N. V., Boytsov I. V., Erdushkin E. S.

ABDOMINAL COMPARTMENT–SYNDROME

In this article, we discuss modern ideas on classification and pathogenesis of intra-abdominal hypertension (IAH) and abdominal compartment syndrome (ACS). It is shown that IAH and ACS leads to decrease in abdominal perfusion pressure (APP) and is one of the causes of death in patients with severe acute pancreatitis (AP). We demonstrate a case of acute ACS observation in a patient with severe AP, who had previously undergone surgical treatment for diaphragmatic esophageal orifice hernia – Nissen fundoplication. It is shown that IAH > 35 mmHg and a decrease in APP < 50 mmHg can cause irreversible changes in organs and systems of the body and in a short time lead to death.

Keywords: *abdominal compartment syndrome, intra-abdominal hypertension, abdominal perfusion pressure, acute pancreatitis, Nissen fundoplication, abdominal surgery.*

– связанные с капиллярной утечкой и массивной инфузией жидкости: ацидоз (pH ниже 7,2), гипотермия (внутренняя температура ниже 33 С°), коагулопатия, многократные переливание крови при травме (> 10 единиц за 24 часа), сепсис или бактериемия, септический шок, массивная инфузия жидкости (> 5л коллоидов или > 1л кристаллоидов в течение 24 часов при наличии капиллярной утечки и положительного баланса жидкости), обширные ожоги.

Один или несколько этих факторов могут привести ИАГ и АКС.

В свою очередь, АКС подразделяется на первичный и вторичный. Первичный АКС возникает в результате травмы или заболевания органов брюшной или тазовой области, которые требуют хирургического вмешательства, или состояний, которые развиваются после операции на органах брюшной полости (травматическое повреждение, механическая кишечная непроходимость, массивное внутрибрюшное и забрюшинное кровотечение, нестабильные переломы тазового кольца с кровотечением, избыточное послеоперационное закрытие брюшной стенки натяжным способом и др.). Вторичный АКС развивается у пациентов отделения интенсивной терапии и не связан с нарушением целостности органов брюшной полости и малого таза (тяжелая инфекция брюшной полости, тяжелый острый панкреатит (ОП), сепсис, динамическая кишечная непроходимость, декомпенсированный асцит, избыточная инфузионная терапия, обширная ожоговая травма и др.).

Эффекты, вызываемые ИАГ и АКС, могут вызвать нарушение функции многих органов и систем организма и привести к полиорганной недостаточности (ПОН). Так растяжение диафрагмы приводит к уменьшению внутригрудного пространства и повышению внутригрудного давления. Это в свою очередь приводит, во-первых к церебральному эффекту, который связан с повышением давления в верхней полой вене, уменьшению венозного возврата к сердцу и нарушению церебрального кровотока на фоне повышенного внутримозгового давления. Во-вторых, возникают нарушения респираторной функции за счет снижения вентиляционного объема легких и гипоксии. Сдавление нижней полой вены, вызванное ИАГ, приводит к повышению центрального венозного давления, нарушению венозного возврата и периферическому отеку. Это приводит к увеличению нагрузки на миокард и нарушению кардиальной функции.

Снижение сердечного выброса приводит к снижению перфузии тканей и ишемии органов брюшной полости, что приводит к нарушению гастроинтестинальной функции. В связи с этим в современных рекомендациях по диагностике и лечению ИАГ и АКС основное значение придается абдоминальному перфузионному давлению (АПД), которое определяется, как показатель адекватной абдоминальной перфузии. АПД указывает на давление, доступное для перфузии органов брюшной полости и указывает на тяжесть ИАГ [3, 21]. АПД рассчитывается по формуле – среднее АД минус ИАД. M. L. Malbrain и соавт. (2006) рекомендовали поддерживать АПД на уровне выше 50-60 мм рт. ст. для пациентов с ИАГ, которым не требуется немедленного оперативного вмешательства [21].

Нарушение ренальной функции происходит за счет сдавления нижней полой вены и непосредственного сдавления паренхимы почек, что приводит к снижению почечного кровотока. Активируется ренин-ангиотензинная система, что дополнительно повышает внутрибрюшное давление и нагрузку на сердце. Нарушение ренальной функции проявляется олиго- и анурией, несмотря на активную гидратацию. MLCheatham (2009) указывает на необходимость поддержания АПД на уровне более 60 мм рт. ст., что приводит к снижению частоты почечной недостаточности. [6].

ИАГ приводит к нарушениям периферической перфузии. Повышается сопротивление в периферических сосудах и уменьшается кровоток в бедренной артерии до 60% [15].

Наглядно влияние АКС на функции органов и систем организма, имеющее фатальное значение, мы хотим продемонстрировать клиническим наблюдением резкого повышение ИАД у пациентки с ОП, которой ранее выполнена антирефлюксная операция по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Клинический случай. Пациентка Т., 1963 года рождения, доставлена в приемное отделение областной

больницы № 12 г. Заводоуковска (Тюменской области) с жалобами на боли в верхних отделах живота, резкое вздутие живота, тошноту 01.03.2019 в 22-30. Данные жалобы возникли резко, за 2 часа до поступления на фоне полного здоровья после приема жирной пищи. Из анамнеза удалось выяснить, что 7 лет назад пациентка оперирована по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы – выполнена эндоскопическая эзофагофундопликация по Ниссену. При объективном осмотре – общее состояние тяжелое, пациентка в сознании, но вялая, адинамичная. На вопросы отвечает с трудом. Кожные покровы верхней части тела бледно-розовой окраски, а ниже пупка – с синюшным оттенком. Обращает на себя отек тканей в средней и нижней части тела, нижних конечностей. Аускультптативно – дыхание проводится во все отделы, жесткое, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон. Частота дыхательных движений – 22 в минуту. Сатурация кислорода – 92%. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 132 в минуту. Живот резко вздут, напряжен, перистальтика очень вялая, единичная. Печень пальпации не доступна из-за вздутия живота, однако печеночная тупость сохранена. Пациентке выполнена обзорная рентгенография брюшной полости стоя – газа в брюшной полости нет, отмечается резкое вздутие петель кишечника. Уровней жидкости и чаш Клойбера нет. В общем анализе крови – лейкоцитоз до 19×10^9/л. В биохимических анализах – повышение амилазы крови до 730 МЕ/Л, сахар крови повышен до 12,3г/л, мочевина – 9,5 ммоль/л, креатинин – 150 мкмоль/л.

Установлен мочевой катетер – мочи в мочевом пузыре нет. В мочевой катетер введено 25 мл физиологического раствора, измерено давление в мочевом пузыре – более 35 мм рт. ст. Был выставлен диагноз – тяжелый ОП, осложненный острым АКС, который и послужил показанием к экстренному оперативному вмешательству (АПД < 50 мм рт. ст.). Через час после поступления в стационар пациентка доставлена в операционную. На операционном столе проведена преинфузия 500 мл физиологического раствора. На момент интубации сатурация кислорода снизилась до 88%. В 23-50 выполнена средне-срединная лапаротомия. Кровотечения из подкожной клетчатки нет, выраженная отечность тканей передней брюшной стенки. При вскрытии брюшины в рану под давлением стали пролабировать переваздутые петли тонкого кишечника и желудок. При этом сатурация выросла до 99%. Проведена ревизия брюшной полости. Стенки желудка и кишечника отечны, бледно-розовой окраски, отмечается венозный стаз и множественные очаги ишемии. Явных признаков механической кишечной непроходимости не обнаружено. Вскрыта сальниковая сумка, осмотрена поджелудочная железа – уплотнена, отечна, желтовато-сероватого цвета, местами отмечается геморрагическое пропитывание паренхимы, дольчатость не прослеживается, отмечается отек перипанкреатической клетчатки. С трудом удалось ввести в желудок назогастральный зонд (из-за ранее перенесенной эзофагофундопликации). Под давлением выделилось большое количество воздуха, желудок и верхние отделы тонкой кишки опали. После этого состояние стенки полых органов явно улучшилось – отек тканей стал значительно меньше, уменьшилась ишемия – в местах небольших травм стала выделяться темная кровь. Операция закончена подшиванием проленовой сетки к краям апоневроза и наложением редких швов на кожу. На протяжении всей операции, которая продолжалась 55 минут, у пациентки гемодинамика стойко удерживалась на низких цифрах, не превышающих 100/60 мм рт. ст., несмотря на то, что ей было введено 1000 мл растворов и 8 мг допамина. При переводе в реанимационное отделение АД составило 100/60 мм рт. ст. Дальнейшие реанимационные мероприятия продолжены в отделении реанимации, однако они не имели эффекта. У пациентки сохранялась стойкая гипотония несмотря проведение реанимационных мероприятий по утвержденным стандартам. Нарастала печеночная (повышение билирубина до 56 ммоль/л, АЛТ – до 120 ммоль/л), почечная (анурия, повышение мочевины до 15,602 ммоль/л, креатинина до 190 мкмоль/л) недостаточность. На фоне нарастающей ПОН 02.03.2019 в 10-45 наступила смерть. При патологоанатомическом вскрытии отмечались очаговые кровоизлияния плевры нижней доли правого легкого. Слизистая желудка, двенадцатиперстной кишки темно-красного цвета, слизистая тонкого и толстого кишечника серого цвета. В брыжейке тонкой кишки отмечался спазм и тромбоз сосудов. При микроскопическом исследовании отмечено нарушение структуры стенок желудка и кишечника за счет резкого отека, обширных очагов некроза слизистого слоя со стазом и тромбозом сосудов подслизистого слоя. На отдельных участках некрозы распространялись практически на всю толщу кишечной стенки. Структура почек резко нарушена, с тотальным нефронекрозом эпителия проксимального отдела нефрона, клеточность клубочков снижена. При гистологическом исследовании поджелудочной железы отмечался тотальный некроз ткани, с очаговыми кровоизлияниями и лейкоцитарной инфильтрацией.

Обсуждение. Основными предрасполагающими факторами летальных исходов пациентов с ОП являются: ПОН, размеры некротических изменений паренхимы поджелудочной железы и наличие бактериальной инфекции [13]. В литературе появляется все больше сообщений о том, что причиной смерти пациентов с ОП, умерших от ранней ПОН, является острый АКС. Массивная гидратация во время реанимационных мероприятий в сочетании с тяжелым воспалительным процессом в забрюшинном пространстве может способствовать висцеральному отеку, приводящему к повышению ИАД и ИАГ. Острая ИАГ может в тяжелых случаях привести к ранней дисфункции органов и АКС [29].

Частота возникновения ИАГ у пациентов с тяжелым ОП составляет приблизительно 60% [2, 8]. У пациентов с тяжелым ОП ИАГ > 25 мм рт. ст. встречается в 30% [23], а ИАГ > 15 мм рт. ст. у 78% [10]. M. L. Malbrain и соавт. (2004) сообщили о распространенности ИАГ среди пациентов палаты интенсивной терапии выше 12 мм рт. ст. – 59%, у 8,2% из этих пациентов был АКС [20]. У пациентов с абдоминальной хирургической патологией частота ИАГ > 20 мм рт. ст. составляет 33-39% [4, 11, 19, 26, 27]. Смертность пациентов с тяжелым ОП, у которых развивался АКС, высока и составляет 50-75% [9].

В нашем наблюдении у пациентки с ОП было несколько предрасполагающих факторов к развитию АКС. Во-первых, пациентка имела повышенный индекс массы тела. Вторым важным фактором явилась ИАГ, обусловленная отсутствием возможности эвакуации газов и желудочного содержимого из пищеварительной трубки на фоне возникновения рвотного рефлекса. Рвота при ОП наблюдается у 60% пациентов и связана с нарушением микроциркуляции в поджелудочной железе и верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Острая дилатация желудка и верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ОП сама по себе может быть причиной фатального АКС [14]. В нашем случае ранее перенесенная операция – эзофагофундопликация по Ниссену – еще более усугубила состояние, поскольку антирефлюксная манжета является препятствием рвоте и может привести к острому расширению желудка, вплоть до его перфорации [1].

Степень ИАГ при ОП прямо коррелирует с выраженностью нарушений в органах брюшной полости и величиной летальности. P. Keskinen и соавт (2007) указывает, что ИАГ выше 10 мм рт. ст. в течение 1-2 суток приводит к летальности в 3-7% наблюдений, а при увеличении этой величины более 35 мм рт. ст. в течение 6-7 часов приводит к неблагоприятным последствиям и смерти в 100% случаев [2, 16]. В нашем наблюдении острое расширение желудка и кишечника привело к резкому повышению ИАГ более 35 мм рт. ст. и АКС. АКС привел к снижению перфузии кишечной стенки, что было отмечено на операции (множественные участки ишемии, которые впоследствии привели к некрозу). Величина АПД в нашем наблюдении не превышала 40-50 мм рт. ст. Хотя WSACS (2013) не рекомендует использовать уровень АПД как показатель возможности и обоснованности проведения реанимационных мероприятий у пациентов в критических состояниях, большинство исследователей сходятся во мнении о том, что величина АПД менее 50 мм рт. ст. является конечной точкой реанимации, т. е. свидетельствует о необратимых изменениях в органах и системах [5, 21].

Резвившиеся тяжелые изменения в тканях и органах пациентки, вызванные острым АКС, скорее всего, к моменту проведения лапаротомии были уже необратимыми. В связи с этим, быстро предпринятые попытки декомпрессии желудочно-кишечного тракта не имели успеха.

Заключение. Патологический симптомокомплекс, названный АКС, реально существует и является очень тяжелым осложнением у пациентов с острой хирургической патологией, поскольку приводит к нарушению практически всех жизненно важных функций организма, требует своевременной диагностики и немедленного лечения. Наше наблюдение показало, что любые нарушения эвакуации из кишечной трубки на фоне ОП может привести к резкому повышению ИАД и вызвать острый АКС с тяжелой ПОН, имеющей фатальные последствия для пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Петров В. Г., Выдрина Е. Д., Бродер И. А. и соавт. Случай дилатационного разрыва желудка на фоне острой механической кишечной непроходимости у пациентки, оперированной по поводу грыжи пищеводного отверстия диафрагмы (к вопросу о хирургическом лечении пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью) // Эндоскопическая хирургия 2015. № 3. С. 70-75.
2. Al-Bahrani A. Z., Abid G. H., Holt A. et al. Clinical relevance of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis // Pancreas. 2008. № 36. P. 39-43.
3. An G., West M. A. Abdominal compartment syndrome: a concise clinical review // Crit Care Med. 2008. Vol. 36. № 4. P. 1304-1310.
4. Balogh Z., McKinley B.A., Cocanour C. S. et al. Supranormal trauma resuscitation causes more cases of abdominal compartment syndrome // Arch Surg. 2003. № 138. P. 637-642.
5. Cheatham M. L., White M. W., Sagraves S. G. et al. Abdominal perfusion pressure: a superior parameter in the assessment of intra-abdominal hypertension // J Trauma. 2000. № 49. P. 621-627.
6. Cheatham M. L. Abdominal compartment syndrome // Curr Opin Crit Care. 2009. Vol. 15. № 2. P.154-162.
7. Cheatham M. L. Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions // Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2009. Vol. 17. № 1. P. 10.
8. Chen H., Li F., Sun J.-B., Jia J.-G. Abdominal compartment syndrome in patients with severe acute pancreatitis in early stage // World J Gastroenterol. 2008. № 14. P. 3541-3548.
9. Chen H., Al-Bahrani A. Z., Boone B. et al. Abdominal compartment syndrome is an early, lethal complication of acute pancreatitis // Am Surg. 2013. № 79. P. 601-607.
10. Ertel W., Oberholzer A., Platz A. et al. Incidence and clinical pattern of the abdominal compartment syndrome after «damage-control» laparotomy in 11 patients with severe abdominal and/or pelvic trauma // Crit Care Med. 2000. № 28. P. 1747-1753.
11. Fietsam J., Villalba M., Glover J. et al. Intra-abdominal compartment syndrome as a complication of ruptured abdominal aortic aneurysm repair // Am Surg. 1989. Vol. 55. № 6. P. 396-402.
12. Garg P. K., Madan K., Pande G. K. et al. Association of extent and infection of pancreatic necrosis with organ failure and death in acute necrotizing pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. 2005. № 3. P. 159-166.
13. Gonzalez-Rozas M., Sanchez-Lite I., Romero-de-Diego A. An unusual cause of abdominal distention and acute dyspnea // Gastroenterology 2012. № 142. P. 7-8.
14. Hunt L., Frost S. A., Hillman K. et al. Management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a review // J Trauma Management & Outcomes. 2014. № 8. P. 2.

15. Keskinen P., Leppäniemi A., Pettilä V. et al. Intra-abdominal pressure in severe acute pancreatitis // World J Emerg Sur. 2007. Vol. 2, № 2. P. 2-16.
16. Kirkpatrick A. W., Roberts D. J., De Waele J. et al Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome // Intensive Care Med. 2013. № 39. P. 1190-1206.
17. Kron I., Harman P., Nolan S. The measurement of intra-abdominal pressure as a criterion for abdominal re-exploration // Ann Surg. 1984. Vol. 199, № 1. P.28.
18. 16.Malbrain M. L. Abdominal pressure in the critically ill: measurement and clinical relevance // Intensive Care Med. 1999. № 25. P. 1453-1458.
19. Malbrain M. L., Chiumello D., Pelosi P. et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study // Intensive Care Med. 2004. № 30. P. 822-829.
20. Malbrain M. L., Cheatham M. L., Kirkpatrick A. et al. Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome // Intensive Care Med. 2006. № 32. P. 1722-1732.
21. Papavramidis T., Marinis A., Pliakos I. et al. Abdominal compartment syndrome – Intraabdominal hypertension: defining, diagnosing, and managing // J Emergencies, Trauma Shock. 201. Vol. 4, № 2. P. 279.
22. Pupelis G., Austrums E., Snippe K. et al. Clinical significance of increased intraabdominal pressure in severe acute pancreatitis // Acta Chir Belg. 2002. № 102. P. 71-74.
23. Sanchez N. C., Tenofsky P. L., Dort J. M. et al. What is normal intra-abdominal pressure? // Am Surg. 2001. № 67. P. 243-248.
24. Sosa G., Gandham N., Landeras V. et al. Abdominal compartment syndrome // Disease-a-Month. 2019. Vol. 65, № 1. P. 5-19.
25. Sugrue M., Jones F., Lee A. et al. Intraabdominal pressure and gastric intramucosal pH: is there an association? // World J Surg. 1996. № 20. P. 988-991.
26. Raeburn C. D., Moore E. E., Biffl W. L. et al. The abdominal compartment syndrome is a morbid complication of postinjury damage control surgery // Am J Surg. 2001. № 182. P. 542-546.
27. Van Brunschot S., Schut A. J., Bouwense S. A. et al. Abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis: a systematic review // Pancreas 2014. № 43. P. 665-674.
28. Wilmer A. ICU management of severe acute pancreatitis // Eur J Intern Med. 2004. № 15. P. 274-280.

Контактная информация

Петров Виктор Геннадьевич, тел.: +7-912-922-97-92, e-mail: v_doc@mail.ru.

Сведения об авторах

Мухачева Светлана Юрьевна, к. м. н. доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петров Виктор Геннадьевич, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсом эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сипачев Николай Вячеславович, заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ ТО «Областная больница № 12», г. Заводоуковск.

Бойцов Иван Васильевич, исполняющий обязанности заведующего отделением хирургии ГБУЗ ТО «Областная больница № 12», г. Заводоуковск.

Ердушкин Евгений Сергеевич, заведующий анестезиологическим и реанимационным отделением ГБУЗ ТО «Областная больница № 12», г. Заводоуковск.

Новрузова А. А.
Республиканский госпиталь Министерства внутренних дел им. А. Гейдарова, г. Баку, Азербайджан

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ. НАШИ РЕЗУЛЬТАТЫ В РЕТРОГРАДНОЙ ИНТРАРЕНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Цель. *Изучить место ретроградной интраренальной хирургии при лечении мочекаменной болезни, особенно при камнях размером более 2 см.*

Материалы и методы. *В работе ретроспективно проанализированы результаты у 45 пациентов, подвергшихся гибкой уретерореноскопической нефролитотрипсии по причине мочекаменной болезни в период 2017-2018 гг. в госпитале Министерства внутренних дел и в частной клинике «Hospital MedEra». Были исследованы степень послеоперационного отсутствия камней (SFR), число осложнений, продолжительность госпитализации и изменения в анализах крови. Резидуальными камнями считали фрагменты размером более 4 мм.*

Результаты. *У 39 пациентов гибкая уретерореноскопическая нефролитотрипсия была проведена по причине камней почек, у 6 пациентов – по причине камней в верхней 1/3 мочеточника. Средний размер камней в почках составлял 22,55 ± 13,02 мм, средний размер камней мочеточника – 11,57 ± 3,43 мм. У 8 из 39 пациентов с камнями почек были обнаружены и ипсилатеральные камни мочеточника. При контрольном обследовании через 1 мес. степень отсутствия камней (SFR) у пациентов с камнями в мочеточнике составила 100%, у пациентов же с почечными камнями – 89,7%. Продолжительность госпитализации составила в среднем 1,07 дня. У 4 (8,88%) пациентов наблюдали осложнения I и II степени по классификации Клавьена.*

Заключение. *Метод ретроградной интраренальной хирургии можно считать эффективным и безопасным способом хирургического лечения мочекаменной болезни, особенно у пациентов с камнями в нижней чашечке, а также в ипсилатеральном отделе мочеточника. У пациентов камнями размером более 2 см при оперативном лечении можно достичь высокой степени показателя SFR.*

Ключевые слова: *мочекаменная болезнь, гибкий уретерореноскоп, ретроградная интраренальная хирургия, нефролитотрипсия, эндоскопия.*

Актуальность. Мочекаменная болезнь в настоящее время является широко распространенным во всем мире заболеванием, которое встречается с частотой 1,7-14,8% в зависимости от географического положения, расы, возраста и факторов окружающей среды. Ежегодный прирост новых больных составляет 0,1% [14, 16]. К рискам образования камней относятся рацион питания, нарушения обмена веществ, климат, окружающая среда и генетические факторы. Лечение мочекаменной болезни кардинально изменилось в течение последних 30 лет. До 1980-х гг. почечные камни лечили только хирургическим путем. В 1980 г. с применением дистанционной ударно-волновой литотрипсии (ДУВЛ) были достигнуты серьезные успехи в лечении данной патологии [4]. На данный момент в мировом масштабе открытая хирургия в этой области составляет только 1-5%, т. к. мочекаменную болезнь лечат в основном ДУВЛ, методом ретроградной интраренальной хирургии (РИРХ), перкутанной нефролитотрипсией (ПНЛ) и лапароскопическим методом. Выбор метода лечения зависит от особенностей и положения камня, общего состояния пациента и выбора хирурга [15].

Хотя метод ПНЛ считается более эффективным при камнях любой твердости и величины, он может вызывать такие серьезные осложнения, как кровотечение, экстравазация, повреждение соседних органов, артериовенозная фистула [2, 8, 11]. Согласно последним протоколам Европейской ассоциации урологов, при лечении камней до 2 см ДУВЛ и РИРХ являются методами лечения, к которым прибегают в первую очередь, а при лечении больших камней размером более 2 см ПНЛ считается приоритетным, а РИРХ – альтернативным методом лечения [12]. Недостатки методов ДУВЛ и ПНЛ, в особенности их низкая эффективность у некоторых пациентов и высокая вероятность осложнений, привели к увеличению частоты применения метода РИРХ. Небольшие, но твердые камни < 2 см, камни, расположенные в нижней чашечке почки, серьезно влияют на эффективность метода ДУВЛ у пациентов, страдающих ожирением.

Цель. Изучить место ретроградной интраренальной хирургии при лечении мочекаменной болезни, особенно при камнях размером более 2 см.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы результаты у 45 пациентов, перенесших гибкую уретерореноскопическую литотрипсию по причине камней в почек и мочеточника в госпитале Министерства внутренних дел и частной больнице «Hospital MedEra» в 2014-2018 гг. Выбор метода РИРХ основывался на размерах, твердости и положении камней согласно компьютерной томографии (КТ), а также на наличии камней в мочеточнике, деформации позвоночника, геморрагического диатеза, наличия единственной почки и желания пациента.

Novruzova A. A.

ENDOSCOPIC APPROACH TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS. OUR RESULTS IN THE RETROGRADE INTRARENAL SURGERY

Aim. *To study the place of retrograde intrarenal surgery in the treatment of kidney stones, especially those larger than 2 cm.*

Materials and methods. *In the work, there were studied retrospectively the medical histories of 45 patients who underwent flexible ureterorenoscopic lithotripsy for urolithiasis disease during the period 2017-2018 in the period Hospital of the Ministry of Internal Affairs, and private clinic «Hospital MedEra». In the postoperative period, there were studied the following indicators: stone free rate (SFR), complications rate, duration of hospital stay and changes of blood tests. Residual fragments are considered to be stones larger than 4 mm.*

Results and discussion. *In 39 patients, flexible ureterorenoscopic lithotripsy was conducted because of kidney stones, in 6 patients because of the stones in the upper 1/3 of the ureter. The average size of kidney stones is 22,55 ± 13,02 mm, urinary stones – 11,57 ± 3,43 mm. In 8 patients out of 39, the ipsilateral urinary stones were also found along with kidney stones. In a control examination a month later, the stone free in patients with ureter stones 100%, in patients with kidney stones was 89,7%. The duration of hospital stay was 1,07 days on the average. In 4 patients (8,88%) there were complications of the 1st and 2nd degrees, according to Clavien classification.*

Conclusion. *In the surgical treatment of patients with kidney stones, especially those in the lower pole, and with ipsilateral urinary stones, the retrograde intrarenal surgery technique can be considered the most effective. Even in patients with kidney stones more than 2 cm, the higher stone free rate can be achieved.*

Keywords: *urolithiasis disease, flexible uretorenoscopy, retrograde intrarenal surgery, nephrolithotripsy, endoscopy.*

27 из 45 пациентов (60%) были мужчины, 18 (40%) – женщины. Средний возраст пациентов составлял 50,08 ± 13,83 года, самому пожилому пациенту было 83 года, самому молодому – 22 года. У 31 (68%) пациента был камень в почке, у 6 (13%) – камень в верхней 1/3 мочеточника, у 8 (17%) – камень в почке и в ипсилатеральном отделе мочеточника. Пациенты с камнями в почке и мочеточнике были вылечены за один сеанс методом гибкой уретерореноскопии. У 25 (55%) пациентов был правосторонний камень, у 18 (40%) – левосторонний, у 2 (4%) – двусторонний.

Средний размер почечных камней составлял 22,55 ± 13,02 мм, средний размер камней мочеточника – 11,57 ± 3,43 мм. Пациенты, перенесшие РИРХ из-за почечных камней, по размеру камня были разделены на две группы: 1-я группа – 20 пациентов, у которых размер камня был < 20 мм; 2-я группа – 19 пациентов с размером камня > 20 мм. Число камней: у 20 больных был один камень, у 19 больных – 2 и более камней. По локализации: у 20 пациентов камень был обнаружен в лоханке, у 23 – в нижней чашечке, у 4 – в средней чашечке, у 3 – в верхней чашечке. У 11 пациентов камень был только в нижней чашечке. У 8 из 39 пациентов также выявлен камень в ипсилатеральном отделе мочеточника в верхней его трети.

У 11 (24%) пациентов был гидронефроз I степени, у 11 (24%) – II и у 4 (8%) пациентов – III степени. 7 (15%) пациентам перед операцией по причине сужения мочеточника был поставлен стент. У 2 больных была единственная почка, у 1 – подковообразная почка. У 1 пациента был сколиоз 4-й степени. 3 пациента принимали антикоагулянты.

Показания креатинина перед операцией составили 1,02 ± 0,48 мг/дл, содержание гемоглобина – 14,07 ± 1,74 мг/дл. 19 (42%) пациентов получили эндотрахеальную анестезию, 26 (58%) – региональную. В конце операции всем пациентам был поставлен JJ стент.

Были исследованы степень послеоперационного отсутствия камней – SFR (состояние, свободное от камней), число осложнений, продолжительность госпитализации и изменения в анализах крови. Резидуальными камнями считали конкременты размером более 4 мм. Предоперационный диагноз был поставлен на основе нативной КТ и ультразвукового исследования (УЗИ). Рассчитывали наибольший продольный размер камня. Общий размер камней в почке рассчитывали как сумму наибольших продольных размеров всех камней по отдельности.

У всех пациентов рутинно были проведены общий и биохимические анализы крови, анализы мочи, исследовано функциональное состояние почек. Пациенты с инфекцией мочевыводящих путей были направлены на операцию только после лечения по поводу этой инфекции и получения отрицательного ответа на культивацию. Операции были выполнены двумя разными хирургами. В качестве гибкого уретерореноскопа был использован уретерореноскоп 7 Fr («Karl Storz X2», Tuttlingen, Германия). Всем пациентам вначале был введен 9,5 Фр уретерореноскоп, выполнена цистоскопия и установлен проводник. Также всем пациентам был проведен мочеточниковый кожух. Операции были выполнены с помощью лазера «Holmium YAG» («Sphinx, Lisa laser Products», Katlenburq-Lindau, Германия). На всех этапах операции, а также после ее проведения, для оценки SFR была использована рентгеноскопия. Эффективность операции была установлена через 1 месяц методами визуализации.

Результаты и обсуждение. При контрольном обследовании через 1 мес. у пациентов с камнями

в мочеточнике, перенесших РИРХ, степень отсутствия камней (SFR) составила 100%. Пациенты, перенесшие РИРХ из-за почечных камней, по размеру камня были разделены на две группы. В 1-й группе у 19 (95%) пациентов с размером камня < 20 мм и во 2-й группе у 16 (84,2%) пациентов с размером камня > 20 мм через 1 месяц после операции наблюдали полное отсутствие камней. Общая эффективность метода составила 89,7%. У 2 пациентов с остаточным камнем размер камня до операции составлял > 35 мм, а у 2 других камень был в нижней чашечке.

Продолжительность госпитализации составила в среднем 1,07 дня. Было зарегистрировано 4 (8,88%) осложнения I и II степени по шкале Клавьена. У 2 пациентов отмечена послеоперационная лихорадка, которая была вылечена жаропонижающими, еще у 1 наблюдался сепсис, вылеченный соответствующей антибактериальной терапией. У 1 пациента, перенесшего РИРХ по причине одиночного камня почки, образовалась субкапсулярная гематома. Пациенту были назначены антибактериальная терапия и анальгетики, при динамическом наблюдении отмечено рассасывание гематомы. У 4 (8,8%) пациентов JJ стент был преждевременно удален по причине невозможности адаптации к стенту.

Среди различных клинических параметров, влияющих на эффективность лечения данной патологии, наиболее важным является размер камней. Для камней < 20 мм РИРХ считается методом лечения, к которому прибегают в первую очередь, а для камней > 20 мм РИРХ является альтернативным методом лечения [12].

Согласно последним исследованиям, гибкая уретероскопическая литотрипсия при камнях размером 20 мм имеет более высокую эффективность, чем ДУВЛ, а по сравнению с ПНЛ имеет аналогичную эффективность, но меньший риск осложнений [3]. С усовершенствованием технологии и оборудования, используемых в РИРХ, данный метод можно эффективно и с минимальным осложнением применять при камнях > 20 мм. Впервые M. Grasso et al. (1998) применили гибкую уретероскопическую литотрипсию у 45 пациентов, имеющих противопоказания к ПНЛ и поделились результатами [6]. После первого сеанса они достигли 76%, а после повторного – 91% отсутствия камней (SFR). Послеоперационные осложнения составили 2%. В другом исследовании этих авторов камни группировали по размерам: < 1 см, 1-2 см и камни > 2 см. Во время контроля больных после 3 мес. наблюдали отсутствия камней в 82%, 71% и 65% случаев соответственно [7]. В проведенном нами исследовании эффективность метода достигла 95% с камнями < 20 мм и 84,2% – с камнями > 20 мм.

Результаты первого мета-анализа, исследовавшего использование РИРХ при крупных камнях, были опубликованы O. M. Aboumarzouk et al. в 2012 году [1]. В данной работе были проанализированы девять исследований, опубликованных в 1990-2011 гг. В общей сложности исследования охватили 445 пациентов, средний размер камня составлял 2,5 см. Авторы отметили, что в среднем после 1,6 сеанса РИРХ отсутствие камней составило 93,7%. В целом, у 10,1% пациентов наблюдали осложнения (5,3% – тяжелой степени, 4,8% – легкой степени). Тяжелыми осложнениями были субкапсулярная гематома, обструктивный пиелонефрит, острый простатит, гематурия, ставшая причиной задержки мочи, а легкими – гематурия и послеоперационная лихорадка, не требующая вмешательства и лечения. При анализе подгруппы SFR для камней размером 2-3 см составил 95,7%, вероятность незначительного осложнения – 14,3%. В этой группе тяжелых осложнений не наблюдали. Для больших камней размером > 3 см степень отсутствия камней составила 84,6%, а вероятность легких и тяжелых осложнений – 15,4% и 11,5% соответственно.

H. C. Klingler et al. (2003) опубликовали сравнительные результаты различных хирургических методов у 35 пациентов с геморрагическим диатезом [9]. Уретероскопическая литотрипсия была выполнена у 8 пациентов, у 2 из которых после операции наблюдали слабую гематурию. При контрольном интравенозном пиелографическом обследовании были прослежены нормальные секреторные и экскреторные функции почек. В общей сложности было проведено 59 сеансов ДУВЛ у 24 пациентов. Несмотря на нормальные показатели свертывания крови накануне операции, наблюдали 33,3% осложнений: у 4 пациентов – тяжелую тромбоцитопению, у 3 – почечную гематому размером > 1 см. У 1 из 3 пациентов, перенесших ПНЛ, наблюдали грос-гематурию, которая длилась 5 дней. У 3 пациентов, принимающих антикоагулянты, мы смогли эффективно и без осложнений вылечить мочекаменую болезнь с помощью РИРХ. В целом пациенты с геморрагическим диатезом считаются противопоказаниями к ДУВЛ и ПНЛ. При помощи метода РИРХ риск кровотечений у этой группы пациентов сводится к минимуму.

Еще одним немаловажным преимуществом РИРХ является более высокая безопасность метода. В исследовании U. Oguz et al. (2014) доля интраоперационного осложнения составила 30,4% по классификационной системе Сатавы. Осложнения Grade 1, 2a и 2b отмечены у 15,9%, 5,6% и 8,9% пациентов соответственно. Grade 3 и более высокое осложнение в данном исследовании не наблюдали [13]. В исследовании, охватывающем 279 пациентов, F. Elbir et al. (2015) отметили повышение температуры в течение 1 сут. после операции только у 3 пациентов, и это состояние было откорректировано подходящей антибиотикотерапией [5].

Использование мочеточниковых кожухов во время ретроградной интраренальной хирургии все еще обсуждается. Мочеточниковые футляры сохраняют внутрипочечное давление на низком уровне и облегчают выведение измельченных фрагментов. Kourambas J. et al. (2001) [10] рекомендуют рутинное использование

мочеточниковых кожухов. В нашем медицинском центре также обычно ставится мочеточниковый кожух во время всех гибких уретерореноскопических операций после отправки направляющей нити в мочеточник. Основным осложнением мочеточниковых кожухов является повреждение мочеточника и его сужение, но в данном исследовании интраоперационного повреждения мочеточника не наблюдали. Однако сужение мочеточника, считающееся осложнением позднего периода, нами исследовано не было.

Таблица 1

Распределение пациентов по полу, количеству камней, анестезии, осложнению, SFR, n (%)

Параметр	n (%)
Мужчины	27 (60%)
Женщины	18 (40%)
Количество камней в почке	
1	20 (51,3%)
2 и более	19 (48,7%)
Сторона	
правая	25 (55%)
левая	18 (40%)
билатеральная	2 (4%)
Анестезия	
общая	19 (42%)
спинальная	26 (58%)
Осложнение	4 (8,8%)
SFR	35 (89,7%)

Заключение. Высокая эффективность и безопасность ретроградной интраренальной хирургии при камнях до 2 см уже доказана результатами многих исследований. При наличии камней > 2 см до сих пор применяют метод перкутанной нефролитотомии. Однако предполагается, что в будущем, с развитием технологий, появлением более мощных лазеров, ретроградная интраренальная хирургия станет приоритетным методом лечения мочекаменной болезни. Результаты данного исследования позволяют утверждать, что РИРХ является наиболее рекомендуемым методом для пациентов с единственной почкой, геморрагическим диатезом, деформациями позвоночника, кистами почек, абсцессом почек, а также камнем размером > 2 см.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aboumarzouk O. M., Monga M., Kata S. G. Flexible ureteroscopy and laser lithotripsy for stones > 2 cm: systematic review and meta-analysis // J. Endourol. 2012. Vol. 26, N 10. P. 1257-1263.
2. Argyropoulos A. N., Tolley D. A. Evaluation of outcome follow in lithotripsy // Curr. Opin. Urol. 2010. Vol. 20, N 2. P. 154-158.
3. Bas O., Bakirtas H., Sener N. C. et al. Comparison of shock wave lithotripsy, flexible ureterorenoscopy and percutaneous nephrolithotripsy on moderate size renal pelvis stones // Urolothiasis. 2014. Vol. 42, N 2. P. 115-120.
4. Chaussy C., Schmiedt E., Jocham D. First clinical experience with extracorporelly induced destruction of kidney stones by shock waves // J. Urol. 1982. Vol. 127, N 3. P. 417-420.
5. Elbir F., Başıbüyük I., Topaktaş R. et al. Flexible ureterorenoscopy results: Analysis of 279 cases // Turk. J. Urol. 2015. Vol. 41, N 3. P. 113-118. doi:10.5152/tud.2015.81488.
6. Grasso M., Conlin M., Bagley D. Retrograde ureteropyeloscopic treatment of 2 cm or greater upper urinary tract and minor staghorn calculi // J. Urol. 1998. Vol. 160, N 2. P. 346-351.
7. Grasso M., Ficazzola M. Retrograde ureteropyeloscopy for lower pole caliceal calculi // J. Urol. 1999. Vol. 162, N 6. P. 1904-1908.
8. Jorge G. Percutaneous Renal Surgery // EUT Congress News – EAU Congress, 12 march, 2016, Munich, Germany.
9. Klingler H. C., Kramer G., Lodde M. Stone treatment and coagulopathy // Europ. Urol. 2003. Vol. 43, N 1. P. 75-79.
10. Kourambas J., Byrne R., Preminger G. Does a uretral access sheath facilitate ureteroscopy? // J. Urol. 2001. Vol. 165. P. 789-793.
11. Krishna S., Reddy A., Basha S. Outcome and complications of percutaneous nephrolithotomy as primary versus secondary procedure for renal calculi // Int. Braz. J. Urol. 2016. Vol. 42, N 2. P. 262-269.
12. Michel M. S., Trojan L., Rassweiler J. J. Complications in percutaneous nephrolithotomy // Europ. Urol. 2007. Vol. 51, N 4. P. 899-906.
13. Oguz U., Resorlu B., Ozyuvali E. et al. Categorizing intraoperative complications of retrograde intrarenal surgery // Urol. Int. 2014. Vol. 92, N 2. P. 164-168.
14. Romero V., Akpinar H., Assimos D. G. Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors // Rev. Urol. 2010. Vol. 12, N 2-3. P. 86-96.
15. Türk C., Petrik A., Sarica K. et al. UAU guidelines on interventional treatment of urolithiasis // Europ. Urol. 2016. Vol. 69, N 3. P. 475-482.
16. Turney B., Reynard J., Noble J. et al. Trends in urological stone disease // BJU Int. 2012. Vol. 109, N 7. P. 1082-1087.

Контактная информация

Новрузова Айсель Адиль кызы, тел.: +994-55-570-01-03, e-mail: novruzovaysel80@gmail.com.

Сведения авторе

Новрузова Айсель Адиль кызы, врач-уролог Республиканского госпиталя Министерства внутренних дел им. А. Гейдарова, г. Баку, Азербайджан.

Перфилова О.В., Храмова Е.Б., Шайтарова А.В., Фомина С.В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ООО «Медицинская клиника «Акцент», г. Тюмень

ВЛИЯНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ НА ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТНОГО СОСТАВА ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Цель. *Оценить влияние дополнительного энтерального питания на композиционный состав тела у детей с ЦП, имеющих белково-энергетическую недостаточность.*
Материалы и методы. *18 детей со спастической формой церебрального паралича с тяжелым уровнем двигательных нарушений (оценка по шкале GMFCSV). Медиана возраста в группе составила 9,65 ± 3,6 лет. Определены показатели антропометрии и компонентного состава тела до начала и через 9 мес. дополнительного энтерального питания специализированной стандартной полимерной формулой в изокалорийном разведении в расчете +20% к калорийности суточного рациона.*
Результаты. *Увеличение показателей роста, ИМТ, ЖМ, ТМ, АКМ по данным биомпедансметрии на фоне дотации дополнительного энтерального питания свидетельствует об улучшении нутритивного статуса пациентов за счет жирового и белкового компонента состава тела.*
Выводы. *Дотация энтерального специализированного питания в группе пациентов с церебральным параличом показала положительное влияние на композиционный состав тела, интенсивность и направленность процессов метаболизма.*
Ключевые слова: *дети, церебральный паралич, компонентный состав тела, белково-энергетическая недостаточность.*

Актуальность. Проблемы питания и роста нередко сопровождают детей с церебральным параличом (ЦП). По данным целогоряда авторов (Dahl M., Thommessen M., 1996, Marchand V., Motil K. J. at al.,2006) распространенность нутритивной недостаточности у этой группы пациентов достигает 46-90% и возрастает с возрастом ребенка, имеет ассоциацию с тяжестью основного неврологического заболевания и низким уровнем интеллекта. Нутритивная недостаточность, помимо очевидной задержки физического развития, приводит к снижению когнитивного потенциала, иммунным нарушениям, недостаточному кровообращению, ухудшению репарации ран после оперативных вмешательств, снижению силы дыхательной мускулатуры и, как следствие, частым респираторным инфекциям и повторным случаям госпитализации у детей с ЦП [6, 9, 12].

Наиболее подвержены риску развития нутритивной недостаточности дети с выраженными двигательными ограничениями по шкале Gross Motor Function Classification System (GMFCS).Пациенты, имеющие IV-Vкласс моторных ограничений по шкале GMFCS, как правило, неспособны к продуктивному общению, не могут обозначить чувство жажды и голода, выразить свои предпочтения в структуре и вкусе предлагаемой пищи. Множественные костные деформации, вынужденная поза ребенка, тяжелая дисфагия, неспособность удерживать голову создают дополнительные сложности во время приема пищи [4]. Именно эта категория пациентов демонстрирует тяжелый нутритивный дефицит, требующий от врача объективной оценки и последующих терапевтических мер.

Определение степени нутритивной недостаточности по стандартным антропометрическим измерениям не всегда в полной мере отражает объективную картину трофического дефицита у ребенка с ЦП. В 2017 г. Европейское общество гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов опубликовало рекомендации по диагностике и коррекции проблем питания у детей с неврологическими заболеваниями, в том числе, у пациентов с ЦП [12]. Вместе с тем, у данной категории пациентов остаются нерешенными окончательно вопросы по применению в практике наиболее воспроизводимых и информативных методов оценки трофического статуса, отражающих истинную картину нутритивных нарушений у ребенка с ЦП. По мнению экспертов, оценка компонентного состава тела является необходимой для диагностики нутритивных нарушений у детей с ЦП [12]. Наиболее оптимальная диетическая коррекция при наличии нутритивной недостаточности должна быть определена в зависимости от возраста пациента, клинического состояния, функционирования желудочно-кишечного тракта, безопасности и целесообразности перорального приема пищи, вкусовых предпочтений пациента и экономических возможностей. Оптимизация перорального кормления может быть достигнута путем увеличения в рационе продуктов с высокой калорийностью и изменением текстуры предлагаемых блюд [7, 8]. Возможно использование дополнительных энтеральных формул, ориентированных на возраст, энергетические потребности ребенка, доступный и безопасный способ кормления [12]. Нутритивная поддержка может оказывать положительное влияние на состояние питания и состав тела у детей с ЦП [5, 11].

Perfilova O. V., Khramova E. B., Shaitarova A. V., Fomina S. V.

EFFECT OF ADDITIONAL ENTERAL NUTRITION ON CHANGES IN THE COMPONENT COMPOSITION OF THE CHILDREN BODY WITH CEREBRAL PALSY

Aim. *To asses additional enteric nutrition component composition of the body in children with cerebral palsy and nutritional deficiency.*

Materials and methods. *18 children with spastic cerebral palsy with severe motor disorders (Gross Motor Function Classification System (GMFCS) levelV). The median age in the group was 9.65 ± 3.6 years. The indicators of anthropometry and component composition of the body before and after 9 months of additional enteral nutrition with a specialized standard polymer formula in isocaloric dilution calculated + 20% to the caloric content of the daily diet were determined.*

Results. *The increase in growth, BMI, FT, FFT, active cell mass (ACM) according to bioelectric impedance analysis against the background of additional enteral nutrition subsidy indicates an improvement in the nutritional status of patients due to the fat and protein component of the body composition.*

Conclusions. *The grant of enteral specialized nutrition in the group of patients with cerebral palsy had a positive impact on the composition of the body, the intensity and direction of metabolic processes.*

Keywords: *children, cerebral palsy, component composition of the body, protein-energy deficiency.*

Цель. Оценить влияние дополнительного энтерального питания на композиционный состав тела у детей с ЦП, имеющих белково-энергетическую недостаточность.

Материалы и методы. В исследование были включены дети со спастической формой ЦП в количестве 18 человек (8 мальчиков и 10 девочек), с тяжелым уровнем двигательных нарушений, с оценкой по шкале GMFCSV [15]. Медиана возраста в группе составила 9,65 ± 3,6 лет. Получено письменное информированное добровольное согласие родителей или других законных представителей детей, включенных в исследование.

Для оценки состояния питания проведены антропометрические измерения: рост (см), масса тела (кг), индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2), толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ, мм), окружность плеча (ОП, см), окружность бедра (ОБ, см). Массы тела вычислялась с помощью весов для неподвижных пациентов SECA 954, с максимальной точностью измерений 20-100 г. Рост измерялся в положении лежа гибкой сантиметровой лентой по менее поврежденной стороне [3]. Оценка физического развития проводилась по специализированным диаграммам роста, разработанных специально для детей с ЦП, учитывающих вес, рост, пол, способ кормления, а так же степень двигательных ограничений по шкале GMFCS [10]. Измерение окружности плеча и бедра осуществляли гибкой сантиметровой лентой на уровне средней трети плеча и средней трети бедра [2]. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост^2 (м), определялось стандартное отклонение от нормы (sds) [2]. Перцентильные значения полученных показателей определяли по стандартным номограммам Всемирной организации здравоохранения [15]. У всех детей определена острая белково-энергетическая недостаточность 3 степени (sds ИМТ более -3).

Оценка компонентного состава тела проводилась в Центре здоровья детей ГАУЗ ТО «Городская поликлиника № 1» (главный врач Морозов П. Ю., г. Тюмень) на портативном анализаторе биоэлектрических импедансов «АВС-01 МЕДАСС», в соответствии с правилами исследования [1]. Оценивались следующие параметры: жировая масса (ЖМ), процент жировой массы (% ЖМ), активная клеточная масса (АКМ), тощая масса (ТМ), скелетно-мышечная масса (СММ), удельный (нормированный на площадь поверхности тела) основной обмен (УОО ккал/м^2/сут), общая жидкость (ОЖ), внеклеточная жидкость (ВЖ), фазовый угол (ФУ).

Оценку нутритивного статуса проводили до начала дополнительного энтерального питания (ДЭП) и по истечению 9 месяцев ежедневного приема специализированной стандартной полимерной формулы в изокалорийном разведении (1 ккал/1 мл) методом«сиппинга» (пероральный дробный прием питательной смеси в регулярном режиме), в расчете 20% дополнительно к основной калорийности суточного рациона. Все дети получали основной рацион в протертом виде и дополнительное энтеральное питание пероральным способом без использования назогастрального зонда или гастростомы.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета прикладных статистических программ IBM «SPSS Statistic 21». Для анализа распределения количественных переменных применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Распределение многих изучаемых показателей было отличным от нормального и для оценки различий в связанных группах использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Сравнительный анализ антропометрических измерений у детей с ЦП с тяжелой степенью нутритивной недостаточности до и после непрерывного употребления дополнительного энтерального питания продемонстрировал достоверное увеличение показателей массы тела и ИМТ как показателя, косвенно отражающего состояние жировой массы, от минимального значения 8,78 кг/м^2 до мак-

симального значения по группе 13,43 кг/м² (p = 0,011). Следует отметить, что 12 детей (70%) к концу периода наблюдения значительно улучшили показатели ИМТ и степень стандартных отклонений по величине z-score соответствовала -1 sds. 6 детей (30%) по показателю ИМТ через 9 месяцев нутритивной коррекции сохраняли тяжелую степень белково-энергетического дефицита (z-score более -3 sds).Показатель ТКСТ, отражающий в большей степени толщину подкожного жира, увеличился в динамике, что вероятно может свидетельствовать о накоплении жировой массы в теле ребенка (p = 0,033). По динамике изменений окружности плеча иокружности бедра отмечено незначительное увеличение средних значений за 9 мес., статистически незначимые (p = 0,068). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антропометрическиепоказатели детей с ЦП с нутритивной недостаточностью в динамике наблюдения (M ± SD)

Показатель	До начала ДЭП	После ДЭП	P*
Рост, см	119,6 ± 18,7	122,78 ± 18,7	0,080
Масса тела, кг	15,4 ± 4,7	18,50 ± 6,92	0,008
ИМТ, кг/см²	10,19 ± 1,41	12,13 ± 1,30	0,011
SDS ИМТ	-2,5 ± 0,8	-1,68 ± 1,11	0,213
ТКСТ, мм	10 ± 2,0	14,89 ± 3,95	0,033
ОП, см	14,75 ± 0,50	15,94 ± 1,88	0,102
ОБ, см	24,25 ± 2,75	26,00 ± 5,38	0,068

Примечание: p – уровень значимости различий по критерию Вилкоксона.*

Отмечены значимые увеличения по компоненту ЖМ и по % ЖМ в исследуемой группе пациентов после проведения дотации дополнительного энтерального питания в течение 9 месяцев. ЖМ является наиболее лабильным компонентом состава тела, быстрее прочих реагирующего на дополнительную нутритивную коррекцию и увеличения калорийности рациона. Различия по данному признаку были достоверны (p = 0,049). Увеличение ЖМ свидетельствует о накоплении общего количества жира, отражает положительный энергетический баланс в организме ребенка и вероятную достаточность пищевой дотации [14] (табл. 2).

Таблица 2

Показатели компонентного состава тела у детей с ЦП с нутритивной недостаточностью в динамике наблюдения (Me [Q1; Q3])

Показатель	До начала ДЭП	После ДЭП	P*
% ЖМ	3,7 [2,9; 8,7]	12,6 [3,7; 18,6]	0,069
ЖМ, кг	0,60 [0,40; 1,0]	1,60 [0,40; 3,30]	0,049
ТМ, кг	11,70 [11,40; 17,50]	13,60 [12,60; 19,50]	0,017
АКМ, кг	6,90 [6,50; 12,30]	9,50 [6,90; 11,60]	0,440
СММ, кг	4,30 [3,30; 10,90]	7,60 [4,30; 10,60]	0,069
УОО, ккал/м²/сут	70,30 [57,40; 72,40]	65,60 [51,80; 66,60]	0,015
ОЖ, кг	8,50 [8,40; 12,80]	9,90 [9,20; 14,30]	0,013
ВЖ, кг	6,50 [5,20; 7,20]	6,40 [5,40; 7,20]	0,213
ФУ °	7,15 [6,34; 7,50]	6,30 [5,60; 9,30]	0,722

Примечание: p – уровень значимости различий по критерию Вилкоксона.*

Величина ТМ объединяет в себя все компоненты тела, кроме жира, включая и АКМ, СММ. При анализе данного показателя определены достоверные различия в динамике наблюдения (p = 0,017), что опосредованно отражает увеличениедоли белкового компонента в организме ребенка.

Показатель АКМ объединяет компоненты состава тела, в наибольшей степени подверженные изменениям под действием питания, физической активности, различных заболеваний. По данному показателю так же можно косвенно оценить достаточность белкового компонента в питании пациента. Изменения значений АКМ в сторону увеличения могут свидетельствовать о верном выборе энтеральной формулы с точки зрения влияния на метаболизм и эффективности проводимых лечебных мероприятий. Средние значения показателя АКМ у данной группы детей с ЦП значительно возросли через 9 месяцев дополнительного питания, что может свидетельствовать о положительных изменениях тканевого состава тела, но статистически достоверной разницы показателя в динамике не получено, возможно ввиду малой численности группы наблюдения.

Показатель УОО указывает на относительную интенсивность обменных процессов. Значения удельного основного обмена достоверно снизились через 9 месяцев наблюдения, что отражает изменения направленности метаболизма в сторону анаболических процессов.

Изменения показателя гидратации тканей (ОЖ) свидетельствует об увеличении питьевой нагрузки.

Для оценки функционального состояния организма, интенсивности обменных процессов и нарушений нутритивного статуса используется величина фазового угла импеданса, определяемая как арктангенс отношений реактивного и активного сопротивлений. Значения фазового угла принято интерпретировать следующим образом: ФУ < 4,4° – высокая вероятность катаболических сдвигов, 4,4° < ФУ < 5,4°- гиподинамия, 5,4° < ФУ < 7,8° – норма, 7,8° < повышенные значения, характерные для спортсменов. Низкие значения ФУ встречаются у больных с онкологическими заболеваниями, при ВИЧ-инфекции, туберкулезе, и ассоциированы с низким периодом дожития [1]. Значения ФУ до начала нутритивной коррекции находились в пределах нормальных значений, незначительно уменьшились при контроле биоимпедансметрии, но значимо не различались в динамике (p = 0,722). Снижение показателя ФУ после дополнительного энтерального питания может свидетельствовать об уменьшении интенсивности метаболизма.

Необходимость нутритивной коррекции у пациентов с белково-энергетической недостаточностью определяется характером тяжелых, порой жизнеугрожающих осложнений дефицитного состояния, ухудшением реабилитационного потенциала у ребенка с тяжелым неврологическим заболеванием. Для объективизации оценки нутритивного статуса наряду

с антропометрическими показателями целесообразно использовать метод оценки компонентного состава тела. Продемонстрированные в исследовании увеличение ЖМ, ТМ, АКМ по данным биомпедансметрии на фоне дотации дополнительного энтерального питания детям с белково-энергетической недостаточностью тяжелой степени свидетельствует об улучшении нутритивного статуса пациентов не только за счет жирового, но и белкового компонента состава тела. Снижение показателей УОО и ФУ после дотации дополнительного энтерального питания детям с тяжелой степенью белково-энергетической недостаточности могут свидетельствовать об изменении катаболической направленности метаболизма и снижении интенсивности основного обмена, что вероятно и обусловливает положительные изменения в нутритивном статусе пациентов исследуемой группы. Возможно, у пациентов, не имеющих положительной динамики по показателю ИМТ на фоне коррекции питания, именно оценка компонентного состава тела поможет объективно оценить состояние нутритивного статуса и эффективность проводимой диетической терапии.

Выводы. Дотация энтерального специализированного питания стандартной полимерной формулой в изокалорийном разведении (1 ккал/1 мл) в виде «сиппинга», в расчете 20% дополнительно к основной калорийности суточного рациона в течении 9 месяцев непрерывного приема в группе пациентов с ЦП оказала положительное влияние на композиционный состав тела, интенсивность и направленность метаболизма, привела к увеличению массы тела и упитанности у всех детей. Положительный энергетический баланс, удовлетворение нутритивной потребностей пациентов с ЦП подтверждается и изменениями антропометрических показателей, такими как увеличение массы тела, ТКСТ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д. В. Николаев, С. П. Щелыкалина. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ, 2016. 152 с.
2. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. Учебное пособие для врачей-педиатров / Под ред. Новиковой В. П., Юрьева В. В., С-Пб: СпецЛит, 2014. 143 с.
3. Оценка физического развития детей и подростков. Российская ассоциация эндокринологов. Методические рекомендации. Москва, 2017. 94 с.
4. Andrew M. J., Parr J. R., Sullivan P. B. Feeding difficulties in children with cerebral palsy // Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed. 2012. № 97. P. 222-229.
5. Arrowsmith F., Allen J., Gaskin K., Somerville H. The effect of gastrostomy tube feeding on body protein and bone mineralization in children with quadriplegic cerebral palsy // DevMed Child Neurol. 2010. № 52 (11). P. 1043-7.
6. Baranek E. S., Maier S. P., Matsumoto H., Hyman J. E., Vitale M. G., Roye D. P. Jr, Roye B. D. Gross Motor Function Classification System Specific Growth Charts-Utility as a Risk Stratification Tool for Surgical Site Infection Following Spine Surgery // J. Pediatr Orthop. 2019. № 39 (4). P. 298-302.
7. Bell K. L., Samson-Fang L. Nutritional management of children with cerebral palsy // Eur J ClinNutr. 2013. № 67 (Suppl 2). S13–S16.
8. Braegger C., Decsi T., Dias J. A., Hartman C., Kolacek S., Koletzko B. et al. Practical approach to paediatric enteral nutrition: a comment by the ESPGHAN committee on nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010. № 51. P. 110-122.
9. Boel L., Pernet K., Toussaint M., Ides K., Leemans G., Haan J., Van Hoorenbeeck K., Verhulst S. Respiratory morbidity in children with cerebral palsy: an overview // Dev Med Child Neurol. 2019. № 61 (6). P. 646-653.
10. Brooks J., Day S., Shavelle R., Strauss D. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts // Pediatrics. 2011. № 128. P. 299-307.
11. García-Contreras A. A., Vásquez-Garibay E. M., Romero-Velarde E., Ibarra-Gutiérrez A. I., Troyo-Sanromán R., Sandoval-Montes I. E. Intensive nutritional support improves the nutritional status and body composition in severely malnourished children with cerebral palsy // Nutr Hosp. 2014. № 1;29 (4). P. 838-43.
12. Romano C., van Wynckel M., Hulst J., Broekaert I., Bronsky J., Dall'Oglio L. et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with neurological impairment // J. Pediatr-Gastroenterol Nutr. 2017. № 65. P. 242-264.
13. Sullivan P. B. Nutrition and growth in children with cerebral palsy: setting the scene // Eur J ClinNutr. 2013. № 67 (Suppl 2). P. 3-4.
14. Sullivan P. Measurement of body composition should become routine in nutritional assessment of children with cerebral palsy // Dev Med Child Neurol. 2015. № 57 (9). P. 793-4.
15. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development [Internet]. France: WHO; 2006. p. 312 [cited 2018 Nov 15]. Available at: https://www.who. int/childgrowth/standards/technical_report/en.

Контактная информация

Перфилова Ольга Владимировна, тел.: +7-919-951-11-02, e-mail: cova_1976@mail.ru.

Сведения об авторах

Перфилова Ольга Владимировна, ассистент кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Храмова Елена Борисовна, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней педиатрического факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава, г. Тюмень.

Шайтарова Анна Владимировна, к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Фомина Светлана Викторовна, к. м. н., врач эндокринолог ООО «Медицинская клиника «Акцент», г. Тюмень.

Третьякова Е. П., Шень Н. П.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень
Филиал Томского НИМЦ – Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Цель исследования. *Сравнить эффективность различных методов возобновления энтерального питания у детей с синдромом полиорганной недостаточности.*

Материалы и методы исследования. *В динамическом исследовании выбрана когорта из 50-ти пациентов с полиорганной недостаточностью. Формирование групп осуществлялось методом подбора пары, поэтому группы были сопоставимы по возрасту, заболеванию, тяжести состояния и времени введения стартовой диеты. В основную группу включено 25 детей, которым в качестве стартовой диеты назначали энтеральную диету с элементным составом. Контрольную группу составили 25 детей, которым назначалась мономерная стартовая диета, состоящая из глюкозы и электролитного раствора. При повышении толерантности пациенты обеих групп переводились на полимерную диету. В качестве основной контрольной точки выбран интегральный показатель эффективности возобновления энтерального питания.*

Результаты исследования. *Прирост объёма энтерального питания происходил значительно быстрее в основной группе, в результате обеспечение более половины энергопотребности за счёт энтерального питания происходило значительно быстрее. Медиана времени ожидания составила 2,1 в основной и 4,9 в контрольной группе, $p < 0,001$. Средний коэффициент усваиваемости энтеральной диеты 0,42 в основной и 0,22 в контрольной группах, $p = 0,04$. Пациенты основной группы имели меньший риск развития непереносимости питания по сравнению с контрольной группой OR 0,49 (0,28-0,82 0,95 CI). В контрольной группе чаще требовалось прекращение питания и повторного назначения вазопрессоров, тест временной регрессии Вальда (W) – диеты у детей основной группы составил 0,89 в контрольной группе данный показатель составил 0,7 ($p = 0,033$). Эффективность возобновления питания в основной группе составила 0,42 балла, тогда как в контрольной группе эффективность стартовой диеты была 0,16 баллов, $\varphi^* = 4,2$ $p < 0,01$.*

Заключение. *Назначение продуктов с элементным составом для возобновления питания отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами, так как способствуют лучшей усваиваемости и переносимости последующих диет.*

Ключевые слова: *энтеральное питание, гастроинтестинальная недостаточность, дети.*

Актуальность. Одной из актуальных проблем интенсивной терапии у детей является проблема гастроинтестинальной недостаточности. Расстройства пищеварения у детей развиваются при тяжёлом течении любого заболевания, поэтому они распространены и негативно влияют на продолжительность интенсивного лечения и прогноз [9]. Фактически у любого ребёнка с явлениями органной дисфункции рано или поздно возникает вопрос о возобновлении энтерального питания. На сегодняшний день доказано преимущество раннего введения питательных субстратов в кишечник, что необходимо для восстановления повреждённого эпителия кишечной стенки и подготовки пищеварительной системы к возобновлению пищеварительной функции [3, 7, 11]. Одним из критических моментов в терапии полиорганной недостаточности и является период возобновления питания. Проблема заключается в том, что на сегодняшний день мы не всегда можем определить тяжесть повреждения кишечной стенки, что делает назначение энтеральной поддержки в остром периоде своеобразной лотереей. В клинической практике, назначая питание тяжелобольному ребёнку, врач не имеет чёткого представления о глубине поражения кишечного эпителия, выраженности угнетения моторной функции кишечника и других, важных для нормального пищеварения аспектов. Очень часто не назначив питание, невозможно установить тяжесть расстройств пищеварительной системы. Неудачное возобновление энтерального питания самым негативным образом может сказаться на дальнейшем течении заболевания. Развитие непереносимости питания, повышенное газообразование, замедление перистальтики, несомненно, приведут к повышению интраабдоминального давления, что в свою очередь нарушит то хрупкое равновесие, которого мы подчас добиваемся в течение нескольких

Tretiakova E. P., Shen N. P.

THE COMPARISON OF EFFECTIVENESS AND SAFETY OF DIFFERENT METHODS OF ENTERAL FEEDING RESUMPTION IN PRESCHOOL CHILDREN WITH THE MULTIPLE ORGAN FAILURE SYNDROME

Aim. *To to compare the effectiveness of different methods for enteral feeding resumption in children with multiple organ failure syndrome.*

Materials and methods. *For this dynamic study there were selected a cohort of 50 patients with multiple organ failure. The groups were formed by the method of pair selection so both groups were comparable in age, disease, condition severity and the time of enteral feeding starting. The basic group included 25 children with an elementally formulated nutrition as a starting nutrition. The control group consisted of 25 children supplied with a monomeric starting nutrition composed of electrolytes and glucose solution. In case of increasing enteral-feeding tolerance, patients from both groups were transited to a polymer diet. As a basic control point there was chosen the integrated index of enteral feeding initiation.*

Results. *The increase of the volume of enteral nutrition occurred faster in the basic group, as a result, energy consumption due to enteral nutrition was reached much faster as well. The time median of expected value was 2,1 in the basic group and 4,9 in the control group p < 0,001. The average index of ability to uptake enteral feeding was 0,42 in the basic group and 0,22 in the control group, p = 0,04. The basic group patients had a lower risk of an enteral feeding intolerance in comparison with the control group OR 0,49 (0,28-0,82 0,95 CI). In the control group, the interrupting of an enteral nutrition and the reoccurring of vasopressors admission was more often required. The time-regression Wald test (W) in the basic group diet was 0,89 while for the control group it was 0,7 (p = 0,033). The effectiveness of enteral feeding resumption was 0,42 in the basic group, while in the control group it was 0,16, φ* = 4,2 p < 0,0.1*

Conclusion. *The prescription of products with elemental composition for enteral feeding resumption in comparison with monomeric diets is more effective, since they lead to a better uptake and tolerance of following diets.*

Keywords: *enteral feeding, gastrointestinal failure, pediatrics.*

дней [4, 5, 6, 8]. Наиболее распространённым методом возобновления энтерального вскармливания является методика, при которой вначале вводится мономерная смесь, состоящая из раствора глюкозы и электролитов, по мере повышения толерантности мономерная диета заменяется полимерной энтеральной диетой [1, 2, 11]. Недостатком данного метода является дефицит питательных субстратов в глюкозо-солевом растворе, необходимых для восстановления эпителия. Вводимая в последующем полимерная диета требует полноценной ферментации питательных субстратов, которая часто невозможна из-за повреждённого эпителия. В то же время для лечения тяжёлой гастроинтестинальной недостаточности успешно применяются элементные диеты, которые имеют достаточное количество питательных субстратов и не требуют ферментации, но данные продукты рекомендованы в случаях неудачного применения полимерных диет. Теоретически применение продуктов с элементным составом имеет ряд преимуществ перед мономерными и полимерными диетами, так как позволяют доставить питательные ингредиенты к повреждённому кишечному эпителию без необходимости ферментации. На сегодняшний день имеется мало практических работ по указанной теме, поэтому теоретическое представление о преимуществе элементных диет требует практического подтверждения.

Цель исследования. Сравнить эффективность различных методов возобновления энтерального питания у детей с синдромом полиорганной недостаточности.

Материалы и методы исследования. В динамическом исследовании, проведённом в двух педиатрических отделениях анестезиологии-реанимации, выбрана когорта из 50-ти пациентов с полиорганной недостаточностью, обусловленной различными заболеваниями. У большинства пациентов регистрировалась дисфункция 2 [2; 4] систем, оценка по шкале PELOD на момент поступления в отделение составила 10 [10; 13] баллов, что соответствовало вероятности неблагоприятного прогноза 1 [1,0; 1,7]%. Средний возраст популяции составил 5 [3; 12] месяцев. Формирование групп осуществлялось методом подбора пары, поэтому группы были сопоставимы по возрасту, заболеванию, тяжести состояния и времени введения стартовой диеты.

В основную группу включено 25 детей, которым в качестве стартовой диеты назначали энтеральную смесь с элементным составом. Контрольную группу составили 25 детей, которым назначалась мономерная стартовая диета, состоящая из глюкозы и электролитного раствора. В процессе адаптации к энтеральному питанию пациенты обеих групп переводились на полимерные продукты энтерального питания идентичные по составу и основным характеристикам.

Исследование проводилось до 5-х суток от момента назначения стартовой диеты. В качестве основной контрольной точки выбран интегральный показатель эффективности возобновления энтерального питания. Расчёт интегрального показателя рассчитывался на основании показателей переносимости и усвое-

ния, которые отражали объём усвоенного продукта и частоту осложнений. Статистическая обработка материала проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica. Для сравнения эффективности двух методик использовался метод углового преобразования Фишера.

Результаты и обсуждение. При введении трофического питания пациенты основной группы в среднем получали 2,5 [1,0; 5,0] ккал/кг на одно кормление, стартовая диета контрольной группы практически не обладала питательными свойствами, поэтому пациенты данной группы получали калории в количестве 0,02 ккал/кг массы тела на одно кормление. На протяжении исследования пациенты основной группы лучше усваивали энтеральное питание и обеспечивали большую часть энергопотребности за счет энтеральных калорий по сравнению с контрольной группой. Прирост объёма энтерального питания так же происходил значительно быстрее в основной группе, в результате обеспечение более половины энергопотребности за счёт энтерального питания происходило значительно быстрее. Медиана времени ожидания составила 2,1 в основной и 4,9 в контрольной группе, p < 0,001.

На момент окончания исследования пациенты основной группы усваивали энтеральное питание в объёме 50 [20; 70] процентов суточной энергопотребности. В контрольной группе энтеральное питание составило 20 [10; 40] процентов суточной энергопотребности, p = 0,04. Показатель энтеральной автономии к окончанию исследования составил 9% в основной группе и 1% в контрольной, p = 0,011, средний коэффициент усвоения энтеральной диеты 0,42 в основной и 0,22 в контрольной группах, p = 0,04.

Нами было отмечено, что дети в основной группе лучше усваивали не только элементную диету, но и введённую в последующем полимерную диету, что свидетельствует о большей адаптации к энтеральному питанию в основной группе. Пациенты основной группы имели меньший риск развития непереносимости питания по сравнению с контрольной группой OR 0,49 (0,28-0,82 0,95 CI). Риск развития интраабдоминальной гипертензии был выше в контрольной группе, хотя выявленная разница не имела статистической достоверности (тест временной регрессии Вальда (W) – 3,0 p = 0,08 OR 1,8 0,92-3,8 0,95 CI). В то же время пациенты контрольной группы чаще требовали прекращения питания и повторного назначения вазопрессоров, тест временной регрессии Вальда (W) – 7,3 p = 0,006 OR 1,91,0-4,3 0,95 CI. Данное обстоятельство может быть взаимосвязано с более частым развитием желудочно-кишечного кровотечения в контрольной группе, где частота развития желудочно-кишечного кровотечения составила 6,5% против 1,8% в основной группе, p = 0,02.

Наличие желудочно-кишечного кровотечения ассоциировалось с прекращением питания γ-0,75 p = 0,04 и повторным назначением вазопрессоров γ-76 p < 0,001, а также было взаимосвязано с показателем абдоминального перфузионного давления, γ-0,9 p < 0,001.Суммарный показатель переносимости диеты у детей основной группы составил 0,89; в контрольной группе данный показатель составил 0,7 (p = 0,033).

На основании показателей усвоения и переносимости диеты был рассчитан интегральный показатель эффективности возобновления энтерального питания для каждой группы. Эффективность возобновления питания в основной группе составила 0,42 балла, тогда как в контрольной группе эффективность стартовой диеты была 0,16 баллов. Достоверность различий была подтверждена с помощью углового преобразования Фишера который составил ϕ* = 4,2 p < 0,01, что указывает на большую эффективность элементных диет по сравнению с используемой ранее методикой.

Заключение. Назначение продуктов с элементным составом в качестве первых продуктов для возобновления питания отличаются большей эффективностью по сравнению с мономерными диетами на основе смеси глюкозы и электролитного раствора, так как способствуют лучшему усвоению и переносимости последующих диет. Полученные результаты позволяют рассматривать элементные продукты питания в качестве диет, применяемых у пациентов имеющих риск развития гастроинтестинальной недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекманов А. У., Ерпулева Ю. В., Суворов С. Г. Практика клинического питания в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии: результаты исследования Нутрипед – 2015 // Анестезиология и реаниматология. 2016. № 61 (5). С. 376-380.
2. Шмаков А. Н., Александрович Ю. С., Степаненко С. М. Протокол Нутритивная терапия детей в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. 2017. № 1. С. 14-23.
3. Alberda C., Gramlich L., Jones N., Jeejeebhoy K., Day A. G., Dhaliwal R., Heyland D. K. The relationship between nutritional intake and clinical outcomes in critically ill patients: results of an international multicenter observational study // Intensive Care Med. 2009. № 35 (10). P. 1728-1737.
4. Gungabissoon U., Hacquoil K., Bains C., Irizarry M., Dukes G., Williamson R., et al. Prevalence, risk factors, clinical consequences, and treatment of enteral feed intolerance during critical illness // JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2015. № 39 (4). P. 441-8.
5. Lee E. H., Yang H. R., Lee H. S. Quantitative Analysis of Distribution of the Gastrointestinal Tract Eosinophils in Childhood Functional Abdominal Pain Disorders // J Neurogastroenterol Motil. 2018. № 24 (4). P. 614-627.
6. Leteurtre S., Duhamel A., Grandbastien B et all. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children // CMAJ. 2010. № 182 (11). P. 1181-1187.
7. Martinez E. E., Mehta N. M. The science and art of pediatric critical care nutrition // Curr. Opin. Crit. Care. 2016. № 22 (4). P. 316-324.
8. Newcombe J., Mathur M., Ejike J. C. Abdominal Compartment Syndrome in Children // Critical Care Nurse. 2012. Vol. 32. № 6. P. 51-61.

9. Reintam A., Parm P., Kitus R. et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients // Acta Anaesthesiol Scand. 2009. Vol. 53. P. 318-324.
10. Reintam Blaser A., Malbrain M. L., StarkopfJ. et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems // Intensive Care Med. 2012. Vol. 38.№ 3. P. 384-394.
11. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines //Intensive Care Med. 2017. № 43 (3). P. 380-398.

Контактная информация
Шень Наталья Петровна, тел.: +7-922-071-77-75,
E-mail: nataliashen@rambler.ru.

Сведения об авторах
Третьякова Елена Павловна, врач анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; ассистент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шень Наталья Петровна, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клинико-лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; начальник анестезиолого-реанимационной службы ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; старший научный сотрудник филиала Томского НИМЦ – Тюменский кардиологический научный центр, г. Тюмень.

Хвощ Р. Н., Макарова О. В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФАКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КОММУНИКАТИВНОЙ КОМПЕТЕНЦИИ БУДУЩИХ ВРАЧЕЙ КАК УСЛОВИЕ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Статья посвящена рассмотрению основных факторов, способствующих повышению коммуникативной компетенции студентов-медиков, что соответствует требованиям последнего ФГОС по специальностям медицинской направленности и что необходимо сегодня для эффективного лечения пациентов. Обзорный характер данного исследования позволяет сделать акценты на наиболее важных особенностях профессиональной коммуникации, учитывая которые можно добиться не только успеха в организации пациентоцентричного диалога, но и действенного лечения. Предложенный анализ медицинского дискурса, основанного на модели «врач – пациент», включает в себя как собственно речевые аспекты профессиональной коммуникации, так и те, которые обусловлены ситуацией, интенциями участников, типом дистанции, психологическими особенностями личности, ее невербаликой, выбором речевой стратегии и т. д. Кроме того, в работе содержатся лингвометодические элементы исследуемой проблемы в виде краткого описания ряда курсов, направленных на совершенствование профессионального опыта коммуникации, расширение коммуникативного потенциала студентов медицинского университета. Соблюдение норм коммуникативного аспекта в профессиональной деятельности не только способствует формированию врача как представителя элитарного типа речевой культуры, но и отражается на имидже медика, влияет на качество лечения пациента и успешность работы врача.
Ключевые слова: *коммуникативные компетенции, пациентоцентричный диалог, формы совершенствования коммуникативных навыков студентов-медиков.*

Актуальность темы обусловлена повышенным вниманием общества к личности «врача», который, являясь представителем лингвоактивной профессии, должен не только правильно формулировать свои мысли («Обращаться с языком кое-как – значит и мыслить кое-как: неточно, приблизительно, неверно», – Л. Н. Толстой), но и строить коммуникацию таким образом, чтобы не навредить пациенту, не вызвать ятрогенных заболеваний. Ориентация современного здравоохранения на принципы гуманистической медицины, которая стремится быть пациентоцентричной, обусловила повышение требований к коммуникативной компетенции специалистов. В соответствии с ФГОС последнего поколения по специальностям медицинской направленности одной из общекультурных компетенций современного врача является владение коммуникативными навыками в профессиональной деятельности. Для того чтобы оказывать качественные медицинские услуги нужно не только хорошо владеть профессиональными компетенциями, но и грамотно, доступно, понятно и аргументированно объяснять пациенту суть лечения, описывать процедуры, направленные на его выздоровление. Следовательно, имидж врача связан как со знаниями в области медицины, так и с владением речью, отвечающей критериям «хорошей», то есть соответствующей коммуникативному аспекту культуры речи. Врач, назначающий лечение, но при этом делающий речевые ошибки, производит впечатление неквалифицированного сотрудника, а значит, вызывает недоверие у пациента, который не только будет отвлекаться на погрешности в речи медика, но и начнет сомневаться в правильности назначенного лечения. Такое отношение к пациенту приводит к возникновению проблемы «негативного коммуникативного результата» [3].

Одна из основных проблем в коммуникации «пациент – врач» – неспособность практикующего медика внимательно выслушать, дать ясные и понятные советы и ответить на вопросы пациента. В связи со сказанным сегодня необходимо непрерывное образование врача, в том числе и в области развития его коммуникативных навыков. Можно приводить много примеров, когда неточное словоупотребление со стороны медиков приводит к конфликтным ситуациям в общении с пациентами и их родственниками. Например, в ситуации смерти мозга у пациента неточное объяснение этого факта вызвало проблемы в понимании родственниками информации о состоянии близкого человека. В результате нарушения коммуникативных норм представителем медицины разгорелся конфликт на всю страну [32].

Недостаток специальной литературы, содержащей наиболее востребованные в медицинской практике приемы речевого воздействия и типичные модели речевого общения с пациентами, побуждает нас обратиться к этой теме. Особенности Медицинского дискурса рассматриваются исследователями с точки зрения общей теории диалога (Л. П. Зосимова [20]), жанров и стратегий, соотносимых со стадиями лечебного процесса (Л.С. Бейлинсон [5], М. И. Барсукова [4], С. И. Болдырева [11]), типов языковой личности специалиста-медика (Т. В. Кочеткова [24]), с учетом

Khvoshch R. N., Makarova O. V.

FACTORS OF DEVELOPING COMMUNICATION SKILLS OF FUTURE DOCTORS AS A CONDITION FOR EFFECTIVE TREATMENT OF PATIENTS

The article regards the major factors facilitating communication skills development of medical students, that meets the requirements of the latest FSES (Federal State Educational Standards) on medical specialties and that is essential for the effective treatment of patients. The survey nature of this study allows to highlight the most essential professional communication features paying attention to which can result not only in a successful patient-centered dialogue but in effective treatment. The suggested analysis of the medical discourse based on the model «doctor – patient» includes both speech aspects of professional communication and those determined by the situation, participants' intentions, a type of distance, psychological personality's features, nonverbal language, communication strategy choice etc.

Besides, the article contains the linguistic and methodological aspects of the issue under consideration in the form of the brief description of some courses aimed at improving professional communication experience and enlarging communication potential of medical students. Compliance with communication norms in professional interaction not only enables to develop doctors as representatives of the elite speech culture but also impacts on their image and performance success, as well as, patient treatment excellence.

Keywords: *communication skills, a patient-centered dialogue, forms of improving communication skills of medical students.*

речевых стратегий, обусловленных разнообразными мотивами и целями адресата и адресанта в процессе их коммуникативного взаимодействия (Э. В. Акаева [1]). Однако необходима разработка пособия, которое позволило бы применять целостный подход к лечению пациента с учетом как специальных знаний, так и коммуникативных особенностей диалога, ориентированного, в первую очередь, на интенции пациента.

Знание закономерностей коммуникации в медицинском дискурсе напрямую влияет на эффективность лечения и на удовлетворенность пациентов медицинской помощью. Пациенты будут делиться с врачом необходимой информацией для постановки диагноза, следовать его советам и придерживаться назначенного лечения, если коммуникация состоялась. Кроме того, «удовлетворённые пациенты будут реже подавать официальные жалобы, что выгодно для врачей с точки зрения большей удовлетворенности своей работой, уменьшения рабочего стресса и профилактики «эмоционального выгорания» [23].

Под коммуникативной компетентностью врача подразумевается следование ситуационным, стилистическим нормам, то есть умение выбирать средства, соответствующие ситуации, теме, цели, сфере общения. Для этого врач как представитель элитарного типа речевой культуры, по мнению И. А. Иванчука [21], должен знать: что говорит (точность словоупотребления), как говорит (логичность, аргументированность, выразительность и другие способы выражения), зачем говорит (интенции высказывания: ознакомление, утешение, сообщение и пр.) и какой тип адресата перед ним (коллега, пациент и его окружение). Несоблюдение правил общения между пациентом и врачом приводит к конфликтам и, как следствие, к тревоге и страхам пациентов. С врачебной стороны барьерами в профессиональной коммуникации являются: тяжелая и ответственная работа, страх судебного или иного преследования, физического или вербального оскорбления, завышенные ожидания пациентов.

Во взаимодействии врача с пациентом, как отмечают многие исследователи [13, 18, 19, 22, 23, 26, 29, 33], нужно правильно выбирать тип дистанции, который обусловлен культурными, социальными, психологическими, возрастными, гендерными особенностями коммуникантов.

Другим аспектом, влияющим на эффективность коммуникации, является перегруженность речи узкоспециальной медицинской терминологией, что является одной из причин ятрогений. К примеру, на вопрос пациента о предстоящей процедуре медицинский работник использует термин «спинномозговая пункция». В понимании больного это означает, что у него будут «брать спинной мозг», что, конечно, может вызвать напряжение или отказ от процедуры. Хотя в некоторых случаях, наоборот, врач специально использует незнакомые для пациента выражения, чтобы скрыть от больного суть процедуры. Такое эвфемистичное словоупотребление, в частности, наблюдается при лазерной коагуляции – операции, подразумевающей множественные ожоги глаза.

Педагоги отмечают [25], что коммуникативные навыки имеют тенденцию к снижению: студенты-медики и врачи, как правило, меньше внимания уделяют комплексному подходу к пациентам. Сложность и «эмоциональная жесткость» медицинской подготовки приводят к подавлению эмпатии [10, 33] и изменению методов общения врачей с пациентами. Так, врачи избегают обсуждения эмоционального состояния пациентов и социального аспекта их проблем. Большинство диагнозов ставится на основе изучения анамнеза. При этом пациентам часто недостаточно времени, чтобы рассказать полностью историю заболевания. В процессе общения с пациентом предпочтительным

является активное безоценочное слушание, или умение молчать, перефразировать сообщения пациента. Демонстрация пациенту эмпативного понимания может осуществляться посредством фраз: «Вы тогда, наверное, расстроились», «Сколько же Вам пришлось пережить» и т. д. Однако чрезмерное использование в беседе подобных психологических клише, наоборот, расценивается как проявление бесчувственности. С целью получения максимально полной информации (пертинентной) о состоянии пациента можно пользоваться приемами усиления диалога: «Продолжайте, пожалуйста, это очень важно» или использовать стратегии организации диалога.

Отсутствие информации того или иного рода влияет на процесс речевого планирования, затрудняет реализацию речевой стратегии в полном объеме. Так, Э. Акаева [1] подробно описывает стратегию «Организация диалога», которая реализуется посредством следующих тактических приемов: контроля за релевантностью информации, контроля за пониманием (приемы разъяснения и уточняющих вопросов), контроля за манерой речи и за инициативой. Например, речевая тактика «Контроль за релевантностью информации» предполагает, что врач должен дать понять пациенту, что он (врач) должен учитывать все детали такой фразой: «Для меня все важно. Чем подробнее будет описание симптомов, тем достовернее диагноз!». При реализации данной тактики применяется принцип «кооперации», одним из главных репрезентантов которого является «Мы медицинское»: «Как мы себя чувствуем?», «Для нас главное сейчас снизить давление!».

На стадии постановки диагноза врач дистанцируется («кооперативное МЫ» трансформируется в «кооперативное ВЫ»): «Что это может быть?! Похоже, у вас опущение почки». Когда речь идет о процессе лечения, он кооперируется с родственником и пациентом: «Сначала сдадим анализы, потом посмотрим, как нам лучше поступить». Распознаванию психологических проблем у пациента способствуют симптомы напряженности в речи пациента, проявляющиеся в изменении темпа речи, появлении пауз, слов-паразитов, штампов, иронии. Ироничные высказывания, в отличие от юмора, свидетельствуют о психологическом неблагополучии. На психологическое неблагополучие указывает и стремление пациента уклоняться от ответов на вопросы или отвечать общими фразами. Кроме этого, анализ «триггерных», или ключевых, слов в речи пациента, позволяет врачу выявлять эмоционально значимые для больного проблемы, вызывающие у него негативную эмоциональную реакцию. Такого рода исследования направлены на выявление ключевых концептов и антиконцептов в медицине [28].

Умение убеждать пациентов является одним из важных коммуникативных качеств, так как около половины больных не выполняет медицинских назначений. Если прямые советы, как правило, вызывают сильное или скрытое сопротивление, когда больной на словах обещает лечиться и ничего не выполняет фактически, то более эффективными являются косвенные методы и приемы убеждения [27, 30, 31, 34]. Желание пациента отсрочить неприятные процедуры побуждает врача использовать речевые стратегии объяснения и убеждения. Одним из средств такого воздействия является понятность речи. Особенно это касается случаев установления серьезного диагноза, когда необходимо убедить пациента пройти дальнейшее обследование, при этом не испугав его неясными выражениями, типа «Вы знаете, это может быть что-то более сложное» или «Это что-то странное для меня. Вам бы лучше зайти в больницу с этим».

Невербальные сигналы в коммуникации и их интерпретация также влияют на эффективность коммуникации. В частности, на восприятие пациентом медицинской помощи влияет время, проведенное с пациентом в отделении. Продолжительность общения с врачом воспринимается как более долгая, если врач садится во время встречи. Также важны «лечебные прикосновения» к пациенту, которые расцениваются как знак позитивного отношения, желания помочь. Значимость медикаментов и процедур приводит к тому, что врач недостаточно использует слово как средство лечения. Еще Авиценна утверждал, что слово – один из самых важных факторов успешного лечения, поэтому изучение лингвистического аспекта медицинской коммуникации является, безусловно, необходимым этапом в становлении личности врача.

Богатство речи врача обусловлено владением синонимическими ресурсами языка, что проявляется в том числе при замене узкоспециальной лексики понятными словами или описательными оборотами: «гланды, или миндалины» – «то, что размером и формой напоминает зеленую маслину»; «инфаркт миокарда» – «как бы силуэт сидящей кошки: вверху торчит ушко, а затем идет выгнутая спинка».

В целях непрерывного совершенствования коммуникативных компетенций будущих врачей мы предлагаем ряд дополнительных элективных модульных курсов, которые могут быть предложены студентам на старших курсах университета. В каждое из предложенных направлений включаются следующие разделы: информационный (изучение коммуникативного аспекта культуры речи); тренинговый (выполнение комплекса упражнений); симуляционный (воссоздание ситуаций взаимодействия врача с пациентом, поиск оптимальных средств коммуникации).

Основная цель данных курсов состоит в практическом и методическом обеспечении процесса формирования коммуникативной компетентности. Основными ее задачами являются формирование навыков эффективной коммуникации (убеждения, воздействия); расширение диапазона вербальных и невербальных средств коммуникации. Практическая часть программы этих курсов направлена на выработку умений взаимодействовать в коммуникативных ситуациях с высокой степенью неопределенности,

избегать стереотипных, шаблонных форм выражения, быстро находить адекватные средства воздействия и менять способы межличностной коммуникации.

Предлагаем следующие практикоориентированные элективные курсы:

1) «Содержательный и методический аспекты профессиональной медицинской коммуникации на основе модели «доктор-доктор»».
   Данный курс предполагает ознакомление слушателей со стратегиями и тактиками медицинского дискурса; рассмотрение жанров научного и делового стилей; изучение специфики научного языка в медицине (терминология – профессиональная речь – профессиональный жаргон); обучение эффективному поведению при реализации речевых тактик в рамках медицинского дискурса; анализ типичных ошибок при составлении служебной документации и написании научных текстов.
2) «Деловое общение в коммуникативной ситуации «врач-больной»».
   Курс предполагает ознакомление слушателей со спецификой обыденного непрофессионального медицинского дискурса; обучение эффективному поведению в различных ситуациях делового общения с пациентами; знакомство со способами преодоления вербальной агрессии; анализ типичных ошибок при организации диалога с пациентом.
3) «Средства достижения коммуникативного эффекта во взаимодействии врача с пациентом».
   Данный курс способствует повышению уровня речевой культуры медика. Цель спецкурса – научить пользоваться языковыми средствами в различных коммуникативно-речевых условиях, связанных с медицинской деятельностью; закрепить навыки предупреждения речевых ошибок на всех уровнях языка (соблюдение норм в области ударения, произношения, лексики и грамматики).

Заключение. Учитывая, что врач работает в ситуации повышенного напряжения, необходимо понимать степень значимости слова. Неосторожно сказанное врачом слово может вызвать негативное отношение к врачу, что, в свою очередь, приводит к неэффективному лечению и утрате доверия к медицине. Следовательно, непрерывное развитие коммуникативных навыков является необходимым инструментом не только взаимодействия на разных уровнях медицинской организации, но и важным условием эффективного лечения.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акаева Э. В. Коммуникативные стратегии профессионального медицинского дискурса: автореф. … дис. канд. филол. наук: 10.02.01. Омск, 2007. 21 с.
2. Алексеева Л. М., Мишланова С. Л. Медицинский дискурс: теоретические основы и принципы анализа. Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 2002. 200 с.
3. Афанасьева Л. А. К вопросу изучения проблемы негативного коммуникативного результата // «Слово, высказывание, текст в когнитивном, прагматическом и культурологическом аспектах: тез. конф. Челябинск: Челяб. гос. ун-т, 2001. С. 75-77.
4. Барсукова М. И. Речевые стратегии и тактики медицинского дискурса // Античный мир и мы: мат-лы конф. Саратов: Изд-во ГОС УНЦ «Колледж», 2005. Вып. 10. С. 40-46.
5. Бейлинсон Л. С. Характеристики медико-педагогического дискурса (на мат-ле логопедических рекомендаций): дис. … канд. филол. наук: 10.02.19. Волгоград, 2001. 187 с.
6. Берн Э. Игры, в которые играют люди: Психология человеческих взаимоотношений; Люди, которые играют в игры: Психология человеческой судьбы / Пер. с англ. М.: Прогресс, 1988. 399 с.
7. Блакар Р. М. Язык как инструмент социальной власти. Язык и моделирование социального взаимодействия. М., 1987. С. 88-125.
8. Блюм А. И., Ряднова В. А. Особенности учебной мотивации у студентов, обучающихся на факультете медико-профилактического дела с первого по шестой курс // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2, № 4. С. 90-91.
9. Бойко В. В. Менталитет врача-стоматолога и пациента: Аспекты психологии и этики. СПб: «Сударыня», 1999. 42 с.
10. Бойко В. В., Клищенко О. А. Оценка эмпатии личности. СПб.: «Сударыня», 2002. 32 с.
11. Болдырева С. И. Факторы, регулирующие выбор стратегии речевого поведения. Когнитивно-прагматические аспекты лингвистических исследований: сб. науч. трудов. Калининград: Изд-во КГУ, 2001. С. 31-32.
12. Бушев А. Б. Языковые особенности текстов, используемых в психотерапевтической коммуникации. Тверь: Изд-во ТГУ, 1999. 241 с.
13. Вердербер Р., Вердербер К. Психология общения. СПб.: Прайм-Еврознак, 2005. 320 с.
14. Дедова О. М. Речевое воздействие в коммуникативной ситуации «врач-больной». Культура общения и ее формирование. Воронеж, 1999. С. 77-78.
15. Дейк Т. А. Ван. Язык. Познание. Коммуникация / Пер. с англ. Благовещенск: Благовещенский гуманит. колледж, 1989. 310 с.
16. Древаль А. В. Диагностика болезней (метод интервью). М.: Медицина, 1994. 160 с.
17. Жанры речи 3: Сборник научных статей. Саратов: Колледж, 2002. 256 с.
18. Жукова М. И. Социально-психологические факторы успешности деятельности врача: автореф. … дис. канд. психол. наук: 19.00.05. М, 1990. 24 с.
19. Жура В. В. Виды коммуникативного взаимодействия врача и пациента // Вестник ВолГМУ. 2004. № 10. С. 84-88.
20. Зосимова Л. П. Основные коммуникативные характеристики диалога между врачом и пациентом: автореф. дис. … канд. фил. наук: 10.02.01. М.: МГУ им. М. В. Ломоносова, 1997. 24 с.
21. Иванчук И. А. Культура речи в деятельности врача (к проблеме формирования элитарного типа языковой личности в профессиональной медицине) // Вопросы стилистики. Саратов, 1998. С. 187-195.
22. Кожевников А. Д. Искусство общения с больным // Клиническая медицина. 2002. № 4. С. 65-68.
23. Коммуникации в медицине: учебно-методическое пособие / сост.: К. Р. Амлаев – Ставрополь: Изд- во СтГМУ, 2017. 64 с.
24. Кочеткова Т. В. Языковая личность носителя элитарной речевой культуры: дис. … д-ра филол. наук: 10.02.01. Саратов, 1999. 457 с.

25. Лисицына Т. А. Роль языкового образования в подготовке современного врача. Проектирование инновационных процессов в социокультурной и образовательной сферах: мат-лы третьей междунар. конф. 4.2. Сочи: РИО СГУТ и КД, 2000. С. 116-117.
26. Мурашов А. А. Профессиональное общение: воздействие, взаимодействие, успех. М.: Педагог. Общество России, 2000. 96 с.
27. Мусохранова М. Б. Интерпрофессиональная и интрапрофессиональная составляющие профессиональной речи врача // Межкультурная коммуникация: мат-лы конф. Омск: Омск, гос. ун-т, 2002. С. 57-59.
28. Новодранова В. Ф. Концепты и антиконцепты в медицине // Проблемы психолингвистики: теория и эксперимент. М.: Ин-т языкознания РАН, 2001. С. 247-251.
29. Почепцов Г. Г. Теория коммуникации. М.: «Рефл-бук», К.: «Ваклер», 2006. 656 с.
30. Проблемы взаимопонимания в диалоге: Сб. научных трудов. Воронеж: Воронежский гос. ун-т, 2003. 166 с.
31. Харченко Е. В. Сбои в профессиональном общении: барьеры и конфликты // Социальные варианты языка-III: мат-лы конф. Нижний Новгород: YUKE, 2004. С. 340-343.
32. «Хотели изъять органы у живого человека»: родные попавшего в ДТП тюменца устроили скандал в больнице. URL: https://72.ru/text/inciden ts/66244042/ (дата обращения: 23.10.2019).
33. Шамов И. А. Биоэтика. М.: Медицина, 2001. 340 с.
34. Cicourel A. V. Language and medicine/ Language in the USA. Cambridge: Cambridge University, 2004. P. 407-429.

Контактная информация

Макарова Ольга Владимировна, тел.: +7-922-076-52-11, e-mail: omakarova1980@mail.ru.

Сведения об авторах

Хвощ Раиса Николаевна, к. фил. н., доцент заведующий кафедрой филологических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Макарова Ольга Владимировна, к. фил. н., доцент кафедры филологических дисциплин ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Чистикина Т. А., Чистикин А. Н., Быков Г. О.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ПРИШЛОЕ РУССКОЕ НАСЕЛЕНИЕ КРАЙНЕГО СЕВЕРА ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель. *Установить существование групповых уклонений дерматоглифики у пришлого русского населения регионов Крайнего Севера, свидетельствующие о адаптации этого населения к природным условиям региона проживания.*

Материал и методы. *Объектом нашего исследования послужили отпечатки кожных узоров русских, родившихся и проживающих на территории ЯНАО с учетом рождения и проживания нескольких предшествующих поколений в этой же местности. В качестве сравнительного материала были использованы отпечатки кожных узоров ненцев Крайнего Севера и русских – уроженцев Крайнего Севера юга Тюменской области. При этом изучена групповая изменчивость строения кожных узоров, которая может указывать на возможную адаптацию группы русского населения к экстремальным факторам внешней среды региона проживания.*

Результаты. *У представителей русского населения в распределении пальцевых узоров прослеживалась тенденция к усложнению кожного рисунка – уменьшение количества дуговых и петлевых узоров и увеличение количества завитковых. Частота дуг и радиальных петель была менее 5%, ульнарные петли встречались более чем у 50% населения.*

У уроженцев Севера Тюменской области главная ладонная линия А с наибольшей частотой оканчивалась в поле 4, главная ладонная линия В в полях 5'' и 7, линия С оканчивалась в полях 7 и 9 и главная ладонная линия D в полях 9 и 11. На гипотенаре у 68,6% обследованных отсутствовал узор. В межпальцевых промежутках отмечались только дистальные петли. У мужчин наибольшая их частота была выявлена на правой руке в III межпальцевом промежутке (51,7 ± 6,6%), на левой руке – в IV межпальцевом промежутке (48,3 ± 6,6%). У женщин в IV межпальцевом промежутке на обеих руках дистальные петли наблюдались с одинаковой частотой (49,0 ± 7,0%),

Таким образом, на Крайнем Севере Тюменской области, территории с экстремальными климатическими условиями, наблюдается действие феномена избирательного накопления лиц с дерматоглифической конституцией, сближающейся с коренным населением, проживающим на данной территории на протяжении многих поколений – ненцами.

Ключевые слова: *дерматоглифика, географические группы населения, русские Крайнего Севера, адаптация к природным условиям региона проживания.*

Актуальность. Бурное развитие Ямало-Ненецкий автономный округ получил в 50-60 годы XX века, когда были обнаружены уникальные месторождения природного газа и нефти (Хомич Л. В., 1995). Как известно к настоящему времени на территории округа открыто большое количество месторождений углеводородного сырья, значительная их часть находится в эксплуатации. Именно по этой причине Ямало-Ненецкий округ в короткие сроки стал одним из наиболее развивающихся регионов России, что обусловило активный приток населения из различных регионов страны (Харючи Г. П., 2009). В связи с этим общая численность населения округа за время разработки месторождений увеличилась в два раза (Михеева Е. М., Михеева Н. Н., 2007).

Цель исследования. Установить существование групповых уклонений дерматоглифики у пришлого русского населения регионов Крайнего Севера, свидетельствующие об адаптации этого населения к природным условиям региона проживания.

Материал и методы. Объектом исследования послужили отпечатки кожных узоров русских, родившихся и проживающих на территории ЯНАО с учетом рождения и проживания нескольких предшествующих поколений в этой же местности. В этой группе исследованы материалы от 109 человек (58 мужчин, 51 женщина), родившихся на территории Крайнего Севера. Этот выбор определен необходимостью поиска изменчивости групповых особенностей кожных узоров, которые, по нашему мнению (А. Н. Чистикин, 1996), могут указывать на возможную адаптацию этой своеобразной группы населения к экстремальным факторам внешней среды региона проживания. Для сравнительного исследования была выбрана группа ненцев (101 мужчина и 92 женщины), как носителей дерматоглифической конституции, определенной климатогеографическими условиями региона длительного проживания. Дерматоглифическая конституция 102 мужчин и 108 женщин, родившихся на территории юга Тюменской области, рассматривалась нами как отличная от жителей Крайнего Севера.

Все отпечатки получены методом типографской краски и обработаны по стандартным методикам, описанным у Т. Д. Гладковой (1966). При этом изучены все ключевые признаки пальцевой и ладонной дерматоглифики. Статистическая обработка выполнена

Chistikina T. A., Chistikin A. N., Bykov G. O.

THE NEWCOMING RUSSIAN POPULATION OF THE FAR NORTH OF THE TYUMEN REGION

Aim. *To establish the existence of group deviations of dermatoglyphics in the newcoming Russian population of the regions of the Far North, indicating the adaptation of this population to the natural conditions of the region of residence.*

Material and methods. *The object of our study was the prints of skin patterns of Russian, born and living in the territory of the Yamal-Nenets Autonomous district, taking into account the birth and residence of several previous generations in the same area. As a comparative material, the prints of skin patterns of the Nenets of the Far North and Russian – natives of the Far North of the South of the Tyumen region were used. The group variability of skin patterns structure was studied, which may indicate a possible adaptation of the Russian population to the extreme environmental factors of the region of residence.*

Conclusions. *The representatives of the Russian population in the distribution of finger patterns showed a tendency to complicate the skin pattern – a decrease in the number of arc and loop patterns and an increase in the number of curls. The frequency of arcs and radial loops was less than 5%, ulnar loops were found in more than 50% of the population.*

In the Northern Tyumen region, the main Palmar line A ended with the highest frequency in field 4, the main Palmar line B in fields 5" and 7, the C line ended in fields 7 and 9, and the main Palmar line D in fields 9 and 11. On hypothenar in 68,6% of patients there was no pattern. Only distal loops were observed in the interdigital spaces. In men, their highest frequency was detected on the right hand in the III interdigital interval (51,7 ± 6,6%), on the left hand – in the IV interdigital interval (48,3 ± 6,6%). Distal loops were observed with the same frequency (49,0 ± 7,0%) in women in the IV interdigital interval on both hands.

Thus, in the Far North of the Tyumen region, an area with extreme climatic conditions, there is the phenomenon of selective accumulation of persons with dermatoglyphic constitution, converging with the indigenous population living in the area for many generations – the Nenets.

Keywords: *dermatoglyphics, geographical groups of population, Russian Far North, adaptation to natural conditions of the region of residence.*

с использованием рекомендаций С. Гланца (1998) по программе «Statistica 6.0». Для количественной оценки достоверности различий показателей между группами использован парный t критерий Стьюдента. Результаты представлялись как M ± m. Достоверными принимались различия при уровне доверительной вероятности свыше 96% ($p < 0,05$).

Результаты. При исследовании пальцевой дерматоглифики различия в распределении дуг и радиальных петель по отдельным пальцам у русских Крайнего Севера были значительными. У мужчин наибольшая частота дуговых узоров была на II пальцах слева (5,2 ± 2,9%). Справа на II и III пальцах частота дуг была равна 3,4 ± 2,4%. У женщин дуговой узор встречался с частотой 5,9 ± 3,3% на III пальце слева, и справа на II и III пальцах. На остальных пальцах этот узор отсутствовал или встречался в единичных случаях.

Радиальные петли у русских, родившихся на Крайнем Севере, встречались на II пальцах обеих рук. У мужчин радиальные петли наблюдались с частотой 13,8 ± 4,5% на левой руке и с частотой 15,5 ± 4,8% на правой. Наличие этого узора на других пальцах было в единичных случаях. У женщин радиальные петли наблюдались только на II пальцах обеих рук с частотой слева 9,8 ± 4,2%, справа 11,8 ± 4,5%, на I и V пальцах в обеих группах они отсутствовали.

Ульнарные петли были наиболее частым видом узора на пальцах. Частота ульнарных петель на пальцах обеих рук составила у мужчин 58,4 ± 2,0%, у женщин – 52,7 ± 2,2%. У мужчин частота узора была достоверно выше ($p < 0,05$). Билатеральная асимметрия узорности была выражена как у мужчин, так и у женщин. На левой руке у мужчин и женщин ульнарные петли встречалась достоверно чаще, чем на правой (у мужчин слева с частотой 63,1 ± 2,8%, справа – 53,8 ± 2,9%, у женщин слева с частотой 58,0 ± 3,1%, справа – 47,5 ± 3,1%) при степени достоверности $p < 0,05$.

При рассмотрении узорности на отдельных пальцах получены различные величины частот. Наиболее часто ульнарные петли наблюдались на V пальцах обеих рук. У мужчин их частота на этом пальце была слева 81,0 ± 5,2%, справа – 77,6 ± 5,5%. У женщин данные показатели равнялись 94,4 ± 3,3% и 82,4 ± 5,3% соответственно. Минимальные частоты ульнарных петель наблюдались на IV пальцах обеих рук. У мужчин слева их было 51,7 ± 6,6%, справа достоверно меньше – 37,9 ± 6,4% ($p < 0,01$). У женщин также наблюдались билатеральные различия частот ульнарных петель (слева их было 47,1 ± 7,0%, справа – 33,4 ± 6,6% при $p < 0,05$). Формулы распределения ульнарных петель по пальцам у мужчин и женщин на обеих руках были одинаковы – II < IV < I<III < V.

Общее число завитковых узоров в исследованной группе населения было несколько меньше, чем ульнарных петель. У мужчин частота данного узора была 35,9 ± 2,05%, у женщин 42,2 ± 2,2% ($p < 0,05$). Завитки встречались на правой руке у мужчин с частотой 40,3 ± 2,9%, у женщин с частотой 46,7 ± 3,1%. На ле-

вой руке величина показателя у мужчин составляла 37,4 ± 2,8%, у женщин 37,6 ± 3,0% (p < 0,05). Завитки были наиболее частым узором на IV пальцах обеих рук с превышением показателей на правой руке. Частота завитковых узоров у мужчин на IV пальце слева составляла 46,6 ± 6,6%, справа – 58,7 ± 6,5%, у женщин – 52,9 ± 7,0% и 65,7 ± 6,8% соответственно (p < 0,05). Распределение частот узоров по отдельным пальцам соответствовало следующим формулам: у мужчин слева – V < III < II < I < IV, справа – V < III < I <II < IV; у женщин на обеих руках – V < III < I <II < IV.

Наряду с качественными признаками на ногтевых фалангах пальцев рук изучены и количественные признаки – гребневой счет на каждом пальце, суммарный гребневой счет на каждой руке и общий гребневой счет на 10 пальцах.

Наибольшие величины гребневого счета имелись у мужчин на первых пальцах: справа – 18,3 ± 0,8, слева – 16,4 ± 0,9. На остальных пальцах гребневой счет имел различные величины: от минимального на II пальцах (слева 10,8 ± 0,8, справа – 11,3 ± 0,91), до максимального на IV пальцах (15,9 ± 0,7 слева и 16,4 ± 0,8 справа). У женщин наибольший гребневой счет также был на I пальцах (14,2 ± 0,8 слева и 16,37 ± 0,8 справа). Наименьший гребневой счет у женщин был на V пальцах (слева – 11,3 ± 0,7 и справа – 10,6 ± 0,7).

Следует подчеркнуть, что у мужчин показатели гребневого счета на пятых пальцах были достоверно выше, чем у женщин (p < 0,05). Это относится как к левой руке (13,4 ± 0,7 у мужчин и 11,3 ± 0,7 у женщин), так и к правой (12,7 ± 0,7 у мужчин и 10,6 ± 0,7 у женщин). Распределение гребневого счета по пальцам у мужчин на обеих руках соответствовало формуле II < III < V < IV < I. У женщин формулы были иными – слева V < II < III < I < IV, справа – V < III < II < I < IV.

Общий гребневой счет у мужчин достигал 142,1 ± 6,72, у женщин – 134,1 ± 6,9. У мужчин гребневой счет левой руки был равен 70,1 ± 3,2, на правой руке – 72,4 ± 3,5. У женщин гребневой счет на левой руке был равен 67,6 ± 3,6, на правой руке – 68,3 ± 3,4.

Одной из важных характеристик ладонной дерматоглифики является топография окончаний главных ладонных линий.

Главная ладонная линия А у мужчин и женщин в большинстве исследованных отпечатков оканчивалась в середине ульнарного края ладони. Так, у 74,1 ± 5,8% мужчин линия А оканчивалась на обеих руках в поле 4. У 76,5 ± 5,9% женщин эта линия оканчивалась справа в поле 4, слева у 72,5 ± 6,3%. В остальных полях главная ладонная линия А оканчивалась гораздо реже. В поле 3 эта линия оканчивалась чаще на левой руке у 17,2 ± 5,0% мужчин и у 25,5 ± 6,1% женщин). Справа таких окончаний у мужчин было 6,9 ± 3,3%, у женщин достоверно больше – 19,6 ± 6,6% (p < 0,05). При этом отмечалось более частое окончание линии А в поле 5’ у мужчин (15,5 ± 4,8% справа и 8,6 ± 3,7% слева) по сравнению с женщинами, у которых такое окончание наблюдалось в единичных случаях. Эти различия достоверны при p < 0,05.

Главная ладонная линия В у мужчин с наибольшей частотой оканчивалась слева в поле 5” (39,7 ± 6,4%), справа – в поле 7 (46,6 ± 6,6%). У женщин эта линия оканчивалась в поле 5” слева чаще, чем справа (60,8 ± 6,8% и 45,1 ± 7,0% соответственно) при p < 0,05. На правой руке у женщин линия В оканчивалась в поле 7 с частотой 39,2 ± 6,8%. На левой руке окончаний в полое 7 было достоверно меньше – 17,6 ± 5,3% (p < 0,05). На левой руке окончания данной линии в поле 5” достоверно чаще встречались у женщин, чем у мужчин (60,8 ± 6,8% у женщин и 39,7 ± 6,4% у мужчин), а в поле 7 чаще у мужчин, чем у женщин (37,9 ± 6,4% у мужчин и 17,6 ± 5,3% у женщин) при p < 0,05.

Главная ладонная линия С на левой руке у мужчин оканчивалась чаще в полях 7 и 9 (с частотой по 36,2 ± 6,3%). На правой руке максимальная частота встречаемости этой линии имела место в поле 9 и составляла 46,6 ± 6,6%. У женщин с большей частотой окончания линии С наблюдались слева в поле 7 (35,3 ± 6,7%). Справа наибольшая частота встречаемости этой линии была в поле 9 (51,0 ± 7,0%). У женщин в топографии окончаний линии С в поле 9 обнаружена выраженная билатеральная асимметрия. Справа окончаний в поле 9 было 51,0 ± 7,0% слева – 29,4 ± 6,4% (p < 0,05). Выявлены и половые различия. Отсутствие или редукция линии С на левой руке чаще наблюдались у мужчин – 17,2 ± 5,0%, у женщин – всего лишь 3,9 ± 2,7% (p < 0,05).

Главная ладонная линия D в наибольшем числе наблюдений отмечалась на обеих руках у мужчин в поле 11 (39,7 ± 6,4% слева и 58,6 ± 6,5% справа). У женщин данная линия с наибольшей частотой оканчивалась слева в поле 9 (39,2 ± 6,8%), справа в поле 11 (51,0 ± 7,0%). На правой руке у женщин частота окончаний в поле 7 была 24,4 ± 6,2%, что выше, чем у мужчин (12,1 ± 4,3%) при p < 0,05. У мужчин и женщин линия D оканчивалась в поле 11 достоверно чаще на правой руке (p < 0,01)

Одной из характеристик гребешковой кожи рук является наличие определенных узоров на тенаре, гипотенаре и в межпальцевых промежутках – I, II, III, и IV. Причем, в силу особенностей расположения I пальца кисти, узорность тенара рассматривается вместе с узорностью I межпальцевого промежутка, что обозначается как узорность тенара/I (Th/I). В нашем материале у всех мужчин и женщин на тенаре/I имелся дуговой узор. У мужчин на обеих руках встречались в единичных случаях радиальные петли и узор «Лестница Лейдена». У женщин эти узоры на тенаре отсутствовали на обеих руках.

На гипотенаре наиболее частым видом узора были радиальные петли. У мужчин их частота составляла слева 13,8 ± 4,5%, справа – 15,58 ± 4,8%. В женской выборке этот узор наблюдался слева в 19,6 ± 5,6% случаев, справа в 15,7 ± 5,1%. Дистальные петли были наиболее редким видом узора. У мужчин слева их ча-

стота была равна лишь 3,4 ± 2,4%, справа – 6,9 ± 3,3%. У женщин дистальных петель было несколько больше – 9,8 ± 4,2% слева и 7,8 ± 3,8% справа.

В межпальцевых промежутках единственным видом узора были дистальные петли, которые встречались с разной частотой. У мужчин максимальная частота встречаемости дистальных петель в IV межпальцевом промежутке отмечена слева – 48,3 ± 6,6%. На правой руке их максимальная частота была в III межпальцевом промежутке (51,7 ± 6,6%). У мужчин в III межпальцевом промежутке отмечены билатеральные различия узорности. Слева дистальная петля встречалась у 32,8 ± 6,2% мужчин, что достоверно меньше, чем справа – у 51,7 ± 6,6% ($p < 0,05$). У женщин максимальная частота встречаемости дистальных петель на обеих руках была в IV межпальцевом промежутке – по 49,0 ± 7,0%. В остальных межпальцевых промежутках узоры были в единичных наблюдениях.

У русских – уроженцев Крайнего Севера Тюменской области в большинстве случаев отмечено проксимальное расположение осевого трирадиуса t. На левой руке это положение встречалось у 81,0 ± 5,2% мужчин, на правой руке – у 84,5 ± 4,8%. У женщин частота такого положения t на левой руке была ниже – 70,5 ± 6,4%, на правой руке – 82,4 ± 5,3%. Осевой трирадиус в положении t' наблюдался слева у 15,6 ± 4,8% мужчин и у 27,5 ± 6,3% женщин. Справа данное положение осевого трирадиуса было выявлено у 8,6 ± 3,7% мужчин и 17,6 ± 5,3% женщин. Осевой трирадиус t'' встречался с частотой менее 7% наблюдений.

При исследовании ладонного гребневого счета на обеих руках у мужчин и женщин получена следующая формула распределения их величин: bc < cd < ab. Гребневой счет ab у мужчин слева имел величину 39,95 ± 0,8, справа 38,9 ± 0,7, у женщин слева 41,2 ± 1,1, справа 39,82 ± 1,1. У женщин величина гребневого счета cd была 35,8 ± 0,9, у мужчин (33,2 ± 0,9).

Помимо гребневого счета к количественным признакам ладонной дерматоглифики относятся также величины ладонных углов. Величины угла atd практически не имели гендерных различий. Так, у мужчин слева этот показатель составил 37,5 ± 0,9°, справа – 38,7 ± 0,9°; у женщин – 39,8 ± 0,6° и 38,7 ± 0,6° соответственно. Величина угла atd на левой руке была выше у женщин, чем у мужчин при степени достоверности $p < 0,05$.

При изучении ладонных углов atd, btc, ctd у мужчин и женщин распределение их величин соответствовало формуле btc < ctd < atb. Величина угла atb на левой руке составила 15,7 ± 0,3°, что больше, чем на правой 14,7 ± 0,3° ($p < 0,05$). Половые различия на левой руке были выявлены по показателю ctd. Отмечено, что у мужчин угол был меньше (13,1 ± 0,5°), чем у женщин (14,4 ± 0,3°). Однако эти различия наблюдались лишь на уровне тенденций.

Таким образом, у представителей русского населения в распределении пальцевых узоров прослеживалась тенденция к усложнению кожного рисунка – отмечалось уменьшение количества дуговых и петлевых узоров и увеличение количества завитковых узоров. Однако эта группа населения имела особенности дерматоглифики, характерные для русских других территорий. В частности, у них имелись в наименьшем количестве дуги и радиальные петли – менее 5%, ульнарные петли встречались более чем у 50% населения.

Ладонная дерматоглифика русских – уроженцев Севера Тюменской области характеризовалась следующими признаками: главная ладонная линия A с наибольшей частотой оканчивалась в поле 4, главная ладонная линия B в полях 5'' и 7, линия C оканчивалась в полях 7 и 9 и главная ладонная линия D в полях 9 и 11. На гипотенаре у всех исследуемых была высока частота отсутствия узора (выше 68,6%). В межпальцевых промежутках отмечался один вид узора – дистальные петли. У мужчин наибольшая их частота была выявлена в III межпальцевом промежутке на правой руке (51,7 ± 6,6%), на левой руке – в IV межпальцевом промежутке (48,3 ± 6,6%). У женщин в IV межпальцевом промежутке на обеих руках дистальные петли наблюдались с одинаковой частотой – 49,0 ± 7,0%. У уроженцев Крайнего Севера частота осевого трирадиуса в положении t у мужчин достигала величины 81,0 ± 5,2% слева и 84,5 ± 4,8% справа. У женщин слева частота осевого трирадиуса в положении t была равна 70,5 ± 6,4%, справа – 82,4 ± 5,3%. Величины угла atd на правой руке у мужчин и женщин были равны – 38,7 ± 0,6. На левой руке у женщин величины угла atd (39,8 ± 0,6) были выше, чем у мужчин (37,5 ± 0,9) при $p < 0,05$.

Выводы:

1. В этой группе исследованы материалы от 109 человек (58 мужчин, 51 женщина), родившихся на территории Крайнего Севера. Этот выбор определен необходимостью поиска изменчивости групповых особенностей кожных узоров, которые, по нашему мнению (А. Н. Чистикин, 1996), могут указывать на возможную адаптацию этой своеобразной группы населения к экстремальным факторам внешней среды региона проживания. Для сравнительного исследования была выбрана группа ненцев (101 мужчина и 92 женщины), как носителей дерматоглифической конституции, определенной климатогеографическими условиями региона длительного проживания. Дерматоглифическая конституция 102 мужчин и 108 женщин, родившихся на территории юга Тюменской области, рассматривалась нами как отличная от жителей Крайнего Севера. К признакам сходства относятся: частота встречаемости ульнарных петель на всех 10 пальцах рук у женщин около 52% и частота завитковых узоров около 42%; преимущественное окончание главной ладонной линии A в поле 4 у мужчин и женщин; близкие к ненцам по значению величины угла atd у мужчин и женщин.
2. Гребешковая кожа представителей русских – уроженцев Крайнего Севера Тюменской области

по ряду показателей достоверно отличается от русских – уроженцев Юга Тюменской области. Так, у последних частота ульнарных петель на десяти пальцах рук в группе женщин составляла 66,1%. Частота завитков на десяти пальцах рук у мужчин и женщин была наименьшей и составляла 31,7% и 25,2% соответственно. Окончаний главной ладонной линии А в поле 4 на обеих руках у мужчин было 23%. У женщин частота таких окончаний не превышала 29,6%.

3. На Севере Тюменской области, территории с экстремальными климатическими условиями, наблюдается действие феномена избирательного накопления лиц с дерматоглифической конституцией, сближающейся с коренным населением, проживающим на данной территории на протяжении многих поколений – ненцами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладкова Т. Д. Кожные узоры кисти и стопы обезьян и человека. М. Наука, 1966. 151 с.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. М. Практика, 1998. 459 с.
3. Михеева Е. М., Михеева Н. Н. Развитие инфраструктуры и особенности рынка труда Западной Сибири // Коренные народы Ямала в современном мире. Сценарии и концепции развития. Новосибирск, Салехард: Нонпарель. 2007. № 1. С. 29-32.
4. Харючи Г. П. Проблемы сохранения здоровья населения Ямало-Ненецкого Автономного Округа // Проблемы сохранения здоровья в условиях Севера и Сибири: Труды по медицинской антропологии. М. Типография «Новости», 2009. С. 83-92.
5. Хомич Л. В. Ненцы. Очерки традиционной культуры. Спб.: Русский Двор, 1995. 336 с.

Контактная информация

Чистикина Татьяна Анатольевна, тел.: +7-922-480-27-84, e-mail: chistikinat@list.ru.

Сведения об авторах

Чистикина Татьяна Анатольевна, к. м. н., доцент, старший преподаватель кафедры расследования преступлений и судебных экспертиз ФГКУ ДПО «Тюменский институт повышения квалификации сотрудников МВД России», г. Тюмень.

Чистикин Анатолий Николаевич, д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Быков Глеб Олегович, студент 1 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

ОБЗОРЫ

Гаврилко А. Д.
ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень

КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) – осложнение, характеризующееся острым нарушением функции почек возникающее в ответ на введение рентген-контрастных веществ (РКВ) с диагностической целью. Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), кому проводилось чрескожное коронарное вмешательство, смертность значительно выше среди тех, у кого развилось КИ-ОПП. У таких пациентов КИ-ОПП – независимый предиктор смертности. В статье рассматривают особенности патогенеза, факторов риска и лечения данного осложнения у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST.

Ключевые слова: *контраст-индуцированное острое повреждение почек, инфаркт миокард с подъемом сегмента ST, факторы риска, профилактика, чрескожное коронарное вмешательство, рентген-контрастное вещество.*

Контраст-индуцированное острое повреждение почек (КИ-ОПП) – осложнение, характеризующееся острым нарушением функции почек возникающее в ответ на введение рентген-контрастных веществ (РКВ) с диагностической целью. Частота КИ-ОПП по данным разных источников варьирует в пределах 5-25% [26, 28]. КИ-ОПП занимает третье место среди всех причин внутригоспитального острого повреждения почек, уступая лишь гипоперфузии и применению нефротоксичных лекарственных препаратов. Выраженная вариабельность в частоте данного осложнения зависит от исследуемой популяции, факторов риска и самого определения КИ-ОПП. Среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST), кому проводилось чрескожное коронарное вмешательство, смертность значительно выше среди тех, у кого развилось КИ-ОПП. У таких пациентов КИ-ОПП – независимый предиктор смертности [21, 25]. Однако, особенности патогенеза ИМпST, а также существование нескольких возможных определений КИ-ОПП вносит определенную неясность в понимание вклада РКВ в развитие острого повреждения почек у таких пациентов.

На сегодняшний день не существует консенсуса, который мог бы утвердить унифицированное определение данного осложнения. В литературе встречается несколько возможных определения КИ-ОПП (табл. 1). Все предложенные определения отличаются чувствительностью и специфичностью. Так, согласно стандартному определению контраст-индуцированной нефропатии (КИН) частота данного осложнения у пациентов с ИМпST достигает 18,3%, в то время как согласно критериям RIFLE CKD-EPI только 10,5% [29].

Таблица 1

Существующие определения КИ-ОПП в литературе

Определение	Повышение креатинина через 48 часов (абсолютные значения)	Повышение креатинина через 48 часов (относительные значения)	Снижение скорости клубочковой фильтрации через 48 часов
Контраст-индуцированная нефропатия (КИН)	+0,5мг/дл (44,2 мкмоль/л)	+30%	-
AKIN	+0,3мг/дл (26,5 мкмоль/л)	+50%	-
RIFLE MDRD	-	+50%	-25%*
RIFLE CKD-EPI	-	+50%	-25%**

*Примечание: * – рассчитанная по MDRD; ** – рассчитанная по CKD-EPI.*

В то же время, именно критерии RIFLE оказываются наиболее точными в определении повышенного риска смертности и почечно-заместительной терапии (ПЗТ) при наличии данного осложнения [5].

Патофизиология. Рентген контрастные вещества (РКВ), в состав которых входит йод, являются водорастворимыми. Химически – молекула РКВ представляет собой бензольное кольцо, соединенное с тремя атомами йода (мономерные РКВ), существуют и димерные РКВ молекула которых состоит из двух бензольных колец с шестью атомами йода. В клинической практике используются либо изо-осмолярные (приблизительно 290 мОсм/кг) йодиксанол (димерные РКВ), либо низкоосмолярные (700-850 мОсм/кг) неионные мономерные РКВ (йогексол, йомепрол, йопамидол, йопромид, йоверсол, йоксилан) [24]. В настоящее

Gavrilko A. D.

CONTRAST–INDUCED ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH ST

Contrast induced acute kidney injury (CI-AKI) is complications which characterized by acute impair of renal function, causing as a response to the administration of radiopaque substances for diagnostic purposes. Among patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent percutaneous coronary intervention, mortality was significantly higher among those who had CI-AKI. Among this patients, CI-AKI is an independent predictor of mortality. In this article the features of pathogenesis, risk factors, and treatment of this complication in patients with myocardial infarction with elevated ST segments is discussed.

Keywords: *contrast-induced acute kidney damage, myocardial infarction with ST segment elevation, risk factors, prevention, percutaneous coronary intervention, X-ray contrast agent.*

время высокоосмолярные РКВ (более 1200 мОсм/кг) не применяются. Среди этих физико-химических свойств, большая осмолярность (концентрация частиц) определяет большую выраженность сосудистых реакций (жар, боль) при введении РКВ в организм, а также сопряжена с большим риском развития КИ-ОПП [23]. РКВ не повреждают клубочки почек, о чем свидетельствует отсутствие гематурии при КИ-ОПП. РКВ свободно фильтруются в первичную мочу, однако их растворимость определяет их относительно высокую степень реабсорбции цилиндрическими клетками проксимальных канальцев, где они и оказывают повреждающее действие [33]. Нефротоксичный эффект РКВ связан не только с прямым цитотоксичным эффектом, но, также опосредован ишемией проксимальных канальцев. При введении РКВ в системный кровоток происходит приходящая эндотелий-зависимая вазодилатация, опосредованная высвобождением оксида азота, которая сменяется артериолярной вазоконстрикцией, длящейся от нескольких секунд до нескольких минут.

Однако, в артериолах почек вазоконстрикция может продолжаться до нескольких часов [19]. У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), а также у пациентов с сахарным диабетом при уменьшенном количестве функционирующих нефронов снижение кровотока выраженно настолько, что приводит нарушению оксигенации наружной части мозгового слоя и, как следствие, к ишемии проксимальных и дистальных канальцев. КИ-ОПП чаще всего протекает субклинически [1]. Однако, у пациентов с изначально сниженным количеством функционирующих нефронов, рутинная процедура с введением средних доз контрастного вещества может осложнится КИ-ОПП с выраженным нарушением функции почек, азотемией, перегрузки объемом и гиперкалиемией требующий ПЗТ. Это может привести к необратимому повреждению нефронов с их последующим фиброзом и снижением числа функционирующих нефронов. Почти половина таких случаев имеет последствия в виде терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП), в то время у остальной половины пациентов происходит восстановление функции почек без необходимости в дальнейшем диализе.

Ишемическое и прямое цитотоксическое воздействие на проксимальные канальцы приводит к активации процесса тубулогломерулярной обратной связи. При этом процессе происходит снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), и, как следствие, повышение концентрации креатинина в плазме через 24-48 часов (один из обязательных критериев КИ-ОПП) [10].

Определенную роль играет и путь введения РКВ. В исследованиях у пациентов с сопоставимой функцией почек и объемами РКВ, внутривенный путь введения РКВ ассоциировался с более низкой частотой развития КИ-ОПП в сравнении с внутриартериальным путем введения. Это может быть связано с возможным попаданием атероэмболов и микропузырьков воздуха в системный кровоток. Т. к. до 25% системного кровотока приходятся на почки, существует высокая вероятность эмболии и ишемии последних, что вносит определенный вклад в частоту развития КИ-ОПП. Кроме того, РКВ введенное внутривенно приобретает большую степень разбавления прежде, чем достигает почек. Что касается пациентов с ИМпST, то они имеют удвоенный риск развития КИ-ОПП. Данный факт может быть связан с нейрогуморальной активацией при острой сердечной недостаточности и более высоким уровнем гемодинамической нестабильности у таких пациентов, что, в свою очередь, значительно усугубляет преходящую ишемию мозгового слоя почек, возникающую при применении РКВ.

Факторы риска КИ-ОПП у пациентов с ИМпST. Не существует абсолютных противопоказаний к проведению коронарографии и чрезкожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у пациентов с ИМпST. Таким образом, полностью исключить введение РКВ у таких пациентов не представляется возможным. В связи с этим, изучение факторов риска КИ-ОПП – является основной профилактики данного осложнения. Среди факторов риска КИ-ОПП можно выделить модифицируемые и не модифицируемые (табл. 2).

Однако, в подгурппе пациентов с ИМпST есть определенные особенности в степени значимости факторов риска, что, по-видимому, связано с особенностью патогенеза. Так, объем РКВ является наиболее важным модифицируемым фактором риска среди пациентов идущих на плановое вмешательство, а корреляция

Таблица 2

Факторы риска развития КИ-ОПП

Не модифицируемые	Модифицируемые
Возраст	Объем РКВ
Сахарные диабет	Гипотония
Почечная недостаточность	Анемия
Хроническая сердечная недостаточность	Дегидратация
Низкая фракция выброса	Уровень сывороточного альбумина < 35г/л
Инфаркт миокарда	иАПФ*, диуретики, НПВС**, Нефротоксичные АБ***
Кардиогенный шок	ВАБК****
Трансплантация почки	

*Примечание: * – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ** – нестероидные противовоспалительные препараты, *** – антибиотики, **** – внутриаортальная баллонная контрпульсация.*

между объемом вводимого контраста и частотой развития КИ-ОПП подтверждена многими исследованиями [2, 7, 15, 16, 25, 27]. У пациентов с ИМпST значимость этого фактора риска не всегда выходит на первое место, а в некоторых исследованиях вовсе не является статически значимым показателем [9, 30, 32]. Разница в факторах риска развития КИ-ОПП прослеживается также между пациентами с ИМпST и пациентами с инфарктом миокрада без подъема сегмента ST (ИМбпST) [12]. Авторы высказывают предположение, что у пациентов с ИМпST доминирующим фактором является гемодинамическая нестабильность, в то время как в подгруппе пациентов с ИМбпST осложнившимся КИ-ОПП была сравнительно большая частота многососудистого поражения и предсуществующей почечной недостаточности. Эти данные должны учитываться, когда речь идет о профилактике данного осложнения у пациентов с разными формами ишемической болезни сердца. Специфика оказания помощи пациентам с ИМпST ограничивает возможность определения некоторых стандартных факторов риска КИ-ОПП, в то время как особенности патогенеза данной формы ИБС делают другие факторы риска более значимыми у таких пациентов. Можно выделить доминирующие факторы риска КИ-ОПП у пациентов с ИМпST: возраст, фракция выброса, скорость клубочковой фильтрации, время дверь-баллон, гипотония, кардиогенный шок, время до реперфузии более 6 часов, передняя локализация инфаркта миокарда [3, 9]. Пациенты с ИМпST имеющие данные факторы риска могут быть отнесены к группе высокого риска развития КИ-ОПП. Также можно выделить и специфичную для данных пациентов группу факторов риска основанных на ангиографической оценке состояния коронарного русла до или после вмешательства. В одном из исследований наличие у пациентов тромбоза коронарных артерий оцененных четвертой степенью и более по классификации интракоронарных тромбов по TIMI TG (TIMI thrombus grade) был независимым предиктором КИ-ОПП наряду с возрастом и низкой СКФ [30]. Возможное объяснение этой находке – больший объем миокарда под угрозой у этих пациентов, больший риск развития феномена невосстановленного кровотока (no-reflow), а, следовательно, большая вероятность развития гемодинамической нестабильности и механических осложнений.

Профилактика. Всем пациентам высокого риска КИ-ОПП должна быть проведена профилактика данного осложнения. Однако, не смотря на более высокие риски развития этого осложнения у пациентов с ИМпST, профилактика КИ-ОПП в этой группе представляет определенные сложности. Ввиду экстренности вмешательства в большинстве случаев невозможно полностью оценить все наиболее значимые факторы риска. Экстренность вмешательства, также, в большинстве случаев не позволяет применить некоторые меры профилактики КИ-ОПП. Гидратация увеличивает диурез, приводит к снижению концентрации контрастного вещества в канальцах и поэтому уменьшает его реабсорбцию. Увеличивается экскреция натрия, в то время как выраженность тубуло-гломерулярного возврата уменьшается, что препятствует обструкции канальцев [8]. Гидратация – общепринятый метод профилактики КИ-ОПП, что связано с его доступностью и низкой вероятность побочных эффектов. Внутривенное введение изотонических растворов в течении 12 часов до и 12 часов после процедуры, оказывает более выраженный профилактический эффект, если сравнивать с болюсным введением во время самой процедуры [20]. Добиться соблюдения данного протокола у пациентов с ИМпST не представляется возможным в большинстве случаев. Тем не менее, существуют данные о том, что постгидратация (применение гидратации в течении 12 часов после процедуры) является наиболее важной частью данного вида профилактики КИ-ОПП. Растет число работ, свидетельствующих о профилактическом эффекте статинов, благодаря их плеотропному эффекту. Он заключается в улучшении эндотелиальной функции, поддержании продукции оксида азота, уменьшении воспалительного и иммуно-опосредованных процессов, препятствующих апоптозу клеток канальцев [6, 19]. Статины ослабляют влияние вазоконстрикторов путем подавления активности рецепторов ангиотензина и снижения синтеза эндотелина, что уменьшает гипоксию, индуцированную применением РКВ. В метаанализе 49 рандомизированных клинических исследований с участием более 28 тысяч пациентов статины значительно уменьшали риск КИ-ОПП в сравнении с гидратацией плюс плацебо [14]. Причем, это преимущество прослеживалось в основном у пациентов, которым ЧКВ проводилось по экстренным и неотложным показаниям. Кроме того, прием статинов был ассоциирован с уменьшенным риском гемодиализа и смертности от всех причин. Применение статинов перед процедурой снижает риск КИ-ОПП [18], что делает этот вид профилактики наиболее привлекательным у пациентов с острым коронарным синдромом. Согласно другому метаанализу, профилактический эффект применения

статинов перед коронарографией прослеживался вне зависимости от вида и объема вводимого контраста. Время начала применения статинов перед исследованием варьировало от одного дня до трех дней. Достоверного преимущества одного подхода перед другим не прослеживалось. Аторвастатин, симвастатин и розувастатин оказывают схожий профилактический эффект при применении перед исследованием [13]. Т. к. профилактический эффект статинов не связан с их влиянием на липидный профиль, они снижают риск КИ-ОПП в том числе у пациентов с низким уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [4]. Причем, профилактический эффект присутствует как при низких, так и при высоких дозах статинов [5]. Как уже было сказано ранее, у пациентов с ИМпST объем контрастного вещества далеко не во всех исследованиях был достоверным фактором риска развития данного осложнения. Это может быть связано с более низким объемом применяемого контрастного вещества в данных исследованиях [9]. Поэтому, ограничение объема вводимого контрастного вещества, также остается одной из приоритетных задач рентген-хирурга. Согласно рекомендациям европейского общества кардиологов по реваскуляризации миокарда 2018 г. в случае, если соотношение объема введенного контраста к СКФ превышает 3,7, то значительно увеличивается риск КИ-ОПП. Однако, расчет максимально допустимого количества вводимого контрастного вещества не всегда возможно определить ввиду отсутствия информации о выделительной функции почек до вмешательства у пациентов с ИМпST. Известные другие методы профилактики КИ-ОПП, такие как применение диуретиков, ацетилцистеина, щелочных растворов и др., либо оказали негативное влияние, либо не показали своей эффективности в профилактике данного осложнения [11, 31]. Применение изоосмолярных РКВ не показало преимуществ перед низкоосмолярными РКВ у пациентов с ИМпST [22].

Заключение. КИ-ОПП может стать тяжелым осложнением вмешательств с применением РКВ. К группе особого риска относятся пациенты с острым коронарным синдром. Это продиктовано особенностями патофизиологии, о чем свидетельствует наличие факторов риска, отличных от тех, которые имеются у пациентов кому коронарография и/или ЧКВ выполняются в плановом порядке. Тема КИ-ОПП у таких пациентов наиболее актуальна также потому, что стандартные меры профилактики не всегда применимы ввиду экстренности оказываемой помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akrawinthawong K., Ricci J., Cannon L. et al. Subclinical and clinical contrast-induced acute kidney injury: data from a novel blood marker for determining the risk of developing contrastinduced nephropathy (ENCINO), a prospective study // Ren Fail. 2015. № 37. P. 187-91.
2. Albert S. G., Shapiro M. J., Brown W. W. et al. Analysis of radiocontrast-inducednephropathy by dual-labeled radionuclide clearance // Invest Radiol. 1994. № 29. P. 618-623.
3. Alberto Bouzas-Mosquera, José Manuel Vázquez-Rodríguez, Ramón Calviño-Santos et al. Contrast-Induced Nephropathy and Acute Renal Failure Following Urgent Cardiac Catheterization: Incidence, Risk Factors, and Prognosis // Rev Esp Cardiol. 2007. V. 60 (10). P. 1026-34.
4. Alexandros Briasoulis, Sagar Mallikethi-Reddy, Shikha Sharma, Artemis Briasouli, Luis Afonso. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Enzyme Inhibitors for Prevention of Contrast-Induced Nephropathy: A Meta-Analysis of Prospective Randomized Controlled Studies // American Journal of Therapeutics. № 22 (6). P. e158–e166.
5. Barbieri L. et al. The role of statins in the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of 8 randomized trials // J Thromb Thrombolysis. 2014. № 6.
6. Buyukhatipoglu H., Sezen Y., Yildiz A., Bas M., Kirhan I., Ulas T. et al. Nacetylcysteine fails to prevent renal dysfunction and oxidative stress after noniodine contrast media administration during percutaneous coronary interventions // Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2010. № 120 (10). P. 383-9.
7. Diaz-Sandoval L. J., Kosowsky B. D., Losordo D. W. Acetylcysteine to preventangiography-related renal tissue injury (the APART trial) // Am J Cardiol. 2002. № 89. P. 356-358.
8. Ellis J. H., Cohan, R. H. Prevention of contrast-induced nephropathy: An overview // Radiologic Clinics of North America. 2009. № 47. P. 801-811.
9. Giuseppe Ando, Gaetano Morabito, MD, Cesare de Gregorio, MD, Olimpia Trio, MD, PhD, Francesco Saporito, MD, and Giuseppe Oreto, MD. Age, Glomerular Filtration Rate, Ejection Fraction, and the AGEF Score Predict Contrast-Induced Nephropathy in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention // Catheterization and Cardiovascular Interventions. 2013. № 82. P. 878-885.
10. Guitterez N. V., Diaz A., Timmis G. C.et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy // J Interv Cardiol. 2002. № 15. P. 349-54.
11. Haase M., Haase-Fielitz A., Ratnaike S., Reade M. C. N-Acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration // Nephrol Dial Transplant. 2008. № 23 (5). P. 1581-7.
12. Ingo Wickenbrock, Christian Perings, Petra Maagh et al. Contrast medium induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome: differences in STEMI and NSTEMI // Clin Res Cardiol. 2009. № 98. P. 765-772.
13. Keith Thompson, MD; Rabia Razi, MD; Ming Sum Lee et al. Statin use prior to angiography for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of 19 randomised trials // EuroIntervention. 2016. № 12. P. 366-374.
14. Khan S. U., Khan M. U., Rahman H., Khan M. S., Riaz H., Novak M., ... Kaluski E. A Bayesian network meta-analysis of preventive strategies for contrast induced nephropathy after cardiac catheterization // Cardiovascular Revascularization Medicine. 2018.
15. Kahn J. K., Rutherford B. D., McConahay D. R. et al. High-dose contrast agentadministration during complex coronary angioplasty // Am Heart J. 1990. № 120. P. 533-536.
16. Kini A. S., Mitre C. A., Kim M. et al. A protocol for prevention of radiographiccontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effectof selective dopamine receptor agonist fenoldopam // Catheter CardiovascInterv. 2002. № 55. P. 169-173.
17. Leoncini M., Toso A., Maioli M., Tropeano F., Bellandi F. Statin treatment before percutaneous coronary intervention // Journal of Thoracic Disease. 2013. № 5. P. 335-342.

18. Liu L. Y., Liu Y., Wu M.-Y., Sun Y.-Y., Ma F.-Z. Efficacy of atorvastatin on the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis // Drug Design, Development and Therapy. 2018. Vol. 12. P. 437-444.
19. Liu Z. Z, Viegas V. U, Perlewitz A. et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate // Radiology. 2012. № 265. P. 762-71.
20. Ludwig U., Keller F. Prophylaxis of contrast-induced nephrotoxicity // BioMed Research International. 2014. 308316.
21. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E., Campodonico J., De Metrio M., Marana I., Grazi M., Veglia F., Bartorelli A. L. Contrastinduced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. 2004. № 44. P. 1780-1785.
22. Matthew J. Kuhn, Nan Chen, Dushyant V Sahani. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure // Am J Roentgenol. 2008. № 191 (1). P. 151-7.
23. McCullough P. A., Capasso P. Patient discomfort associated with the use of intra-arterial iodinated contrast media: a meta-analysis of comparative randomized controlled trials // BMC Med Imaging. 2011. № 11. P. 12.
24. McCullough P. A. Radiocontrast-induced acute kidney injury // Nephron Physiol 2008. № 109. P. 61-72.
25. McCullough P. A., Wolyn R., Rocher L. L. et al.Acute renal failure aftercoronary intervention: incidence, risk factors, and relationship tomortality // Am J Med. 1997. № 103. P. 368-375.
26. Mehran R., Aymong E. D, Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // Journal of the American College of Cardiology. 2004. Vol. 44. № 7. P. 1393-1399.
27. Rosovsky M. A., Rusinek H., Berenstein A. et al.High-dose administration ofnonionic contrast media: a retrospective review // Radiology. 1996. V. 200. P. 119-122.
28. Shaker O. G., Shehaby A. El. and M. El-Khatib Early diagnostic markers for contrast nephropathy in patients undergoing coronary angiography // Angiology. 2010. Vol. 61, № 8. P. 731-736.
29. Silvain J., Nguyen L. S., Spagnoli V. et al. Contrast-induced acute kidney injury and mortality in ST elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // Heart. 2018. № 104 (9). P. 767-772.
30. Sigirci S., Keskin, K., Yildiz S. S., Cetinkal, G., Gurdal A., Kilci, H. Kilickesmez K. O. Can Thrombus Burden Predict Contrast-Induced Nephropathy in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction? // Angiology. 2019. Vol. 70. P. 642-648.
31. Solomon R., Gordon P., Manoukian S. V. Abbott J. D. Randomized Trial of Bicarbonate or Saline Study for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with CKD // Clin J Am Soc Nephrol. 2015. № 10 (9). P. 1519-24.
32. Tarun Jain, MD, Sunay Shah, MD, Jainil Shah, MD et al. Contrast-Induced Nephropathy in STEMI Patients With and Without Chronic Kidney Disease // Crit Pathways in Cardiol. 2018. № 17. P. 25-31.
33. Tervahartiala P., Kivisaari L., Kivisaari R. et al. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media // Nephron. 1997. № 76. P. 96-102.

Контактная информация

Гаврилко Артем Дмитриевич, тел.: +7-982-975-01-95, e-mail: dalmatov.artem@gmail.com.

Сведения об авторе

Гаврилко Артем Дмитриевич, рентген-хирург ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень.

Кичерова О. А., Рейхерт Л. И.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА ДОСТОВЕРНОГО РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Современные технологии в терапии пациентов с рассеянным склерозом существенно повлияли на стратегии диагностики заболевания: максимально ранняя постановка диагноза и корректность его формулировки. Проведен анализ данных по вопросам формулировки диагноза демиелинизирующих заболеваний и в частности, рассеянного склероза с использованием баз данных Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, EMBASE, РИНЦ. В связи с тем, что в реальной клинической практике очень часто возникают ситуации некорректной формулировки диагноза демиелинизирующего заболевания, авторами предпринята попытка собственного анализа данной нозологической группы с точки зрения современных представлений о ее гетерогенности, а также стратегии формулировки корректного диагноза в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: *демиелинизирующие заболевания, рассеянный склероз, дифференциальный диагноз, обзор.*

Актуальность своевременной и как можно более ранней диагностики рассеянного склероза связана с тем, что в повседневной практике, направляя больного в специализированные центры с подозрением на вполне конкретное заболевание, неврологи получают порой заключение эксперта с весьма обобщенной формулировкой. Ситуация становится критической, когда выходит за пределы теоретического спора и от формулировки диагноза зависит судьба вполне конкретного пациента, поскольку именно диагноз определяет, будет ли пациенту обеспечено получение всего комплекса лечебно-реабилитационных мероприятий в соответствии с достижениями современной науки. Сами по себе любые достижения медицинских наук имеют смысл только тогда, когда их результаты становятся доступны каждому пациенту, независимо от места его проживания. Именно с этих позиций мы предлагаем вынести на обсуждение вопросы диагностических дефиниций, а именно: насколько правомерно, грамотно, корректно использовать в формулировке диагноза обобщенные понятия, характеризующие очень разные нозологические группы.

Остановимся, в частности, на таком тяжелом и драматическом заболевании, как рассеянный склероз. Драматическом, потому что поражает людей трудоспособного возраста и тяжелом, поскольку на определенной стадии своего развития приводит к неизбежной инвалидизации пациента. Существенным обстоятельством современного состояния проблемы является наличие препаратов, замедляющих прогрессирование рассеянного склероза, препятствующих возникновению обострений и в ряде случаев даже уменьшающих степень инвалидизации [1, 4, 5, 6, 7, 8, 12]. Определяющим условием для назначения препаратов, замедляющих прогрессирование рассеянного склероза (ПИТРС) является корректная формулировка диагноза. Современные критерии постановки диагноза рассеянного склероза (McDonald, 2017), совершенствование методов нейровизуализации позволяют определиться с постановкой диагноза в большинстве случаев на этапе, когда еще можно противодействовать неуклонному прогрессированию заболевания. В этих условиях целесообразно обратить внимание на пациентов, которые годами наблюдаются с диагнозами «демиелинизирующее заболевание ЦНС», «демиелинизирующее заболевание головного мозга» или какие-либо другие абсолютно неклассифицируемые термины. Следует понимать, что на этапе выраженной инвалидизации пациента с рассеянным склерозом иммуномодуляторы назначать поздно.

Правомочность дефиниции «демиелинизирующие заболевания» многократно пересматривалась в хронологическом аспекте как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В более ранних публикациях термин «демиелинизирующее» имел два значения. Одно из них можно использовать для любого заболевания, поражающего белое вещество мозга, будь то новообразование, инфаркт или другая патология. Другое, более правомочное использование этого термина, подчеркивает поражение преимущественно миелина, оставляя клетки относительно интактными [3, 13, 14, 16, 17, 20, 26, 27, 29, 36]. В соответствии с этим двояким определением демиелинизирующих заболеваний первоначальные классификации выглядели достаточно громоздко:

I. Заболевания приобретенного характера, преимущественно связанные с демиелинизацией (миелинокластии).
   A. Заболевания с воспалительной демиелинизацией:
   - идиопатические (рассеянный склероз, диффузный склероз, оптикомиелит, острый поперечный миелит и др.);

Kicherova O. A., Reikhert L. I.

DEMYELINATING DISEASES: THE CORRECTNESS OF THE WORDING OF A MEDICAL AND MORAL POSITIONS (LITERATURE REVIEW)

Modern technologies in the treatment of patients with multiple sclerosis significantly influenced the disease diagnostic strategies: maximally early diagnosis and correctness of its statements. The data on the formulation of the diagnosis of demyelinating diseases and, in particular, multiple sclerosis, using databases Scopus, Web of Science, MedLine, Cochrane Library, EMBASE, RISC was analyzed. Due to the fact that in clinical practice, there are situations of incorrect wording of the diagnosis of demyelinating disorders very often, the authors attempt to own analysis of this nosological group from the standpoint of modern ideas about its heterogeneity, as well as the correct diagnosis of strategy formulation in each case.

Keywords: *demyelinating diseases, multiple sclerosis, differential diagnosis, review.*

- постинфекционного и поствакцинального происхождения (острый рассеянный энцефаломиелит, острый геморрагический лейкоэнцефалит и др.).

Б. Заболевания, связанные с прямой вирусной инфекцией (подострый склерозирующий панэнцефалит, прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия).

В. Заболевания с метаболической демиелинизацией (центральный понтинный миелинолиз, болезнь Маркиафавы-Биньями, В12-дефицитное состояние и др.).

Г. Заболевания с ишемической и постаноксической демиелинизацией (болезнь Бинсвангера, постаноксическая энцефалопатия).

II. Заболевания наследственного характера, преимущественно связанные с дисмиелинизацией (миелинопатии).

А. Лейкодистрофии.

Б. Болезнь Канавана.

В. Болезнь Александера и др.

Г. Аминоацидурии (фенилкетонурия и др.)

Только заболевания, представленные в пункте IA, имели отличительную особенность – вероятную аутоиммунную этиологию. Все остальные – четко установленный и уникальный этиологический фактор, а демиелинизация являлась лишь одним из этапов патогенеза

Сегодня термин «демиелинизирующие заболевания» трактуется более однозначно, и в соответствии с его конкретизацией существенно пересмотрена, и классификация демиелинизирующих заболеваний. Прежде всего, разработаны 3 критерия, позволяющие отнести заболевание в группу демиелинизирующих:

1) разрушение миелиновых оболочек нервных волокон с относительной сохранностью других элементов нервной ткани, т. е. аксонов, нервных клеток и поддерживающих структур, как это бывает при Валлеровской или вторичной дегенерации волокон;
2) инфильтрация воспалительных клеток с периваскулярным и особенно паравенозным распределением;
3) распределение очагов деструкции в первую очередь в белом веществе, либо множество мелких очагов, сливающихся в один более крупный.

В руководстве по неврологии по Адамсу и Виктору признается сложность дать общее определение для демиелинизирующих заболеваний, по той простой причине, что не существует, вероятно, болезни, при которой разрушение миелина является эксклюзивным патологическим изменением. В этом смысле демиелинизация является всего лишь одним из наиболее ярких проявлений в данной группе заболеваний. В современной литературе подчеркивается, что понятие «демиелинизация» должно быть использовано в узком смысле слова, указанном выше, и не как синоним для любого деструктивного процесса в нервных волокнах или церебральном белом вещества, или для врожденных дефектов миелина, даже несмотря на то, что повреждения при окрашивании на секции могут выглядеть как демиелинизирующие.

Так, несмотря на наличие демиелинизирующего аспекта в патогенезе постгипоксической энцефалопатии, при которой миелиновые оболочки волокон corona radiata в глубоких слоях коры головного мозга или центральном белом веществе разрушаются, в то время как большая часть осевых цилиндров остается сохранной, постгипоксическая энцефалопатия в соответствии с современными тенденциями не отнесена к рубрике «демиелинизирующие заболевания». То же самое касается и болезни Бинсвангера, когда относительно селективная дегенерация миелина может возникать в некоторых малых ишемических очагах в результате окклюзии сосудов или в более крупных сливных областях, однако это обстоятельство также не позволяет отнести болезнь Бинсвангера в группу демиелинизирующих. При подострой комбинированной дегенерации спинного мозга, ассоциированной с пернициозной анемией, миелин может пострадать раньше и в большей степени, чем осевые цилиндры, но это тоже не дает оснований отнести заболевание в группу демиелинизирующих. То же самое относится и к прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, осмотической демиелинизации (также известной как центральный понтинный миелинолиз) и болезни Макиафавы-Бигнами. Эти расстройства

и некоторые другие больше не классифицируются как демиелинизирующие, поскольку последствия этого процесса не всегда направлены в первую очередь на миелин. Из-за уникальных генетических и морфологических особенностей в другую группу теперь относятся и заболевания, явно протекающие с патологией миелина, такие как хронические прогрессивные лейкодистрофии детства и юности (например, клубочковых тел, метахроматическая и надпочечниковая лейкодистрофии).

Таким образом, на сегодняшний день можно констатировать, что говоря в целом о группе демиелинизирующих заболеваний, мы подразумеваем очень ограниченное число патологических состояний, а именно [20]:

I. Рассеянный склероз:
   A. Хроническая рецидивирующая энцефаломиелопатическая форма.
   B. Острый рассеянный склероз (болезнь Марбурга).
   C. Первичные и вторичные прогрессирующие типы D. Диффузный церебральный склероз (болезнь Шильдера и концентрический склероз Бало).
II. Оптиконевромиелит (болезнь Девика) и прогрессирующая некротическая миелопатия.
III. Острый рассеянный энцефаломиелит:
   A. Постинфекционный: после кори, ветряной оспы, эпидемического паротита, краснухи, гриппа и других вирусных и некоторых бактериальных инфекций (Mycoplasma, Rickettsia).
   B. После бешенства или оспы и реже других видов вакцинации (поствакцинальный).
IV. Острый и подострый некротический геморрагический энцефалит:
   A. Острый энцефалопатическая форма (Геморрагический лейкоэнцефалит Херста).
   B. Подострый энцефалит.

Остановимся более подробно на указанных патологических состояниях и попытаемся ответить на вопрос: насколько сложна дифференциальная диагностика в этой нозологической группе, и насколько часто мы не можем избежать в формулировке диагноза этого обобщенного термина «демиелинизирующие заболевания».

Рассеянный склероз, первая позиция данной классификации, может протекать в различных формах: хроническая рецидивирующая энцефаломиелопатическая форма (аналог ремиттирующего рассеянного склероза в отечественной литературе); острый рассеянный склероз (болезнь Марбурга), часто называемый злокачественным; в виде первично- или вторично-прогрессирующего рассеянного склероза и в виде заболеваний, которые выделены как особые варианты РС: диффузный склероз Шильдера и концентрический склероз Бало.

Если с основными формами РС все достаточно ясно, и их описание имеется в большинстве руководств, посвященных РС, четко разработаны критерии постановки диагноза, то на «особых» формах заболевания следует остановиться более подробно.

Болезнь Марбурга.

Болезнь Марбурга – злокачественный вариант РС, описанный как прогрессирующее заболевание с острым началом, преимущественным поражением ствола мозга, крайне злокачественный, с быстро прогрессирующим (неремиттирующим) течением и смертельным исходом в течение нескольких месяцев. Помимо ствола мозга, множественные очаги демиелинизации при этом заболевании часто локализуются в зрительных нервах и шейном отделе спинного мозга. Кроме того, у больного быстро нарастает общемозговая симптоматика, что вместе с бурно развивающимися очаговыми симптомами отличает эту форму от «обычного» РС. Патоморфологические очаги демиелинизации при болезни Марбурга характеризуются быстрым развитием дегенерации аксонов, иногда некрозом. Еще одно отличие от обычной формы РС выявляется при патоморфологическом исследовании – одинаковый возраст бляшек. Два наиболее ярких примера этой формы были описаны в литературе – это летальный исход у 6-летней девочки и 16-летнего мальчика. Оба они умерли через 5 недель после появления симптомов. Другой пациент – 30-летний мужчина – прожил 2 месяца [34, 38, 39]. Активная иммуносупрессия в ряде случаев способствует наступлению ремиссии, что подтверждает общность болезни Марбурга и РС.

Болезнь Шильдера (P. Schilder, 1912).

Синонимы: диффузный периаксиальный склероз, периаксиальный энцефалит Шильдера, диффузный склероз нервной системы, прогрессирующая мозговая лейкопатия, диффузный прогрессирующий склеротический периаксиальный энцефалит, прогрессирующая склеротическая энцефалолейкопатия, периаксиальный диффузный лейкоэнцефалит, симметричный интерглобулярный склероз.

Это демиелинизирующее заболевание из группы прогрессирующих лейкоэнцефалитов. Морфологическую основу болезни составляет диффузная демиелинизация, происходящая главным образом в белом веществе головного мозга с последующим разрастанием глии. Формируются один или чаще два симметричных обширных (обычно не менее 3×2 см) очагов в области семиовального центра.

Осевые цилиндры страдают, но в нерезкой степени, позднее происходит их гибель. Пролиферация глии приводит к склерозу, очаги которого заметны макроскопически на вскрытии. Кроме полушарий мозга, в процесс вовлекаются мозжечок, варолиев мост, продолговатый мозг. Этиология заболевания не установлена. Предполагается инфекционно-аллергическая природа лейкоэнцефалита [18, 28, 34].

Заболевают лица обоего пола, чаще в возрасте 8-15 лет, хотя возможно развитие болезни и у взрослых. Прогрессирование, как правило, постепенное, но может быть и острым, продолжительность от не-

скольких месяцев до нескольких лет. Заболеванию обычно предшествуют черепно-мозговые травмы, профилактические прививки, инфекции. Клиническая картина полиморфна, но все же имеются характерные признаки.

У взрослых и детей клинические проявления значительно отличаются. У взрослых заболевание манифестирует психическими нарушениями по шизофреноподобному типу с изменениями личности, поведения, расстройствами высших корковых функций, галлюцинаторным и психотическим синдромами. Медленно нарастают нарушения высших мозговых функций (аграфия, афазия, алексия, апраксия), пространственной ориентировки, расстройства схемы тела. Через 2-3 месяца от начала заболевания в неврологическом статусе выявляются гиперкинезы в виде миоклоний, торсионного спазма, гемибаллизма. В это же время возникают постоянные парциальные судорожные припадки типа кожевниковской эпилепсии. В дальнейшем, по мере прогрессирования заболевания, гиперкинезы ослабевают, однако начинают нарастать явления паркинсонизма и дистонические нарушения вплоть до децеребрационной ригидности. Экстрапирамидные расстройства обычно сочетаются с выраженными вегетативными нарушениями – сальностью лица, слюнотечением, гипергидрозом, вазомоторной лабильностью, тахикардией, тахипноэ. Из черепных нервов чаще всего страдает II пара, что приводит к снижению зрения, атрофии зрительных нервов вплоть до слепоты, иногда наблюдаются застойные диски зрительных нервов. В некоторых случаях снижение зрения и даже слепота носят центральный характер вследствие поражения затылочной доли. Сохранность зрачковых реакций при амаврозе – весьма характерный симптом болезни Шильдера. В меньшей степени поражается по центральному типу слух. Глубокие парезы полностью обездвиживают больного. В терминальной стадии наряду с обездвиженностью, развиваются слепота, глухота, кахексия. В спинномозговой жидкости изменений чаще не обнаруживают.

У детей начало заболевания нередко бывает острым с подъемом температуры тела, головной болью, рвотой. Затем ребенок становится вялым, обедняется речь, возникают нарушения поведения, приступы возбуждения сменяются периодами заторможенности. Снижается слух, нарушается зрение, развиваются мозжечковые симптомы, спастический гемипарез, локальные судороги, затем миоклонические судороги всего тела. У детей течение заболевания неуклонно прогрессирующее, чаще подострое с длительностью до одного года, у взрослых – хроническое (до 10-15 лет).

При жизни диагноз болезни Шильдера поставить трудно. Следует обращать внимание на прогрессирующий характер заболевания, многообразие неврологических симптомов, выявленные участки пониженной плотности в веществе головного мозга (чаще в лобных и затылочных долях) при компьютерной томографии. Этиопатогенетического лечения не существует. Рекомендуется назначение массивных доз кортикостероидных гормонов или АКТГ, бета-интерферона или иммуносупрессивной терапии. Из симптоматических средств показаны миотонолитические препараты, при необходимости – противосудорожные.

Концентрический склероз Бало.

Концентрический склероз, или болезнь Бало (энцефалит периаксиальный концентрический), является неуклонно прогрессирующим демиелинизирующим заболеванием лиц молодого возраста [2, 9, 10, 22, 23, 32, 33, 37]. Некоторые авторы рассматривают его, также, как и болезнь Девика, не как отдельную нозологическую единицу, а как вариант РС [22], хотя в МКБ-10 они кодируются в самостоятельных подрубриках. Это демиелинизирующее заболевание клинически сходно с болезнью Шильдера (центральные параличи и парезы, гиперкинезы, эпилептические припадки, расстройства зрения, психические нарушения). Прижизненная диагностика возможна при помощи МРТ и биопсии мозга [22]. Зоны демиелинизации и ремиелинизации расположены концентрически или хаотично, а большие очаги демиелинизации – преимущественно в белом веществе лобных долей, иногда с вовлечением серого вещества. Прогноз заболевания крайне неблагоприятен. В лечении используют активную иммуносупрессию, что делает прогноз не столь фатальным.

Оптиконевромиелит (болезнь Девика).

Впервые описан Девиком (Devic) в 1894 г., в связи с чем и получил свое название. Болезнь Девика – редкое аутоиммунное заболевание ЦНС, в котором очаги воспаления и повреждения миелина затрагивают почти исключительно оптический нерв и спинной мозг (поперечный миелит на уровне грудных, реже шейных сегментов) [15, 21, 22]. Некоторые авторы разделяют синдром Девика (как вариант РС) и собственно болезнь (морфологически и клинически отличную от РС) [3]. Другие считают это синонимами одного и того же заболевания. В литературе имеются сообщения о том, что перед возникновением неврологических симптомов имел место продромальный период в виде лихорадки, инфекции и других аутоиммунных состояний, таких как системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, синдром Шегрена [10]. Демиелинизирующее поражение зрительных нервов и спинного мозга может происходить одновременно или последовательно [38]. Возникает временная слепота, иногда постоянная, в одном или обоих глазах. Также наблюдаются различная степень пареза или паралича в ногах, потеря чувствительности и/или дисфункция мочевого пузыря и кишечника вследствие повреждения спинного мозга. Полная клиническая картина болезни может проявиться в течение 8 недель [21]. Течение болезни у взрослых чаще многофазное с периодами обострения и ремиссии и, в отличие от РС, более тяжелое. Патоморфологически очаги демиелинизации при этом заболевании близ-

ки к РС, но иногда встречаются нетипичные для последнего диффузные воспалительные изменения с выраженным отеком ткани мозга и в редких случаях – с геморрагиями. Данные МРТ и аутопсии свидетельствуют о возможности образования бляшек не только в спинном мозге и зрительных нервах, но и в перивентрикулярном белом веществе, редко – в стволе мозга и мозжечке. По данным МРТ, поражения спинного мозга носят больше некротический характер и затрагивают не менее трех сегментов [12]. Недавнее определение в сыворотке крови больных aquaporin-4 антител (AQP) (специфических IgG) четко дифференцирует оптиконевромиелит от РС [22, 26]. На современном этапе определение антител к AQP4 является рекомендуемым методом при дифференциальной диагностике демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы. Целесообразно проведение данного исследования всем пациентам со зрительными нарушениями, поражением спинного мозга, а также при изолированных синдромах и при отсутствии типичных клинических и нейровизуализационных проявлений рассеянного склероза. Кроме этого, в клинике оптикомиелита, в отличие от РС, начало заболевания приходится на более старший возраст, чаще болеют женщины, и в спинномозговой жидкости наблюдается плеоцитоз с повышенным содержанием белка без олигоклональных антител. Повторные исследования уровня специфических IgG позволяют наблюдать ответ на лечение и в целом мониторировать заболевание [39]. Интенсивные исследования последних лет позволили установить, что клиническая картина оптикомиелита не ограничивается поражением спинного мозга и зрительных нервов, а может затрагивать другие регионы головного мозга, также характеризующиеся интенсивной экспрессией AQP4: гипоталамус, перивентрикулярное пространство, ствол головного мозга (area postrema – дорсальные отделы продолговатого мозга). Кроме того, во многих случаях изолированного продольно-распространенного миелита (без оптического неврита) или билатерального оптического неврита (без миелита) выявляются антитела к AQP4, при этом с формальных позиций диагноз «оптикомиелит» установлен быть не может. В то же время, согласно данным проспективных исследований, риск развития оптикомиелита в подобной ситуации очень высок и составляет более 80% (60% в течение 2 лет), в то время как у пациентов с продольно-распространенным миелитом без антител к AQP4 он не превышает 20%. Для описания подобных случаев, не соответствующих критериям диагностики оптикомиелита, был предложен термин «спектр оптикомиелит-ассоциированных расстройств» (neuromyelitis optica spectrum disorders, или NMOSD), а в 2015 году международной группой по диагностике оптикомиелита (International Panel for NMO Diagnosis, или IPND) были разработаны и предложены для клинического применения диагностические критерии NMOSD, которые, безусловно, заслуживают отдельного обсуждения [11] за пределами этой статьи.

На сегодняшний день общепринятого стандарта в лечении синдрома Девика нет. Обычно применяют симптоматическое и поддерживающее лечение. Возможно назначение кортикостероидов. В лечении острого демиелинизирующего энцефаломиелита используют кортикостероидные препараты, внутривенное введение иммуноглобулина и метилпреднизолона.

Синдром Девика во многих случаях приводит к летальному исходу. У части пациентов острый демиелинизирующий энцефаломиелит заканчивается полным или почти полным выздоровлением, в некоторых случаях сохраняются остаточные явления.

Болезнь Девика у детей встречается редко. В отличие от взрослых, у детей клиническое течение заболевания однофазное, без рецидивов, при своевременном начале приема кортикостероидов и иммунодепрессивной терапии отмечается благоприятный прогноз [21, 36].

Острый рассеянный энцефаломиелит.

Синонимы: постинфекционный, постэкзантемный, поствакцинальный энцефаломиелит. Острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ) представляет собой заболевание с мультифокальным мелкоочаговым поражением головного и спинного мозга, в отличие от РС, имеющий тенденцию к самоограничению и являющийся монофазным.

По сути, это патологическое состояние представляет собой острое воспалительное и демиелинизирующее заболевание, при котором аксоны и нервные клетки остаются более или менее сохранными. Характерной отличительной особенностью является воспалительная реакция лимфоцитов и мононуклеарных клеток, а также мультифокальная менингеальная инфильтрация, которая, однако, редко бывает тяжелой. В остальном гистологически эта форма неотличима от РС.

Чаще развивается у детей, обычно через несколько дней или недель после острого лихорадочного состояния. В тяжелых случаях заболевания кроме повышения температуры тела, возможны ступор и кома, не характерные для РС. Смертность среди пациентов с такими осложнениями, колеблется от 10 до 20 процентов; примерно такое же количество больных остаются со стойкими неврологическими повреждениями. Сложность в дифференциальную диагностику с РС вносит тот факт, что, наряду с классическим монофазным течением энцефаломиелит может протекать в виде возвратной и мультифазной формы, однако при мультифазном ОРЭМ атаки болезни следуют друг за другом почти непрерывно, МРТ, так же, как и при РС, демонстрирует диссеминацию во времени, но прогноз заболевания в целом неблагоприятный; иногда возвратный и мультифазный ОРЭМ впоследствии трансформируется в типичный рассеянный склероз [18, 24, 25, 31, 34].

Острый и подострый некротический геморрагический энцефалит (лейкоэнцефалит Уэнстона Херста).

Это самая молниеносная форма демиелинизирующих заболеваний, поражающая в основном молодых людей и детей. Почти всегда ей предшествует респираторная инфекция различной длительности (от 1 до 14 дней), иногда вызванная пневмококком, но чаще всего банальной инфекцией или неясной этиологии. Неврологические симптомы развиваются внезапно, часто начинаясь с головной боли, лихорадки, ригидности затылочных мышц и спутанности сознания. За ними через короткий промежуток времени следуют признаки поражения одного или обоих полушарий головного мозга и ствола. Симптомы поражения включают приступы судорог, геми- или тетраплегию, псевдобульбарный паралич и углубление нарушений сознания вплоть до комы. В крови растет уровень лейкоцитов и СОЭ. В ликворе – полиморфонуклеарный плеоцитоз до 3000 клеток/мм3, могут присутствовать эритроциты. Содержание белка увеличивается, но глюкоза остается в норме. Диагноз значительно облегчается после проведения КТ/МРТ, на которых выявляется двусторонний, но асимметричный крупный очаг с перифокальным отеком с множественными точечными кровоизлияниями в сером и белом веществе. Размер поражений, их геморрагический характер отличает указанное заболевание от ОРЭМ. Заболевание часто заканчивается летальным исходом за 2-4 дня [18, 19, 30, 34, 35, 40].

Заключение. Таким образом, подводя итог, следует отметить, что дефиниция «демиелинизирующие заболевания» в настоящее время имеет вполне конкретный смысл, и, как бы ни была сложна диагностика РС, при проведении дифференциальной диагностики речь всегда идет о достаточно ограниченном перечне заболеваний, каждое из которых имеет характерные клинические особенности и диагностические критерии. В этих условиях сборное понятие «демиелинизирующее заболевание головного мозга» не является ни актуальным, ни целесообразным, ни отвечающим требованиям современного состояния проблемы, а также противоречит интересам конкретного пациента с рассеянным склерозом, необоснованно затягивая время принятия решения о назначении патогенетически оправданной терапии. Между тем, терапия, способная изменить течение патологического процесса, показана только при определенных типах течения достоверного рассеянного склероза (ремиттирующий, вторично-прогредиентный РС, клинически изолированный синдром), в то время как назначение препаратов группы ПИТРС при оптикомиелите может, напротив, привести к ухудшению состояния.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Быченко С. М., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Механизмы мембранопротекторного действия глатирамера ацетата при рассеянном склерозе // Медицинская наука и образование Урала. 2011. Т. 12, № 2 (66). С. 121-124.
2. Воробьева А. А., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В., Переседова А. В., Захарова М. Н. Склероз Бало и Бало-подобные синдромы: диагностика и лечение // Анналы клинической и экспериментальной неврологии Т. 9, № 1, 2015. С. 37-40.
3. Демиелинизирующие заболевания //Альманах. Материалы Школы Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) по демиелинизирующим заболеваниям нервной системы под ред. Пирадова М. Н., Захаровой М. Н. Москва ООО «Медиа Менте», 2016. 119 с.
4. Кичерова О. А. Патогенетическое значение мембрано-дестабилизирующих процессов и состояния системы антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе и возможности их медикаментозной коррекции (проспективное исследование): дисс. ... д-ра мед. наук. Тюменский государственный медицинский университет. Пермь, 2013.
5. Кичерова О. А. Рейхерт Л. И. Механизмы формирования патологического процесса при рассеянном склерозе и способы их коррекции // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2 (90). С. 147-150.
6. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Быченко С. М., Соколова А. А. Место копаксона в терапии пациентов с ремиттирующей формой рассеянного склероза // Бюллетень сибирской медицины. 2008. Т. 7, № 3. С. 104-108.
7. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Замятина Е. А. Клинико-патогенетическое обоснование применения копаксона у больных рассеянным склерозом // Неврологический журнал. 2006. Т. 11, № 5. С. 33-36.
8. Кравцов Ю. И., Кичерова О. А. Современные тенденции клинического течения рассеянного склероза (10-летнее проспективное исследование) // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 223.
9. Лихачев С. А., Брант Е. В., Марьенко И. П., Рушкевич Ю. Н., Антоненко А. И., Науменко Д. В. Клиническая и нейровизуализационная характеристика концентрического склероза Бало: анализ собственных наблюдений // Неврологический журнал. 2015. № 20 (4). С. 14-22.
10. Прахова Л. Н., Савинцева Ж. И., Завалоков И. Р., Ильвес А. Г., Малахова Е. С., Трофимова Т. Н. Концентрический склероз Бало // Неврологический журнал. 2011. № 16 (2). С. 33-8.
11. Симанив Т. О. Оптикомиелит и оптикомиелит-ассоциированные синдромы при демиелинизирующих заболеваниях: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Москва, 2015.
12. Соколова А. А., Анищенко Л. И., Вашкулатова Э. А., Рейхерт Л. И., Кичерова О. А. Опыт применения финголимода у пациентовс ремиттирующим рассеянным склерозом // Научный форум. Сибирь. 2017. Т. 3, № 1. С. 74-76.
13. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В. Н. Штока, О. С. Левина. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 520 с.
14. Стаднюк Ю. И., Лезина Д. С., Воробьева О. В. Демиелинизирующие заболевания // Лечение заболеваний нервной системы. 2012. Т 2, № 2 (10). С. 14-21.
15. Тотолян Н. А., Сокоромец А. А. Оптиконейромиелит. Учебное пособие. С-Петербург, издательство НИИЭМ им. Пастера, 2009. 56 с.
16. Черний В. И., Шраменко Е. К., Бувайло И. В., Островая Т. В. Демиелинизирующие заболевания нервной системы и возможности дифференцированной терапии в остром о подостром периодах // Международный неврологический журнал. 2007. № 3. С. 14-20.

17. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз и некоторые другие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы в материалах конгресса EFNS (Стамбул, 2014) // Неврологический журнал. 2014. № 5. С. 52-56.
18. Шмидт Т. Е. Редкие демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы // Неврологический журнал. 2016. Т. 21, № 5. С. 252-264.
19. Abou Zeid N. E., Burns J. D., Wijdicks E. F., Giannini C., Keegan B. M. Atypical acute hemorrhagic leukoencephalitis (Hurst's disease) presenting with focal hemorrhagic brainstem lesion // Neurocrit. Care. 2010; 12 (1): 95-7.
20. Allan H. Ropper, Martin A. Samuels //Adams and Victor's Principles of Neurology, 9 th, chapter 36, 2014.
21. Bencherif M. Z., Karib H., Tachfouti S., Guedira K., Mohcine Z. // J Fr Ophtalmol. 2000. Vol. 23 (5). P. 488-490.
22. Berghoff M., Schlamann M. U., Maderwald S., Grams A. E., Kaps M., Ladd M. E. et al. 7 Tesla MRI demonstrates vascular pathology in Balo's concentric sclerosis // Mult. Scler. 2013. 19 (1): 120-2.
23. Brown J. W., Coles A. J., Jones J. L. First use of alemtuzumab in Balo's concentric sclerosis: a case report // Mult. Scler. 2013; 19 (12): 1673-5.
24. Chaves M., Riccio P., Patrucco L., Rojas J. I., Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination // J. Neurovirol. 2009. 15 (4): 348-50.
25. Garg R. K. Acute disseminated encephalomyelitis // Postgrad Med J. 2003. 79: 11-17
26. Ghezzi A., Bergamaschi R., Martinelli V. et al. // J Neurol. 2004. Vol. 251 (1). P. 47-52.
27. Huynh W., Cordato D. J., Kehdi E. et al. // C J Clin Neurosci. 2008. Vol. 15 (12). P. 1315-1322
28. Kraus D., Konen O., Straussberg R. Schilder's disease: non-invasive diagnosis and successful treatment with human immunoglobulins // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2012. 16 (2): 206-8.
29. Love S. Demyelinating deseases // J. Clin. Pathol. 2006. 59: 1151-1159
30. Magun R., Verschoor C. P., Bowdish D. M., Provias // J. Mycoplasma pneumoniae, a trigger for Weston Hurst syndrome. Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. 2016. 3 (1): e187.
31. Marchioni E, Tavazzi E, Minoli L, et al. Acute disseminated encephalomyelitis //Curr Infect Dis Rep. 2008 July. 10 (4): 307-314.
32. Masaki K., Suzuki S. O., Matsushita T., Yonekawa T., Matsuoka T., Isobe N. Extensive loss of connexins in Balo's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction //Acta Neuropathol. 2012. 123 (6): 887-900.
33. Purohit B., Ganewatte E., Schreiner B., Kollias S. Balo's Concentric Sclerosis with Acute Presentation and Co-Existing Multiple Sclerosis-Typical Lesions on MRI //Case Rep. Neurol. 2015. 7 (1): 44-50.
34. Rahmlow M., Kantarci O. Fulminant demyelinating diseases // Neurohospitalist. 2013. 3 (2): 81-91.
35. Robinson C. A., Adiele R. C., Tham M., Lucchinetti C. F., Popescu B. F. Early and widespread injury of astrocytes in the absence of demyelination in acute haemorrhagic leukoencephalitis // Acta Neuropathol. Commun. 2014; 2: 52.
36. Satoh J. I., Obayashi S., Misawa T. et al. // Neuropathology. 2008. Apr 7.
37. Son Y. R., Yang H., Lee S., Kim J. Y., Han S. G., Park K. S. Balo's concentric sclerosis mimicking cerebral tuberculoma //Exp. Neurobiol. 2015. 24 (2): 169-72.
38. Van der Knaap M. S., Valk J. MR of adrenoleukodystrophy: histopathologic correlations. AJNR // Am. J. Neuroradiol. 1989. 10 (Suppl. 5): S12-4.
39. Weinstock-Guttman B., Miller C., Yeh E. et al. //Mult Scler. 2008. Vol. 14 (8). P. 1061-1067.
40. Yildiz O., Pul R., Raab P., Hartmann C., Skripuletz T., Stangel M. Acute hemorrhagic leukoencephalitis (Weston-Hurst syndrome) in a patient with relapse-remitting multiple sclerosis // J. Neuroinflammation. 2015. 12: 175.

Контактная информация

Кичерова Оксана Альбертовна, e-mail: pan1912@mail.ru.

Сведения об авторах

Кичерова Оксана Альбертовна, д. м. н, доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Рейхерт Людмила Ивановна, д. м. н., профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Кичерова К. П.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России , г. Тюмень
ФГАОУ ВО ТюмГУ, г. Тюмень

ВРЕД И ПОЛЬЗА ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА

Активация свободно-радикальных процессов является универсальным патогенетическим механизмом. В то же время в многочисленных исследованиях получены противоречивые данные, касающиеся неоднозначной роли окислительного стресса в организме. Авторами приведен обзор современных представлений о предполагаемой роли окислительного стресса, а также данные собственных исследований параметров антиоксидантной системы у больных с ишемическим инсультом и рассеянным склерозом.
Ключевые слова: *окислительный стресс, антиоксидантная система, патогенез.*

В настоящее время отмечается значительный рост интереса к изучению свободно-радикальных процессов. Это касается не только исследований глубинных аспектов патогенеза многих заболеваний, но и раскрытия механизмов возможной положительной роли окислительного стресса [1, 2, 8, 11, 13, 14, 17, 19, 21, 22, 27]. Так, например, теория первичной или вторичной структурно-функциональной дестабилизации клеточных мембран положена в основу представлений о патогенезе различных заболеваний: воспалительных, дистрофических, дегенеративных, дисметаболических. Реализация повреждающего действия мембрано-дестабилизирующих факторов происходит через универсальные механизмы – повышение активности фосфолипазного и перекисного окисления липидов (фосфолипидов, холестерина) клеточных мембран, а также ингибирование активности антиоксидантной системы защиты [4, 5, 6, 9, 15, 18, 25, 26, 28, 30]. Перекисное окисление липидов (ПОЛ) является доказанным механизмом развития многих патологических состояний, а сочетание активности процессов ПОЛ с депрессией системы антиоксидантной защиты приводит к формированию оксидантного стресса, который в настоящее время рассматривается как системная реакция в ответ на повреждения тканей организма [3, 12, 16]. Интенсивность свободно-радикального окисления (СРО) при патологических процессах обусловлена взаимодействием разнонаправленных групп факторов. Один – это прооксиданты, катализирующие ПОЛ; другой – антиоксидантный каскад, являющийся противовесом свободнорадикальных процессов и поддерживающий их на стабильном физиологическом уровне. В то же время имеются данные, указывающие на то, что некоторые прооксидантные соединения или агенты могут быть использованы в качестве терапевтических средств преимущественно против онкологических заболеваний [31].

В развитии заболеваний нервной системы оксидантный стресс, очевидно, играет значимую роль, что связано с высоким потреблением нервной системой кислорода. В собственных исследованиях, проводимых у больных цереброваскулярной патологией, нам удалось выявить значимые изменения в показателях антиоксидантной системы. Для изучения антиоксидантных процессов мы выбрали ряд параметров: жирорастворимый антиоксидант – альфа-токоферол, бета-каротин, фермент антирадикальной защиты – супероксиддисмутазу, фермент антиперекисной защиты – каталазу и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназу [20].

Нами было установлено, что при ишемическом инсульте уже на 5-7 сутки от начала заболевания отмечается значительный дефицит альфа-токоферола, более выраженный у больных с тяжелым течением инфаркта мозга. Отмечалось также снижение содержания в плазме крови бета-каротина у больных ишемическим инсультом средней степени тяжести, в то время как при малом ишемическом инсульте, как наиболее благоприятном варианте ишемического инсульта (ИИ), статистически достоверного снижения уровня бета-каротина выявлено не было. Полученные данные позволили установить важное патогенетическое звено в системе реакций, обусловливающих, в конечном итоге, мембрано-дестабилизирующие изменения.

Состояние антиоксидантной системы у больных с летальным инсультом испытывает еще большее напряжение. Причем уровень альфа-токоферола в плазме крови больных ИИ с перспективой летального исхода снижался в значительно большей степени и раньше, чем при благоприятном исходе заболевания. Эти изменения были выражены тем сильнее, чем раньше наступал летальный исход. В то же время статистически достоверных различий в уровне бета-каротина при летальном и благоприятном для жизни прогнозе мы не выявили.

Вероятно, в перспективе летального исхода при мозговом инсульте патогенетически более значимым является дефицит в плазме крови альфа-токоферола по сравнению с дефицитом бета-каротина. В целом, полученные данные, позволили сделать вывод, что острый дефицит антиоксидантов в организме больных мозговым инсультом, растормаживая цепную реакцию процессов переокисления мембранных липидов, является одним из факторов, способствующих летальному исходу заболевания. Снижение активности каталазы и содержания альфа-токоферола мы наблюдали с первых трех суток развития инсульта, с усугублением на 5-7 сутки и сохранением низких показателей

Kicherova O. A., Reikhert L. I., Kicherova K. P.

THE HARM AND BENEFITS OF OXIDATIVE STRESS

Activation of free radical processes is a universal pathogenetic mechanism. At the same time, in numerous studies, conflicting data regarding the ambiguous role of oxidative stress in the body have been obtained. The authors provide an overview of current ideas about the alleged role of oxidative stress, as well as data from their own studies of the parameters of the antioxidant system in patients with ischemic stroke and multiple sclerosis.
Keywords: *oxidative stress, antioxidant system, pathogenesis.*

до конца периода наблюдения (19-21 сутки). Таким образом, был сделан вывод, что депрессия антиоксидантных механизмов в мембранах эритроцитов, в тромбоцитах и спинномозговой жидкости являются базовыми в патогенезе ишемического инсульта и что несостоятельность различных звеньев антиоксидантной защиты создает перспективу для формирования цепных реакций дестабилизации клеточных мембран, определяя, в конечном итоге, тяжесть клинических проявлений заболевания.

В то же время нами был отмечен рост активности супероксиддисмутазы (СОД) в первые трое суток от начала заболевания у всех больных ишемическим инсультом, что было расценено как защитная реакция, отражающая адаптационные возможности организма в начальный период инсульта, причем, СОД – зависимая система антиоксидантной защиты оказалась достоверно ($p < 0,05$) активнее при малом ишемическом инсульте, по сравнению с аналогичными показателями в группах больных с более тяжелым течением инсульта. Такое состояние активности СОД в разных по тяжести группах больных ИИ позволило высказать предположение о состоятельности компенсаторных реакций при малом ишемическом инсульте и несостоятельности в группах больных с более тяжелым течением заболевания, что подтвердилось дальнейшей динамикой активности супероксиддисмутазы: на 5-7 и 19-21 сутки показатели активности СОД при малом ишемическом инсульте не имели достоверных отличий от нормативных показателей, в то время как при инсульте более тяжелого течения наблюдалось снижение активности данного фермента ниже нормативного уровня. В литературе подобные изменения с парадоксальным повышением показателей антиоксидантной системы были описаны у больных с онкопатологией, что было расценено как механизм адаптивного ответа на детоксикацию вредных метаболитов, связанных с окислительным стрессом [29].

При детальном изучении параметров антиоксидантной системы у больных рассеянным склерозом (РС) мы выяснили, что в них так же, как и при ишемическом инсульте, происходят сдвиги в антиоксидантной системе. Так, удалось установить, что активность ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ)) и содержание альфа-токоферола в мембранах эритроцитов больных ремиттирующей формой РС (РРС) находятся в соответствии с нормативными параметрами, что свидетельствует о состоятельности исследованных нами звеньев системы антиоксидантной защиты при данном течении заболевания. У больных с менее благоприятным течением РС (вторично-прогредиентный (ВПРС) и первично-прогредиентный (ППРС) рассеянный склероз) мы выявили значительное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (СОД, каталазы, Г-6-ФДГ) и дефицит эндогенного антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов. При этом депрессия системы антиоксидантной защиты была более выражена у больных с наиболее неблагоприятным течением рассеянного склероза (ППРС), что отразилось в статистически достоверном снижении активности СОД и Г-6ФДГ по сравнению с аналогичными показателями в группе больных ВПРС. Что касается сниженной активности каталазы и дефицита содержания альфа-токоферола, то эти параметры в группах ВПРС и ППРС были вполне сопоставимы. Полученные результаты свидетельствуют о том, что при неблагоприятном варианте РС (ВПРС и ППРС) у больных наблюдается срыв компенсаторных возможностей исследованных звеньев системы антиоксидантной защиты (активность СОД, каталазы, Г-6ФДГ, содержание альфа-токоферола). Несостоятельность системы антиоксидантной защиты является дополнительным фактором, ведущим к активации процессов ПОЛ и, в конечном итоге, изменению функциональных свойств клеточных мембран и их структуры.

Проведенный корреляционный математический анализ позволил нам установить высокодостоверные отрицательные корреляционные взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений рассеянного склероза и активностью супероксиддисмутазы ($r = -0,651$; $p < 0,05$), что свидетельствует о патогенетической значимости активности СОД в тяжести клинических проявлений РС.

Нами установлены существенные изменения в системе антиоксидантной защиты у больных рассеянным склерозом в зависимости от стадии заболевания (обострение или ремиссия). Так, в период экзацербации РРС наблюдалось статистически достоверное снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, Г-6-ФДГ). Кроме того, нами было установлено уменьшение содержания в мембранах эритроцитов эндогенного антиоксиданта – альфа-токоферола, что свидетельствует об истощении пула эндогенных антиоксидантов

в условиях их повышенного расходования при свободнорадикальном стрессе.

В период ремиссии показатели активности ферментов антиоксидантной защиты и содержание альфа-токоферола в мембранах эритроцитов были статистически достоверно выше по сравнению с аналогичными показателями в период обострения и не имели статистически достоверных различий с контрольной группой.

Нами установлено, что срыв компенсации в системе антиоксидантной защиты совпадает с периодом обострения заболевания. Можно предположить, что изученные нами звенья системы антиоксидантной защиты обеспечивают продолжительность ремиссии при РРС. Вполне вероятно, что несостоятельность системы антиоксидантной защиты является одним из факторов, ведущих к экзацербации при рассеянном склерозе [7]. Таким образом, был сделан вывод о том, что состояние антиоксидантной системы является одним из важнейших механизмов в патогенезе рассеянного склероза. Депрессия отдельных звеньев антиоксидантной системы наиболее выражена при неблагоприятных формах рассеянного склероза, а также в период экзацербации, что свидетельствует о срыве компенсаторных возможностей в условиях тяжелого течения патологического процесса. Указанная несостоятельность антиоксидантной системы может являться дополнительным фактором, ведущим к активации ПОЛ и, как следствие к значительным структурно-функциональным перестройкам клеточных мембран.

Таким образом, подводя итог, следует отметить, что состояние антиоксидантной системы является важным патогенетическим аспектом, определяющим особенности патогенетического процесса при самых разных заболеваниях. Активность компонентов системы антирадикальной защиты предопределяет специфику мембрано-дестабилизирующих процессов в организме и, вероятно, может корригироваться медикаментозными методами, что в конечном итоге может привести к «управляемости» процесса дестабилизации клеточных мембран [10]. Опираясь на результаты собственных исследований, а также литературные данные, мы можем предполагать, что окислительный стресс, являясь по многим обстоятельствам патологическим механизмом, при определенных условиях может быть использован в качестве инструмента лечения, если появится возможность управлять его тонкой настройкой внутри человеческого организма [23, 24, 32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Быченко С. М., Кичерова О. А., Маркина О. Л. Роль нарушений метаболизма в механизмах формирования демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе // Медицинская наука и образование Урала. 2012. Т. 13, № 1 (69). С. 15-18.
2. Быченко С. М., Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Роль антиоксидантной системы в патогенезе рассеянного склероза // Медицинская наука и образование Урала. 2011. Т. 12, № 3-1 (67). С. 151-153.
3. Бышевский А. Ш., Терсенов О. А. Биохимия для врачей. Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. 383 с.
4. Камзеев В. Д., Соколова А. А., Рейхерт Л. И., Быченко С. М., Кичерова О. А., Маркина О. Л., Замятина Е. А. Мембранодестабилизирующие процессы и состояние антиоксидантной защиты в эритроцитах больных рассеянным склерозом // Казанский медицинский журнал. 2005. Т. 86, № 5. С. 375-379.
5. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Активность системы антиоксидантной защиты при рассеянном склерозе // Тюменский медицинский журнал. 2017. Т. 19, № 2. С. 44-48.
6. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И. Механизмы формирования патологического процесса при рассеянном склерозе и способы их коррекции // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2 (90). С. 147-150.
7. Кичерова О. А., Рейхерт Л. И., Соколова А. А. Влияние глатирамера ацетата на патогенетические механизмы ремиттирующей формы рассеянного склероза // Академический журнал Западной Сибири. 2015. Т. 11, № 6. (61). С. 51-53.
8. Кравцов Ю. И., Кичерова О. А. Современные тенденции клинического течения рассеянного склероза (10-летнее проспективное исследование) // Современные проблемы науки и образования. 2012. № 6. С. 223.
9. Кротенко Н. В., Смирнова Л. П., Кротенко Н. М., Алифирова В. М., Иванова С. А. Окислительный стресс у пациентов с ремитирующей и вторично-прогредиентной формами РС // Неврологический журнал. 2010. № 6. С. 26-29.
10. Одинак М. М. Новые подходы к антиоксидантной терапии при рассеянном склерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. спец. выпуск. С. 72-76.
11. Подлузская И. Д., Рейхерт Л. И. Эпидемиологические аспекты рассеянного склероза на юге Тюменской области // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10, № 2-1 (58). С. 30-32.
12. Рейхерт Л. И. Состояние антиоксидантных механизмов при ишемических инсультах // Казанский медицинский журнал. 1999. № 5. С. 371.
13. Рейхерт Л. И., Быченко С. М., Кичерова О. А., Подлузская И. Д., Тенина О. А., Соколова А. А. Роль окислительного стресса в механизмах формирования демиелинизирующего процесса при рассеянном склерозе // Неврологический вестник Журнал им. В. М. Бехтерева. 2006. Т. 38, № 3-4. С. 40-45.
14. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Доян Ю. И., Рейхерт Л. В. Патобиологические механизмы цереброваскулярных заболеваний // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 1 (72). С. 55-56.
15. Рейхерт Л. И., Кичерова О. А., Скорикова В. Г. Состояние антиоксидантных процессов при ишемическом инсульте, коррекция с патогенетических позиций // Академический журнал Западной Сибири. 2018. Т. 14, № 3 (74).С. 62-63.
16. Рудакова-Шилина Н. К., Матюкова Л. Д. Оценка антиоксидантной системы организма // Лабораторное дело. 1982. № 1. С. 19-22.
17. Соколова А. А., Рейхерт Л. И., Кичерова О. А. Значимость мембрано-патологических процессов в тяжести клинических проявлений и прогнозе рассеянного склероза // Тюменский медицинский журнал. 2015. Т. 17, № 4. С. 47-51.
18. Тенина О. А., Кичерова О. А., Быченко С. М., Маркина О. Л. Роль оксида азота и некоторых механизмов антирадикальной защиты в формировании клинических проявлений рассеянного склероза // Медицинская наука и образование Урала. 2009. Т. 10, № 2-1 (58). С. 33-35.
19. Хохлов А. П. Миелопатии и демиелинизирующие заболевания М.: Медицина, 1990. 256 с.

20. Чумаков В. Н., Осинская Л. В. Активность цинк и медь-содержащей супероксиддисмутазы в тканях крыс в норме и при гипоксии // Вопросы мед. химии. 1979. № 8. С. 261-265.
21. Шмидт Т. Е. Новые данные по эпидемиологии, патогенезу и клинике рассеянного склероза (по материалам 28-го конгресса ECTRIMS- Европейского комитета по исследованию и лечению рассеянного склероза, Лион, 2012) // Неврологический журнал. 2013. Т. 18, № 1. С. 39-44.
22. Шмидт Т. Е. Рассеянный склероз М.: МЕДпресс-информ, 2010. 267 с.
23. Andrisic L., Dudzik D., Barbas C., Milkovic L., Grune T., Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer // Redox Biol. 2018. № 14. P. 47-58.
24. Balmus I. M., Ciobica A., Antioch I., Dobrin R., Timofte D. Oxidative Stress Implications in the Affective Disorders: Main Biomarkers, Animal Models Relevance, Genetic Perspectives, and Antioxidant Approaches // Oxid Med Cell Longev. 2016. 3975101.
25. Bansal R. Importance of glycolipids in olygo-dendrocyte membrane biogenesis and maintenance: protein – lipid interactions // J. Neurochem. Supple. 1997. № 69. S 95A.
26. Bo L., Dawwson T. M., Wesselingh S. Induction of nitric oxide synthase in demyelinating regions of multiple sclerosis brain // Ann. Neurol. 1994. Vol. 36. P. 778-786.
27. Duquette P. Mormon factors in susceptibility to multiple sclerosis // Curr. Opin. Neurol. Neurosurg. 1993. № 6. P. 195-201.
28. Hartung H. P., Jung S., Stall G., et al.Inflammatory mediators in demyelinating disorders of CMS and PNS // J. Neuroimmunol. 1992. 40. P. 197-210.
29. Katerji M., Filippova M., Duerksen-Hughes P. Approaches and Methods to Measure Oxidative Stress in Clinical Samples: Research Applications in the Cancer Field // Oxidative Medicine and Cellular Longevity Vol. 2019. Article ID 1279250. 29 p.
30. Kubera M. The effect of antidepressant drags on the immunoreactivity of stressed animal. Environmental Pollution and neuroimmunointeractions and environment. St.Petersburg, 1995. P. 139-140.
31. Pizzino G., Irrera N., Cucinotta M., Pallio G., Mannino F., Arcoraci V., Squadrito F., Altavilla D., Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health // Oxid Med Cell Longev. 2017. 8416763.
32. Simioni C., Zauli G., Martelli A., Vitale M., Sacchetti G., Gonelli A., Neri L. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging // Oncotarget. 2018. № 9 (24). P. 17181-17198.

Контактная информация
Кичерова Оксана Альбертовна,
e-mail: karolinakicherova@mail.ru.

Сведения об авторах

Кичерова Оксана Альбертовна, д. м. н., доцент, заведующая кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Рейхерт Людмила Ивановна, д. м. н., профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кичерова Каролина Павловна, студентка 1-го курса факультета «Биоинженерия и биоинформатика» ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень.

Марченко А. Н., Кузнецова О. М.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

В настоящей статье освещаются проблемы внутриутробных инфекций (далее – ВУИ), для которых характерны высокий уровень заболеваемости, предрасположенность к росту и повсеместному распространению. Прежде всего, это связано с увеличением уровня заболеваемости беременных (гестационный период) и новорожденных. Данная проблема в настоящее время имеет актуальный характер по причине отсутствия точно определённых критериев проявления внутриутробных инфекций у плода во время беременности и в первые сутки после родов. Рядом ученых были изучены клинико-лабораторные критерии и факторы риска развития внутриутробных инфекций, которые необходимы для правильного ведения беременности, а также способствуют вынашиванию здорового плода.
Ключевые слова: *внутриутробная инфекция новорожденного, клинико-лабораторные критерии внутриутробных инфекций, факторы риска возникновения внутриутробной инфекции.*

Внутриутробные инфекции – группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и новорожденных, вызываемых различными возбудителями, но имеющих аналогичные клинические проявления. Возникновение ВУИ нередко связано с внутриутробным антенатальном и/или интранатальным инфицированием плода. Источником инфекции для плода в большинстве случаев инфицирования является материнский организм. Тем не менее, использование инвазивных методов обследования женщин в период беременности может привести к инфицированию плода, связанному с оказанием медицинской помощи. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10% [1]. ВУИ являются причинами обширного перечня антенатальной патологии: мертворождений, фетоплацентарной недостаточности, невынашивания, инфекционных заболеваний плода, задержки и аномалий развития плода. Данные заболевания влияют на повышение уровня летальности, особенно в перинатальном периоде, и в ряде случаев могут стать причиной инвалидности. Возникновение и распространение внутриутробных инфекций в настоящее время являются важной проблемой современной перинатальной медицины.

По результатам анализа заболеваемости внутриутробными инфекциями и ИСМП новорожденных, проводимого Ивановой М. В., Миндлиной А. Я., Полибиным Р. В., Ушановой А. В., за период с 2008 по 2016 гг. в Российской Федерации отмечается рост заболеваемости внутриутробными инфекциями новорожденных в 30 субъектах, снижение – в 31 субъекте, отсутствие динамики – в 13 субъектах; в отношении заболеваемости ИСМП новорожденных рост наблюдается в 7 субъектах, снижение – в 41 субъекте, отсутствие динамики – в 26 субъектах; рост соотношения внутриутробных инфекций и ИСМП новорожденных отмечается в 40 субъектах, снижение – в 15 субъектах, отсутствие динамики – в 19 субъектах. Наиболее многочисленной (16 субъектов) является группа, в которой наблюдается рост заболеваемости внутриутробными инфекциями, снижение заболеваемости ИСМП и увеличение соотношения внутриутробных и ИСМП новорожденных. В подавляющем большинстве субъектов Российской Федерации регистрация случаев ИСМП осуществляется не в полном объеме. Можно выделить всего лишь 7 субъектов с наиболее достоверной регистрацией ИСМП и внутриутробных инфекций новорожденных: Вологодская область, Забайкальский край, Нижегородская, Омская, Оренбургская, Пензенская, Свердловская области [7].

При проведении анализа заболеваемости ВУИ и гнойно-септических инфекций (ГСИ) у новорожденных, представленном в информационном бюллетене за 2017 год (табл. 1) – ИСМП в Уральском и Сибирском федеральных округах, число случаев ВУИ в Уральском и Сибирском федеральных округах в 4,7 раза превысило число случаев ГСИ: в Уральском федеральном округе соотношение ВУИ/ГСИ составило 3,4, в Сибирском – 6,4. Наибольшие значения соотношения числа случаев ВУИ/ГСИ регистрировались в Красноярском крае (49,5), ХМАО (36,5), Новосибирской (31,4) и Кемеровской (22,1) областях, в Алтайском крае (15,8), наименьшие – в Томской (0,3), Курганской (0,4), Омской (0,6) и Свердловской (1,6) областях. Медианное значение показателя 6,5, межквартильный размах 2,8-15,8 [8].

Важнейшим действиям при профилактике ВУИ, с эпидемиологической точки зрения, Землянский О. А. определяет постановку диагноза ВУИ, основанную на данных лабораторных исследований (ИФА, ПЦР, РИФ) и специфических клинических проявлениях СКВ, врожденного токсоплазмоза и хламидиоза. Автор изучил эпидемиологические особенности краснухи, ЦМВИ, герпетической инфекции, токсоплазмоза и хламидиоза как внутриутробных инфекций и внедрил алгоритм обследования беременных женщин на TORCH-инфекции. Кроме того, отметил значительный рост заболеваемости новорожденных ВУИ, на фоне снижения заболеваемости гнойно-септиче-

Marchenko A. N., Kuznetsova O. M.

EPIDEMIOLOGY OF INTRAUTERINE INFECTIONS IN NEWBORNS (REVIEW ARTICLE)

This article highlights the problems of intrauterine infections (IUI), which are characterized by a high level of morbidity, predisposition to growth and widespread. First of all, it is connected with increase of level of morbidity of pregnant women (gestation period) and infants. This problem is currently relevant due to the lack of well-defined criteria for the manifestation of intrauterine infections in the fetus during pregnancy and in the first day after birth. A number of scientists have studied clinical and laboratory criteria and risk factors for intrauterine infections that are necessary for the proper management of pregnancy, as well as contribute to the carrying of a healthy fetus.
Keywords: *intrauterine infection of a newborn, clinical and laboratory criteria of intrauterine infections, risk factors for intrauterine infection.*

скими инфекциями новорожденных и родильниц. Землянский О. А. отметил необходимость внедрения системы эпидемиологического надзора за ВУИ и комплекса профилактических мероприятий, с целью снижения частоты врождённых аномалий развития плода т и перинатальной смертности новорожденных.

Таблица 1

Соотношение ВУИ/ГСИ в Уральском и Сибирском федеральных округах за 2017 г.

Субъекты Уральского и Сибирского федеральных округов	Соотношение ВУИ к числу случаев ГСИ		
	< 2	2-10	> 10
Курганская область	■		
Свердловская область	■		
Республика Тыва	■		
Омская область	■		
Томская область	■		
Тюменская область		■	
ЯНАО		■	
Челябинская область		■	
Республика Алтай		■	
Республика Бурятия		■	
Республика Хакасия		■	
Забайкальский край		■	
Иркутская область		■	
ХМАО			■
Алтайский край			■
Красноярский край			■
Кемеровская область			■
Новосибирская область			■

Более детально эпидемический процесс TORCH-инфекций представил Марданлы Сейфаддин Гашим Оглы. Автор предложил усовершенствование системы эпидемиологического надзора за инфекциями TORCH-группы путем организации эффективного мониторинга групп риска (женщины детородного возраста, беременные и новорожденные) с использованием современных чувствительных и специфичных методов лабораторной диагностик [9]. При проведении исследований автором был разработан набор реагентов для диагностики инфекций TORCH-группы иммунохимическими методами. Анализ проведенного эпидемиологического надзора за инфекций TORCH-группы дал возможность автору прийти к выводу о несоответствии его качества и эффективности медико-социальной значимости распространённых инфекций. Бессимптомная форма инфекционного заболевания у беременных представляет высокую опасность для развития плода, как и манифестные формы.

Большинство современных исследователей рассматривают данную проблему в рамках проведения акушерско-гинекологических исследований. Однако, разработка и внедрение системы противоэпидемических мероприятий, направленных на выявление и профилактику рисков возникновения ИСМП в отделениях реанимации новорожденных представлены в исследованиях Любимовой А. В. Учитывая данные исследований, автор рекомендовала проводить микробиологическое обследование по следующей схеме: посевы крови, кала, смыва из трахеобронхиального дерева, желудочного содержимого, мочи на 1-е, 4-е, 8-е сутки и еженедельно после первой недели жизни или по клиническим показаниям [10]. На основании данных эпидемиологической диагностики были разработаны профилактические мероприятия. Для профилактики возникновения и распространения внутрибольничного инфицирования автором были разработаны показания для проведения изоляционно-ограничительных мероприятий. Кроме того, в стандарт проведения противоэпидемических мероприятий ИСМП был разработан и внедрён учёт потребления антибактериальных препаратов в отделении реанимации новорожденных и анализа антибиотикорезистентности возбудителей инфекционных заболеваний, выделенных от пациентов.

Заключение. Проблема возникновения ВУИ в настоящее время наиболее широко рассматривается с точки зрения клинико-диагностических, лабораторных и клинических критериев. Противоэпидемические мероприятия в представленных исследованиях направлены на профилактику возникновения ИСМП. Учитывая особенности данных инфекций, имеет место существенная потребность в разработке единого стандарта определения случаев ВУИ. В настоящее время для решения этого вопроса существует ряд препятствий, таких как недостаточная оснащенность бактериологических и вирусных лабораторий на базе родильных домов и перинатальных центров, наличие множества этиологических факторов ВУИ и методов их диагностики. Решение данной проблемы мы видим

в оптимизации системы эпидемиологического надзора за ВУИ, на основании их полноценного анализа.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов А. Н., Бочарова И. И., Башакин Н. Ф., Троицкая М. В. и др. Диагностика внутриутробных инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде // Русский медицинский журнал. 2015. С. 36.
2. Аксенов А. Н., Бочарова И. И., Башакин Н. Ф., Троицкая М.В и др. Прокальцитониновый тест как ранний диагностический критерий тяжелых форм внутриутробной инфекции и мониторирования антибактериальной терапии в раннем неонатальном периоде // Альманах клинической медицины. 2015. № 37. С. 12-17.
3. Алимов А. В., Смирнова С. С., Жуйков Н. Н., Чалапа В. И., Вяткина Л. Г. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, в Уральском и Сибирском федеральных округах. Информационный бюллетень за 2017 год. 2018. С. 18.
4. Буданов П. В., Стрижаков А. Н. Этиология, патогенез, диагностика и лечение внутриутробной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т. 9, № 32. С. 61-71.
5. Булгацевич Т. Б. Особенности результатов доплерометрического исследования маточно-плацентарно-плодового кровообращения у беременных с внутриутробным инфицированием // Уральский медицинский журнал. 2008. № 13. С. 133-137.
6. Брико Н. И., Фельдблюм И. В., Зуева Л. П., Брусина Е. В. и др. Организация и проведение эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения: Федеральные клинические рекомендации. М., 2015. 83 с.
7. Долгих Т. И., Баринов С. В., Проданчук Е. Г., Шелев М. В. и др. Инфекционная перинатальная патология: разработка стратегии диагностики и клинико-лабораторного мониторинга // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2011. № 1. С. 16-20.
8. Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Корнева М. Ю., Чебуркин А. В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Медицина неотложных состояний. 2013. № 1. С. 25-33.
9. Землянский О. А. Эпидемиология внутриутробных инфекций плодов и новорожденных и оптимизация системы слежения за ними: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.30. М., 2004. 250 с.
10. Землянский О. А., Ющенко Г. В. Оптимизация эпидемиологического надзора за внутриутробными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2004. № 4. С. 34-36.
11. Иванова М. В., Миндлина А. Я., Полибин Р. В., Ушанова А. В. Эпидемиологические особенности внутриутробных и внутрибольничных инфекций новорожденных в Российской Федерации // Инфекция и иммунитет. 2019. № 9 (1). С. 193-202.
12. Коляченко Е. С., Михайлов А. В., Черсновова Н. П. Внутриутробное инфицирование плода; этиология, факторы риска, патогенез // Саратовский научно-медицинский вестник. 2003. № 2. С. 32.
13. Куличковская И. В., Ерёмин В. Ф. Внутриутробные инфекции плодов и новорожденных // Медицинские новости. 2004. № 4.
14. Любимова А. В. Организационные и методические принципы контроля за инфекциями в стационарах / Б. М. Тайц, Л. П. Зуева, О. В. Платошина, С. Р. Еремин, А. В. Любимова, Г. И. Маркович // Инфекционный контроль в лечебно-профилактических учреждениях: сб. науч. тр. / под ред. Л. П. Зуевой. СПб.: СПбГМА им. И. И. Мечникова, 2000. С. 15-20.
15. Мазепкина И. Н., Газазян М. Г. Факторы риска возникновения внутриутробных инфекций // Сборник материалов II Всероссийской научно-практической концеренции с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии». 2011. С. 218-219.
16. Марданлы С. Г. О необходимости совершенствования эпидемиологического надзора за инфекциями TORCH-группы // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2006. № 1 (15). С. 109.
17. Русакова Л. А. Современные подходы к диагностике внутриутробного инфицирования плода // Вестник РГМУ. 2011. № 2. С. 161.
18. Сидорова И. С., Макаров И. О., Матвиенко Н. А. Внутриутробная инфекция: диагностика, профилактика и лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 32 с.
19. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика.Учебное пособие для врачей. Издание 2-е, исправленное и дополненное / под ред. Ю. В. Лобзина. СПб. 2013. 102 с.
20. Lorthe E. Epidemiology, risk factors and child prognosis: CNGOF Preterm Premature Rupture of Membranes Guidelines // Gynecol Obstet Fertil Senol. 2018 Dec. № 46 (12). P. 1004-1021.
21. Kemin Li, Haiyan Yu, Xiaodong Wang, Xinghui Liu. Predictive value of procalcitonin or c-reactive protein for subclinical intrauterine infection in patients with premature rupture of membranes (PROM) // Prenat Med. 2016. № 10 (3-4). P. 23-28.
22. Helmo F. R., Alves E. A. R., Moreira R. A. A., Severino V. O. Intrauterine infection, immune system and premature birth // Matern Fetal Neonatal Med. 2018 May. № 31 (9). P. 1227-1233.
23. Oh K. Y., Jin C. H., Sohn Y. H., Cho H. A., Ki M. The prevalence of abnormal vaginal flora and predictive factors for intrauterine infection in pregnant Korean women with preterm labor // Clin Exp Obstet Gynecol. 2017. № 44 (3). P. 429-433.
24. Goffinet F., Maillard F., Mihoubi N., Kayem G. Bacterial vaginosis: prevalence and predictive value for premature delivery and neonatal infection in women with preterm labour and intact membranes // Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003. № 108 (2). P. 146-51.
25. Kenneson A., Cannon M. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection // Rev. Med. Virol. 2007. № 17 (4). P. 253-276.
26. Hassan J., Connell J. Translational mini-review series on infectious disease: congenital cytomegalovirus infection: 50 years on // Clin. Exp. Immunol. 2007. Aug. № 149 (2). P. 205-210.
27. Werner E. F., Savitz D. A., Janevic T. M., Ehsanipoor R. M. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborn // Obstet Gynecol. 2012 Sep. № 120 (3). P. 560.

Контактная информация

Кузнецова Ольга Михайловна, тел.: +7-929-269-49-27, e-mail: 79292694927@ya.ru.

Сведения об авторах

Марченко Александр Николаевич, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Кузнецова Ольга Михайловна, аспирант 1-го года обучения кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Марченко А. Н., Сулкарнаева Г. А., Саломатин Е. О., Булгакова Е. В., Михайлова Р. Р., Шайхетдинов Р. Г., Нестерова О. А., Романов В. В.

ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень

ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень

ГБУЗ ТО «Центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Тюмень

ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЗНАЧИМОСТИ ЭНДОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СПОРТСМЕНОВ

Спортивные достижения связаны с очень большими нагрузками на организм, особенно у спортсменов высокой квалификации. Основной задачей гигиены физической культуры и спорта является разработка мероприятий для улучшения состояния здоровья спортсменов, их физического развития, повышения общей и спортивной работоспособности, ускорения восстановительных процессов, совершенствования выносливости и устойчивости организма к неблагоприятным факторам внешней среды. В обзоре рассматриваются гигиенические аспекты определения значимости эндоэкологических факторов (кишечная микрофлора, микронутриентный состав питания спортсменов) для поддержания функционального состояния спортсменов.

Ключевые слова: *спортсмены, эндоэкологические факторы, гигиена физической культуры и спорта, функциональное состояние, кишечная микрофлора, микронутриентный состав питания.*

Гигиена физической культуры и спорта является отраслью общей гигиены. Любое физическое упражнение, начиная с элементов утренней гимнастики и заканчивая выступлениями на соревнованиях, должно преследовать гигиенические цели – улучшение состояния здоровья и поддержание функционального состояния спортсменов, которое определяется уровнем общей и спортивной работоспособности [14], тренированности [3], выносливости [10], скоростью восстановления после физических нагрузок [12].

Реализация гигиенического подхода в физическом воспитании заключается в научной разработке различных мероприятий, направленных на создание благоприятных гигиенических условий проведения занятий физическими упражнениями, как в отношении мест занятий, так и режима жизни и всего учебно-тренировочного процесса с тем, чтобы он строился с большей пользой для здоровья и способствовал достижению высоких спортивных результатов [9].

Важной задачей гигиены в области физической культуры и спорта является изыскание средств и способов, содействующих повышению спортивной работоспособности, выносливости и устойчивости организма к неблагоприятным факторам внешней среды. Для решения данной задачи значимым является гигиеническое нормирование физических нагрузок, соблюдение режима труда и отдыха, а также гигиеническая оценка влияния эндоэкологических факторов на функциональное состояние спортсменов.

Эндоэкологические факторы, оказывающие воздействие на здоровье человека, описаны в статье Одина В. И., где отражается процесс «стоп-эволюции», влияющий на ухудшение первичного здоровья человека [11]. В виду того, что первичное здоровье – это «совокупность врожденной предрасположенности к заболеваниям с врожденным резервом саногенных процессов», совокупность отрицательно влияющих факторов на здоровье человека или факторы «стоп-эволюции» нарушают регуляцию гомеостаза организма. К первичному уровню регуляции здоровья относят как внешние факторы экологии (воду, воздух, почву, пищу), так и внутренние факторы организма (эндоэкологию, систему регуляции симбиоза, оксидантно-антиоксидантную систему). С течением времени, эти факторы вызывают изменения вторичного уровня регуляции, связанного с нервной, гормональной, гуморальной, иммунной системами [17].

При этом понятие «эндоэкологический статус» [4], формируется под влиянием биотических и абиотических факторов окружающей среды – то есть включает в себя энтероэкологию, охватывающую микрофлору и энтеральную среду, чужеродные образования экзо- и эндогенного происхождения биологической и химической природы, а также возможность организма противостоять чужеродным агентам, проявляющуюся прежде всего в иммунологическом и антиоксидантном отношении, изменении гомеостаза, составных элементов обмена веществ, всех уровней регуляции обменных процессов в организме.

Относительно недавно кишечную микрофлору стали рассматривать как основную детерминанту здоровья и болезней людей [21, 18]. Имеются доказательства того, что изменение взаимосвязи между составом кишечной микробиоты и организмом человека сопровождается развитием аллергических и иммунопатологических состояний, а также ряда заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет II типа, воспалительные заболевания кишечника,

Marchenko A. N., Sulkarnaeva G. A., Salomatin E. O., Bulgakova E. V., Mikhailova R. R., Shaikhetdinov R. G., Nesterova O. A., Romanov V. V.

HYGIENIC ASPECTS OF DETERMINING THE SIGNIFICANCE OF ENDO–ECOLOGICAL FACTORS FOR MAINTAINING THE FUNCTIONAL STATE OF ATHLETES

Sports achievements are associated with huge loads on the body, especially among highly qualified athletes. The main objective of physical culture and sports hygiene is the development of measures to improve the health of athletes, their physical development, increase overall and athletic performance, accelerate recovery processes, improve endurance and body resistance to adverse environmental factors. The review discusses the hygienic aspects of determining the importance of endoecological factors (intestinal microflora, micronutrient nutritional composition of athletes) to maintain the functional state of athletes.

Keywords: *athletes, endoecological factors, physical culture and sports hygiene, functional state, intestinal microflora, micronutrient nutritional composition.*

синдром раздраженного кишечника, различные виды рака [22, 24, 23, 20].

С современной точки зрения микробиоценоз кишечника представляет единую микроэкологическую систему организма, которая сформировалась в процессе филогенетического развития самого человека и его микробиоты и включает разнообразные по количественному и качественному составу ассоциации микроорганизмов и продукты их биохимической активности (метаболиты) [1]. Согласно аналитическому обзору Clarke G., Stilling R. M., Kennedy P. J., Stanton C., Cryan J. F., Dinan T. G. [19] сформулировано положение о том, что «кишечная микробиота является… «виртуальным эндокринным органом», вырабатывающим ряд биологически-активных веществ со свойствами медиаторов.

Взаимосвязь влияния работы желудочно-кишечного тракта на общее состояние организма раскрыта в работе Лазаревой Т. С., Жвания Ф. Ф. [7].

Таким образом, кишечную микрофлору можно назвать одним из ведущих эндоэкологических факторов формирования здоровья человека.

Эндоэкология спортсмена во многом отличается от эндоэкологии среднестатистического человека. По данным Макаровой Г. А. [8], во время интенсивных нагрузок спортсменов, кровоток в желудочно-кишечном тракте может снижаться на 75%. Стрессорное воздействие околопредельных физических и психоэмоциональных нагрузок у спортсменов, приводит к выраженным колебаниям секреторной функции желудка, поджелудочной железы, дисбиозу тонкого и толстого кишечника [8].

Для нормального функционирования кишечника Калмыкова А. И., рекомендует использовать пробиотики, содержащие штаммы живых микроорганизмов (бифидобактерии) доказывая клиническую эффективность пробиотика, содержащего Bifidobacterium bifidum и Bifidobacterium adolescentis при использовании его в терапии различных заболеваний [5]. Далее, в 2007 г., Калмыкова А. И. с соавт., в монографии «Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков» доказывает эффективность применения жидких пробиотиков в комплексной коррекции дисбиотических нарушений [6].

Парфенов А. Н., Яшин Т. А. в своей статье [12] предлагают использование новых пробиотических регуляторов метаболизма в спорте высших достижений.

На современном этапе существует необходимость подбора препаратов, способствующих повышению спортивной работоспособности, снижению утомляемости в условиях большой физической и нервной нагрузки, одновременно при этом улучшающих состояние желудочно-кишечного тракта и учитывающих микронутриентный состав питания спортсменов, связанный с особенностями региона, где они проживают.

Данные, полученные при исследовании населения Тюменской области, свидетельствуют об отклонениях уровней важнейших нутриентов, в том числе йода, что создает условия для развития заболеваний щитовидной железы [13, 15], а непосредственно у спортсменов «синдрома перетренированности», что ведет за собой развитие патологии со стороны сердечно сосудистой системы. Шатнюк Л. Н., Воробьева В. М., Воробьева И. С. Михеева Г. А. в своих исследованиях указывают о необходимости устранения негативного влияния дефицита микронутриентов на здоровье и функциональное состояние спортсменов [2, 16].

Таким образом, проведенный нами обзор позволяет сделать вывод о том, что кишечная микрофлора, микронутриентный состав питания являются важными эндоэкологическими факторами, влияющими на состояние здоровье. Проведение гигиенической оценки влияния эндоэкологических факторов на функциональное состояние спортсменов, в т. ч. спортсменов высокой квалификации, является перспективным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булатова Е. М., Богданова Н. М. Кишечная микрофлора – один из факторов формирования здоровья человека // Медицинский совет. 2013. № 1. С. 30-33.
2. Воробьева В. М., Шатнюк Л. Н., Воробьева И. С. Роль факторов питания при интенсивных физических нагрузках спортсменов // Вопросы питания. 2011. № 1. С. 70-77.
3. Еськов В. М., Фудин Н. А., Белых Е. В., Троицкий А. С. Дозированная физическая нагрузка – критерий тренированности спортсмена // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. № 4.

4. Захарченко М. П. Проблема гигиенической диагностики эндоэкологического статуса на основе дисбиотических явлений // Гигиена и санитария. 2004. № 6. С. 50-53.
5. Калмыкова А. И. Пробиотики: терапия и профилактика заболеваний. Укрепление здоровья. Новосибирск: СибНСХБ, 2001. 203 с.
6. Калмыкова А. И., Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А., Бгатова Н. П. Клеточные и системные механизмы действия пробиотиков. Эффективность применения жидких пробиотиков в комплексной коррекции дисбиотических нарушений. Новосибирск, 2007. 280 с.
7. Лазарева Т. С., Жвания Ф. Ф. Желудочно-кишечный тракт, микрофлора и иммунитет // Педиатрическая фармакология. 2009. Т. 6, № 1. С. 46-50.
8. Макарова Г. А. Патология системы пищеварения и имитирующие ее состояния у спортсменов / Г. А. Макарова, Л. Н. Елисеева, В. А. Кулиш, В. А. Шашель. М.: Спорт, 2019. 192 с.
9. Минх А. А. Очерки по гигиене физических упражнений и спорта. М.: Альянс, 2016. 384 с.
10. Мищенко В., Полищук Д. Проблемы и перспективы совершенствования специальной выносливости квалифицированных спортсменов // Вестник спортивной науки. 2004. № 1. С. 8-12.
11. Один В. И. Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XXI веке. Успехи геронтологии. Т. 24. СПб: Эскулап, 2011. С. 11-23.
12. Парфенов А. Н., Яшин Т. А. Использование новых пробиотических регуляторов метаболизма в спорте высших достижений // Вестник спортивной науки. 2009. № 2. С. 26-30.
13. Суплотова Л. А., Макарова О. Б., Шарухо Г. В., Ковальжина Л. С. Роль питания в профилактике и коррекции йододефицитных состояний на эндемичной территории // Вопросы питания.2018. Т. 87, № 5. С. 27-36.
14. Третьяк А. Н. Современные средства восстановления работоспособности спортсмена // Pedagogy of physical culture and sports. 2009. С. 249-253.
15. Устюжанин Ю. В., Шарухо Г. В., Солдатов А. В. Проведение контроля и профилактики йододефицитных заболеваний в южных районах Тюменской области // Вестник Санкт-Петербургской медицинской государственной академии им. И. И. Мечникова. 2001. № 2-3. С. 204-205.
16. Шатнюк Л. Н., Воробьева В. М., Михеева Г. А. Характеристика питания юных спортсменов // Вопросы питания. 2010. № 10. С. 69-75.
17. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: Де Ли Принт, 2008. 319 с.
18. Andresen V., Camilleri M. Irritable bowel syndrome: recent and novel therapeutic approaches // Drugs. 2006. № 66 (8). P. 1073-88.
19. Clarke G., Stilling R. M., Kennedy P. J., Stanton C., Cryan J. F., Dinan T. G. Minireview: Gut microbiota: the neglected endocrine organ // Mol Endocrinol. 2014. № 28 (8). P. 1221-38.
20. Devaraj S., Hemarajata P., Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes // Clin Chem. 2013. № 59 (4). P. 617-28.
21. Guarino A., Wudy A., Basile F., Ruberto E., Buccigrossi V. Composition and roles of intestinal microbiota in children // J Matern Fetal Neonatal Med. 2012. № 25. Suppl 1. P. 63-67.
22. Kassinen A., Krogius-Kurikka L., Mäkivuokko H., Rinttilä T., Paulin L., Corander J., Malinen E., Apajalahti J., Palva A. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects // Gastroenterology. 2007. 133 (1). P. 24-33.
23. Maslowski K. M., Mackay C. R. Diet, gut microbiota and immune responses // Nat Immunol. 2011. № 12. P. 5-9.
24. Sartor R. B. Microbial influences in inflammatory bowel diseases // Gastroenterology. 2008. 134 (2). P. 577-94.

Контактная информация
Саломатин Евгений Олегович, тел.: +7-932-329-34-41,
e-mail: salomon-cska@mail.ru.

Сведения об авторах

Марченко Александр Николаевич, д. м. н., доцент, зав. кафедрой гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сулкарнаева Гульнур Ахмеровна, д. м. н., профессор кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; профессор кафедры техносферной безопасности ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Саломатин Евгений Олегович, аспирант кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Булгакова Елена Викторовна, к. б. н., доцент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень; доцент кафедры техносферной безопасности ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Михайлова Регина Ринатовна, ассистент кафедры гигиены, экологии и эпидемиологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шайхетдинов Раис Гильметтинович, преподаватель кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Тюменский индустриальный университет», г. Тюмень.

Нестерова Ольга Андреевна, к. т.н., доцент кафедры информационной безопасности ФГАОУ ВО «Тюменский государственный университет», г. Тюмень.

Романов Владимир Викторович, главный врач ГБУЗ ТО «Центр профилактики и борьбы со СПИД», г. Тюмень.

Петров И. М., Спадерова Т. Н., Мальцева О. Н., Егоров Д.Б, Петров Д. И.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Тюмень

ЭТИЧЕСКИЕ ВЫЗОВЫ ВНЕДРЕНИЯ «ЦИФРОВОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ»

Несмотря на огромный потенциал, формирующаяся экосистема цифрового здравоохранения создает новые этические проблемы для тех, кто принимает решения о выборе, тестировании, внедрении и оценке технологий. По мере дальнейшего расширения цифровых исследований в области здравоохранения важно понять, кто в нем участвует, и определить, как каждая сторона может и должна взять на себя ответственность за соблюдение этических аспектов. В данном литературном обзоре рассматривается современный взгляд на этические вызовы современности, ассоциированные с развитием «цифрового здравоохранения».
Ключевые слова: *цифровое здравоохранение, этические вызовы, мобильные приложения, искусственный интеллект.*

Процесс развития медицинской науки во всех периодах исторической ретроспективы сопровождался параллельным дискурсом об этической составляющей проводимых изысканий. На фоне этого, последние десятилетия характеризовались значительными изменениями фокуса внимания исследователей этических вопросов. Новые вызовы были связаны с такими «революционными» исследованиями, как изучение генома, анализ стволовых клеток, а также с растущим участием фармацевтической индустрии в планировании и финансировании научных исследований.

По мнению ряда авторов, основными элементами этических дилемм и компромиссов являются: доминирующее положение этического принципа неприкосновенности личности; требование к наличию подписанного информированного согласия; высокая вероятность улучшения здоровья с помощью протокола исследования, который должен быть одобрен этическим комитетом; и приемлемое соотношение риска и возможной пользы от участия в исследовании [45].

Главным недостатком этого комплекса гарантий является сложность получения действительно информированного согласия, когда пациент делает выбор на основании полного спектра информации. Еще большие этические риски возникают в настоящее время, в период цифровой революции, которая трансформирует способы проведения исследований в области здравоохранения и, как следствие, меняет само здравоохранение [1, 20, 49].

Обучаемые системы принятия решений в здравоохранении, медицина управляемая данными, и большие данные (Big Data) – это термины, которые вошли в обиход с созданием и использованием комплексных баз медицинских данных, внедрение которых направлено на поиск ответов на многие медицинские вопросы, включая поиск биологических и поведенческих предикторов состояния здоровья и риска развития заболеваний. В настоящее время, наряду с классическими подходами биостатистики рутинной практикой стало использование методов машинного обучения и нейросетей для анализа данных.

Точное определение термина «цифровое здравоохранение» отсутствует до настоящего времени [3]. Большинство авторов, сходятся во мнении, что данное понятие охватывает медицинские мобильные приложения, носимые устройства, системы поддержки принятия решений, медицинские информационные системы, телемедицину и, в определенной степени, персонализированную медицину [46].

Внедрение и экспоненциальный рост технологий цифрового здравоохранения привел к появлению огромного количества как качественных, так и количественных «Big Data», которые содержат ценную информацию о коммуникации и активности, и потенциально могут принести пользу, как самим пациентам, так и медицинским работникам [30]. Эти технологии могут дать возможность пациентом принимать более обоснованные решения относительно своего здоровья и предоставлять новый спектр возможностей для оптимизации профилактики, ранней диагностики опасных для жизни заболеваний и управлением имеющимися хроническими неинфекционными заболеваниями за пределами традиционных рамок и условий оказания медицинской помощи [36]. Таким образом, весьма разнообразные по своей природе цифровые решения обладают общей отличительной особенностью, которую B. Meskó сформулировал, как «обеспечение цифровыми и объективными данными и пациента и врача, что ведет к равной ответственности при принятии решений и демократизации медицинской помощи» [33].

Наибольшую популярность, связанную с тем, что в качестве целевой группы пользователей рассматривается не только и не столько медицинское сообщество, а именно изначально широкий круг пользователей, имеют медицинские мобильные приложения [7]. В целом, термин «приложения для здоровья», или «медицинские мобильные приложения» (mobile medical apps) относится ко всем мобильным приложениям, направленным на сохранение здоровья посредством формирования навыков самоконтроля, ранней диагностики и всех других терапевтических

Petrov I. M., Spaderova T. N., Maltseva O. N., Egorov D. B., Petrov D. I.

ETHICAL CHALLENGES OF «DIGITAL HEALTH»

Despite its enormous potential, the emerging digital health ecosystem poses new ethical challenges for those who make decisions about the selection, testing, implementation and evaluation of technologies. As digital health research continues to expand, it is important to understand who is involved and to determine how each party can and should take responsibility for ethical considerations. This literature review examines the contemporary view of the ethical challenges of our time associated with the development of digital health.

Keywords: *digital health, ethical challenges, mobile medical and health apps, artificial intelligence.*

эффектов [19]. Недавнее исследование потенциала и рисков, связанных с медицинскими мобильными приложениями, проведенное Германии показало наличие на рынке более 100 000 приложений данным контентом [2].

Появившийся совсем недавно термин «цифровой след», отражающий нашу повседневную активность, в том числе в цифровом пространстве, представляет наиболее интересную сущность для исследования, так как он характеризует естественное поведение в режиме реального времени. Цифровой след (или цифровой отпечаток; англ. digital footprint) – совокупность информации о посещениях и активности пользователя во время пребывания в цифровом пространстве. Данный термин включает в себя информацию, полученную из интернета, мобильного интернета, вебпространства, телевидения, и, как правило, отражает два вида цифровых отпечатков: пассивные и активные. Анализ цифрового следа человека становится основой развития поведенческой медицины, задачей которой является разработка технологий обеспечивающих увеличение охвата и эффективности проводимых профилактических вмешательств.

В аспекте «цифрового здравоохранения» наиболее перспективными в плане клинической эффективности и потенциала коммерциализации являются не только такие технологии, как медицинские мобильные приложения и носимые устройства, но и социальные сети. По мнению Arigo D. с соавторами (2019), будущее исследований в области цифрового здравоохранения с позиций изучения и коррекции стереотипов поведения, заключается в поиске путей развития более прочных партнерских отношений между всеми участниками лечебного процесса, в том числе посредством построения коммуникационных векторов в социальных сетях [4].

Используемые в настоящее время, в том числе мобильные приложения (Pacer, Шагомер, Google Fit, Fitbit, Strava), носимые устройства мониторинга физиологических параметров (например, SenseCam, ActivPAL) и имеющийся доступ к данным инкорпорированным в социальные сети предлагают широкий спектр возможностей как для отдельных пользователей [29], так и для коллективов, занимающихся медицинскими исследованиями [4, 7]. Объем данных о состоянии здоровья и возможности отслеживания индивидуального поведения, является беспрецедентным и все чаще используется для информирования о персонализированных профилактических мероприятиях по укреплению здоровья и лечению заболеваний.

Все описанные процессы, по мнению D. Lupton, диктуют необходимость широкого общественного диалога, в том числе для определения влияния этих социотехнических систем на жизнь отдельного индивидума и на развитие общества в целом [29]. Также следует учитывать, что влияние цифрового здравоохранения на изменение поведения и связанные с ним результаты до настоящего времени не достаточно изучены. Разрыв ожиданий с реальной эффективностью цифровых продуктов может быть частично связан с параллельным и не всегда согласованным движением индустрии и научного сообщества, стремящихся разрабатывать технологически ориентированные решения [21]

Еще одной чертой современного здравоохранения является расширение использования инструментов искусственного интеллекта (ИИ). Электронные медицинские карты предоставляют данные для создания нейронных сетей и машинного обучения, алгоритмы которых могут обнаруживать аномалии и взаимосвязи более точно, чем люди, особенно данный постулат актуален для таких разделов медицины, как онкология, кардиология и различные состояния ассоциированные с формированием ретинопатии [23, 24].

В настоящее время регистрируется рост числа публикаций по цифровому здоровью, спектр обсуждаемых вопросов в которых, касается не только клинических возможностей ассоциированных с цифровизацией, но и затрагивает этические проблемы и риски сопровождающие данные изменения [18].

Впервые этические проблемы, связанные с внедрением цифровых технологий начали изучать более 20 лет назад, когда начала внедрятся технология электронных медицинских карт [26], и, поскольку новые формы распространяющихся технологий передачи информации стали источником генерации данных, в исследовательских центрах стали появляться принципы и стандарты работы с ними [12, 22, 38, 47, 48].

Принятые ранее этические принципы в исследованиях в области здравоохранения, в том числе уважение личности, праву выбора и справедливости, остаются актуальными, и по сей день, обеспечивая защиту участников исследований от потенциального вреда. Применение этих принципов на практике

означает, что у людей будет информация, в которой они нуждаются, чтобы сделать осознанный выбор; риски вреда будут оцениваться с точки зрения потенциальных выгод и управляться; и ни одна группа людей не будет участвовать в тестировании новых информационных технологий здравоохранения, минуя данные процедуры [34].

Этические вызовы современности возникают из-за сочетания новых, быстро развивающихся технологий; появления новых бенефициаров исследований (например, технологические гиганты, стартапы в области цифрового здравоохранения, ученые); экспоненциальный рост количества данных; появление новых вычислительных и аналитических методов; и, самое главное – отсутствие принципов регулирования и общих стандартов для руководства цифровой экосистемой здравоохранения.

Некоторые исследователи [18] выделяют восемь основных проблем, связанных с цифровизацией:

(1) большие данные («цифровые двойники» и фальсификации);
(2) метаморфозы отношений практикующего врача и пациента;
(3) цифровая грамотность пациентов;
(4) принятие ответственности в комплексных системах;
(5) сопутствующие изменения в палитре медицинских специальностей;
(6) рост затрат и риски чрезмерного лечения;
(7) экологический след;
(8) место клинических данных в лечении и их конфеденциальность.

Революция в области цифрового здравоохранения сулит многообещающие перспективы для улучшения профилактики и лечения целого ряда заболеваний. Однако данный процесс требует признания коллективной ответственности медицинского и научного сообщества для прогнозирования и предотвращения непреднамеренных негативных последствий вызванных непрозрачными алгоритмами, которые могут повредить здоровью отдельного индивидуума и поставить под угрозу доверие общества к данным технологиям [15, 35]. Крайне важно, чтобы минимальные существующие в настоящее время требования регулятора, используемые в области цифровых технологии здравоохранения, не были ошибочно приняты за продукт, прошедший строгие клинические испытания и продемонстрировавший терапевтическую эффективность с позиций доказательной медицины [10].

Любые наши действия в цифровой среде, любые нажатия клавиш, генерируют данные, которые используют компании для сбора данных и улучшения продукта. Эти «большие данные» используются для обучения алгоритмов, например, при создании специальной рекламы. Потребители зачастую соглашаются с условиями, нажимая вариант – «Я принимаю», при этом условия информированного согласия не обязательно являются легкими для понимания. Почему это важно? Достаточно наглядный пример, в своей работе опубликованной в 2019 году приводит I Barnett [6]. По его мнению, одно дело, когда алгоритм напоминает о желтом пиджаке, который мы присматривали, или о летних каникулах, которые мы упомянули другу на днях, совсем другое дело, когда Вы напишете в Facebook что-то, что ИИ интерпретирует как реальный угрозу для общества и направляет полицию к вам домой [6]. В данном случае нет гарантий правильного вывода ИИ, при этом Facebook утверждает, что, хотя его алгоритм не совершенен и допускает ошибки, он не считает свои действия «исследовательскими».

Помимо угроз частной жизни, мы должны поставить под сомнение процесс получения информированного согласия, существует ли объективный расчет риска вреда по отношению к потенциальным выгодам, и есть ли те люди, которые включены в фазу тестирования продукта, с наибольшей вероятностью. В случае с социальными сетями и валидностью оценки угроз со стороны ИИ вопросы пока носят риторический характер.

Все это способствовало переосмыслению подходов к цифровым технологиям со стороны FDA, в 2018 году был разработан план действий по инновациям в сфере цифрового здравоохранения, а также разработана пилотная программа предварительной сертификации программного обеспечения для цифрового здравоохранения («Pre-Cert»).

Следующий достаточно противоречивый, с позиций биоэтики кейс, это эволюция отношения организаций медицинского страхования и их пользователей. Имеются ввиду недавние изменения в аспекте коммерциализации некоторые приложений для здоровья [5]. Многие из этих приложений позволяют клиентам более эффективно работать со своими данными путем оцифровки некоторых бумажных процессов. Другие более тесно связаны с областью цифрового здравоохранения, поскольку они включают в себя некоторые функции, которые напрямую ассоциируются с укреплением здоровья [28], так как они направлены на непосредственное вовлечение пользователей в процесс мониторинга своего здоровья [31]. В частности, чтобы придерживаться более здорового образа жизни, эти приложения позволяют пользователям обмениваться своими данными о поведенческом стереотипе (уровень физической активности, особенности дельты частоты сердечных сокращений и т. д.) со своим страховщиком. Следующим шагом страховщик предлагает денежные вознаграждения или другие бонусы в качестве стимула как для обмена данными, тик и для коррекции поведения, в плане поощрения здорового образа жизни [27]. Несмотря на то, что приложения для обмена данными нацелены на пропаганду здоровье сбережения и на предоставление финансовых бонусов людям, ведущим активный образ жизни, тот факт, что они основаны на мониторинге индивидуального поведения и обмене личной информацией, связанной со здоровьем, также поднимает некоторые юридические и этические проблемы. Одно

из этих приложений было недавно подвергнуто критике со стороны Федерального комиссара по защите данных и информации (FDPIC, Швейцария), который рекомендовал пересмотреть некоторые из его функций [13]. В частности, FDPIC не одобрил тот факт, что экономическое вознаграждение давалось абонентам по базовому медицинскому страхованию.

Однако сама идея использования приложений для обмена данными со страховыми компаниями в обмен на материальное вознаграждение не подвергалась сомнению. По мнению большинства исследователей, указанные приложения являются репрезентативным и актуальным технологическим инструментом в области цифрового здравоохранения, а феномен передачи данных о здоровье и образе жизни в обмен на денежные вознаграждения не являются эксклюзивным для Швейцарии и начинает внедряться во многих странах [32].

В 2016 году Generali, третья по величине страховая группа в ЕС [14], объявила о запуске программы «Жизнеспособность» [39], которая основана на постоянном мониторинге связанного со здоровьем поведения застрахованных лиц с помощью агрегатора фитнес-трекеров. Программа «Жизнеспособность» направлена на содействие более активному образу жизни среди застрахованных лиц и предлагает несколько денежных вознаграждений в обмен на обмен данными. Финансовые выгоды включают, например, скидку 40% на покупку фитнес-устройства и определенное количество бонусных баллов за каждую загрузку данных [16]. «Vitality Health» в Великобритании также продвигает аналогичную программу, предлагающую индивидуальные планы страхования со специальными скидками, если человек участвует в передаче личных данных о здоровье через фитнес-трекер [40], та же модель предлагается компанией «Дискавери» в Южной Африке, где совместное использование предполагает передачу данных о приверженности пользователей назначаемому лечению [11].

По мере того, как общество стареет и увеличивается воздействие хронических неинфекционных заболеваний возрастает необходимость повышения эффективности профилактических программ при одновременном снижении суммарных затрат на здравоохранение. В этом смысле использование больших данных и внедрение цифрового здравоохранения представляют собой мощные ингредиенты, помогающие снизить затраты и лучше распределить ограниченные ресурсы [43].

Становится ясно, что приложения для обмена данными являются важным способом стимулирования ведения более здорового образа жизни, экономии денег и снижения потерь от хронических неинфекционных заболеваний, которые в том числе, ассоциированы некоторым специфическим поведением. Тем не менее, использование этих приложений также поднимает ряд проблемных этических вопросов, особенно в отношении вопросов прозрачности и баланса между ответственностью и солидарностью в здравоохранении. Мобильные приложения для обмена данными должны по-прежнему подвергаться критической оценке, прежде всего с позиций потенциальной дискриминации и подверженности риску нарушения неприкосновенности частной жизни. Более того, в дополнение к некоторому распространенному скептицизму относительно использования денежных стимулов для улучшения поведения [42], в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, демонстрирующие положительное влияние мобильных приложений, как с точки зрения клинической эффективности, так и с точки зрения снижения потребления ресурсов здравоохранения [25, 50].

Новые разработки в области медицинских исследований, в том числе цифровая и персонифицированная медицина, дают надежду на оптимизированные методы лечения, однако этот процесс должен сопровождаться критическим взглядом на все еще недостаточно изученные последствия использования новых источников данных и протоколов исследований. Поэтому максимально возможная прозрачность и точность при формулировании этических противоречий являются главным приоритетом [41].

Указанные аспекты ставят новые вызовы перед национальными и локальными этическими комитетами, общая задача которых состоит в обеспечении научного качества и обоснованности медицинских исследований, соблюдая баланс потенциальной пользы и потенциального риска, обеспечивая самоопределение пациентов. Таким образом, должно быть гарантировано ответственное обращение с личными правами и исследовательскими ресурсами, и должен быть обеспечен этически оправданный и устойчивый прогресс в медицине [17]. Эта и без того сложная задача усложняется тем фактом, что медицинские исследования постоянно сталкиваются с новыми проблемами.

При оценке проектов в области медицины, основанной на данных, в этических комитетах возникает вопрос о том, как можно оценить их соотношение риска и выгоды и их научную и социальную ценность. Какие знания нужны для этого? Как комитеты по медицинской этике могут справиться с этой проблемой? Научные подходы в области обсервационных исследований и рассмотрения согласованных этических аспектов (согласие, обоснованность, справедливость, баланс между риском и выгодой и прозрачность) помогают ответить на поставленные вопросы [9].

Для преодоления неоднозначности этической оценки современных протоколов исследований, в некоторых европейских странах создаются национальные и наднациональные проектные группы, с целью выработки методологии и стандартов обучения для членов локальных этических комитетов. Важность этических аспектов цифровизации медицинской помощи подтверждается включением раздела «Исследования медицинских приборов и программного обеспечения

в клинической практике» в перечень основных направлений проектной группы комитет по биометрии Германии, итогом первых заседаний которого стал выпуск специального номера о комитетах по медицинской этике [17].

По мере того, как для рынка здравоохранения разрабатываются новые цифровые инструменты и технологии с поддержкой искусственного интеллекта, приходит момент, когда их необходимо будет проверять на людях. Как и в любом исследовании с участием людей, процесс рассмотрения на соответствие этическим нормам имеет решающее значение. На фоне этого регулирующие органы могут не иметь опыта или знаний, необходимых для проведения оценки вероятности или величины потенциального вреда [44]. Исследователи оперирующие «Big Date», технологи создающие инструменты и обучающие алгоритмам, возможно, не получают этического образования в рамках своего формального обучения, что может привести к недостаточной осведомленности о проблемах конфиденциальности, оценке рисков, целесообразности использования и влиянии на общество. Они также могут быть не знакомы с нормативными требованиями медицинской этики по защите участников исследования [37]. Аналогичным образом, первичные данные, используемые для обучения нейросетей, зачастую не являются подходящими для исследований на людях, что делает проспективный обзор безопасности потенциально недоступным.

Несмотря на огромный потенциал, экосистема цифрового здравоохранения создает новые этические проблемы для тех, кто принимает решения о выборе, тестировании, внедрении и оценке технологий для использования в здравоохранении. По мере дальнейшего расширения цифровых исследований в области здравоохранения важно понять, кто в нем участвует, и определить, как каждая сторона может и должна взять на себя ответственность за соблюдение этических аспектов [36].

Заключение. Цифровые технологии, в том числе мобильные медицинские приложения и программное обеспечение с элементами ИИ стали настоящей революцией в здравоохранении. Цифровые медицинские инструменты обладают огромным потенциалом для улучшения диагностики и лечения целого ряда заболеваний, а также внедрения персонализированной медицины, при этом медицина, основанная на данных, не создает новую парадигму, в корне меняющую установленные механизмы научной и этической оценки медицинских исследований.

Задачей научной общественности и медицинских университетов является подготовка кадров будущего для работы с цифровыми технологиями здравоохранения. Будущие специалисты должны активно продвигать методы и практики пропаганды здорового поведения, обеспечивающие сбалансированность, с одной стороны этических принципов, с другой стороны клинической эффективности, ожиданий индустриальных партнеров и валидности. Помимо развития компетенций «цифрового здоровья» у врачей, на наш взгляд, необходимо активное содействие гражданам в освоении цифровой грамотности по вопросам здоровья сбережения в рамках Федерального проекта «Кадры для цифровой экономики», и именно мандат информированного согласия, в широком понимании этого термина, должен является фокусом юридических и этических вопросов.

Подготовка врачей-исследователей с наличием компетенций в области медицинской биоэтики должна рассматривается в качестве наиболее эффективной гарантии защиты участников исследований, при этом и сфера медицинских испытаний и сфера регуляции здравоохранения на основе данных требуют разработки и постоянной адаптации эффективных стратегии анализа и управления биоэтическими вызовами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agarwal R., Gao G., DesRoches C., Jha A. K. Research commentary – the digital transformation of healthcare: current status and the road ahead // Inform Syst Res. 2010. Vol. 21 (4). P. 796-809.
2. Albrecht U. V., Höhn M., von Jan U. Gesundheits-Apps und Markt. In: Albrecht UV, editor. Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA). Medizinische Hochschule Hannover. 2016. P. 62-82.
3. Angerer A., Schmidt R., Moll C. et al. Digital Health – Die Zukunft des Schweizer Gesundheitswesens. Winterthurer (Switzerland): Institut für Gesundheitsökonomie, ZHAW School of Management and Law. November 2017. [Available from 12.12.2019: https://digitalcollection.zhaw. – h/bitstream/11475/1458/1/Digital%20Health%20Report_DC_2017_11_08.pdf].
4. Arigo D., Jake-Schoffman D.E., Wolin K. et al. The history and future of digital health in the field of behavioral medicine // J Behav Med. 2019. Vol. 42 (1). P. 67-83.
5. Aumann I, Frank M, Pramann O. Gesundheits-Apps in der Gesetzlichen und Privaten Krankenversicherung. In: Albrecht UV, editor. Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISMHA). Medizinische Hochschule Hannover, 2016. P. 244-280.
6. Barnett I., Torous J. Ethics, transparency, and public health at the intersection of innovation and Facebook's suicide prevention efforts // Ann Intern Med. 2019. Vol. 170 (8). P. 565.
7. Boulos M. N., Brewer A. C., Karimkhani C. et al. Mobile medical and health apps: state of the art, concerns, regulatory control and certification // Online J Public Health Inform. 2014. Vol. 5 (3). P. 229.
8. Boyd D. Crawford K. Critical questions for big data // Inform Commun Soc. 2012. Vol. 15 (5). P. 662-679.
9. Caliebe A., Scherag A., Strech D., Mansmann U. Scientific and ethical evaluation of projects in data-driven medicine // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019. Vol. 62 (6). P. 765-772.
10. Coravos A., Goldsack J. C., Karlin D. R. et al. Digital medicine: a primer on measurement // Digit Biomarkers. 2019. Vol. 3 (2). P. 31-71.
11. Discovery Vitality: making South Africa healthier. South Africa: Discovery Health [Available from 12.12.2019: https://www.afhealth.co.za/_layouts/AFOSTSITE/afdocumentutil.aspx?filename = /Scheme%20Other/2019%20vitality_discoverer_2018.pdf].

12. Dittrich D., Kenneally E. The Menlo report: ethical principles guiding information and communication technology research. Washington, DC: US Department of Homeland Security. 2012.
13. Empfehlung zum Bonusprogramm. «Helsana+». Bern: Eidgenössische Datenschutz- und Öffentlichkeitsbeauftragte (EDÖB) [Available from 12.12.2019: https://www.edoeb.admin.ch/dam/edoeb/de/dokumente/2018/-Empfehlung%20Helsana.pdf.download.pdf/Empfehlung%20Helsana.pdf. German].
14. European Insurance in Figures. Brussels: Insurance Europe aisbl. [Available from 12.12.2019: https://www.insuranceeurope.eu/european-insurance-figures-2016-data].
15. Ferryman K., Pitcan M. Fairness in precision medicine. New York: Data & Society. 2018.
16. Fitness-Tracker und –Apps. Munich: Generali Deutschland AG [Available from 12.12.2019: https://generalivitality.de/vmp/aktiv_leben/fitness-tracker].
17. Projektgruppe. Biometrie in der Ethikkommission (GMDS, 2019). [Available from 12.12.2019: https://gmds.de/aktivitaeten/medizinische-biometrie/arbeitsgruppenseiten/projektgruppen/biometrie-in-der-ethikkommission/].
18. Gross D, Gross K, Wilhelmy S. Digitalization in dentistry: ethical challenges and implications // Quintessence Int. 2019. Vol. 50 (10). P. 830-838.
19. Herberz C., Steidl R., Werner P., Hagen J. Der lange Weg von der Idee bis zur Erstattung – ein Reisebericht [From idea to standard care – a field report] // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018. Vol. 61 (3). P. 298-303.
20. Herrmann M., Boehme P., Mondritzki T. et al. Digital transformation and disruption of the health care sector: internet-based observational study // J Med Internet Res. 2018. Vol. 20 (3). P. 104.
21. Hingle M., Patrick H., Sacher P. M., Sweet C. C. The Intersection of Behavioral Science and Digital Health: The Case for Academic-Industry Partnerships // Health Educ Behav. 2019. Vol. 46 (1). P. 5-9.
22. Jackman M., Kanerva L. Evolving the IRB: building robust review for industry research // Washington Lee Law Rev Online. 2016. Vol. 72 (3). P. 3-8.
23. Jiang F., Jiang Y., Zhi H. et al. Artificial intelligence in healthcare: past, present and future // Stroke Vasc Neurol. 2017. Vol. 2 (4). P. 230-243.
24. Joyce M., Leclerc O., Westhues K., Xue H. Digital therapeutics: preparing for takeoff. New York: McKinsey & Company. 2018.
25. Karhula T., Vuorinen A. L., Rääpysjärvi K et al. Telemonitoring and Mobile Phone-Based Health Coaching Among Finnish Diabetic and Heart Disease Patients: Randomized Controlled Trial // J Med Internet Res. 2015. Vol. 17 (6). P. 153.
26. Kluge E. H. Health information, the fair information principles and ethics // Methods Inf Med. 1994. Vol. 33 (04). P. 336-345.
27. Lucht M., Boeker M., Donath J. et al. Gesundheits- Und Versorgungs-Apps. Hintergründe zu deren Entwicklung und Einsatz. Freiburg (Germany): Universitätsklinikum Freiburg und sanawork Gesundheitskommunikation; 2015. [Available from 12.12.2019: https://www.uniklinik-freiburg.de/fileadmin/mediapool/09_zentren/studienzentrum/pdf/Studien/150331_TK-Gesamtbericht_Gesundheits-und_Versorgungs-Apps.pdf. German].
28. Lupton D. M-health and health promotion: The digital cyborg and surveillance society // Soc Theory Health. 2012. Vol. 10 (3). P. 229-44.
29. Lupton D. Self-tracking, health and medicine // Health Sociol Rev. 2017. Vol. 26 (1). P. 1-5.
30. Lupton D. The commodification of patient opinion: the digital patient experience economy in the age of big data // Sociol Health Illn. 2014. Vol. 36 (6). P. 856-869.
31. Lupton D. The digitally engaged patient: Self-monitoring and self-care in the digital health era // Soc Theory Health. 2013. Vol. 11 (3). P. 256-70.
32. Martani A., Shaw D., Elger B. S. Stay fit or get bit – ethical issues in sharing health data with insurers' apps // Swiss Med Wkly. 2019. Vol. 149. P. 20089.
33. Meskó B., Drobni Z., Bényei É. Et al. Digital health is a cultural transformation of traditional healthcare // mHealth. 2017. Vol. 3. P. 38.
34. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. Washington, DC: Department of Health, Education, and Welfare, US Department of Health and Human Services. 1979. P. 23192-23197.
35. Nebeker C., Harlow J., Giacinto-Espinoza R. et al. Ethical and regulatory challenges of research using pervasive sensing and other emerging technologies: IRB perspectives // Am J Bioeth Empir Bioeth AJOB Empir Bioeth. 2017. Vol. 8 (4). P. 266-276.
36. Nebeker C., Torous J., Bartlett R. Ellis B. Building the case for actionable ethics in digital health research supported by artificial intelligence // BMC Med. 2019. Vol. 17. P. 137.
37. Pagoto S, Nebeker C. How scientists can take the lead in establishing ethical practices for social media research // J Am Med Informatics Assoc. 2019. Vol. 26 (4) / P. 311-313.
38. Pimple K. D. Emerging pervasive information and communication tTechnologies (PICT): ethical challenges, opportunities and safeguards. Dordrecht: Springer Netherlands. 2013.
39. Pressemappe Generali Vitality. Munich: Generali Deutschland AG [Available from 12.12.2019: https://www.generali.de/ueber-generali/presse-medien/mediathek/pressemappe-vitality/].
40. Private health insurance that rewards you for being healthy. London: Vitality [Available from 12.12.2019: https://www.vitality.co.uk/health-insurance/].
41. Rauch G., Röhmel J., Gerß J. et al. Current challenges in the assessment of ethical proposals-aspects of digitalization and personalization in the healthcare system // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2019. Vol. 62 (6). P. 758-764.
42. Schmidt H., Voigt K., Wikler D. Carrots, sticks, and health care reform – problems with wellness incentives // N Engl J Med. 2010. Vol. 362 (2). P. 3.
43. Steinhubl S. R., Muse E. D., Topol E. J. The emerging field of mobile health // Sci Transl Med. 2015. Vol. 7 (283). P.283.
44. The Partnership on AI. [Available from 12.12.2019: https://www.partnershiponai.org/].
45. Tzamaloukas A. H., Konstantinov K. N., Agaba E. I. et al. Twenty-first Century ethics of medical research involving human subjects: achievements and challenges // Int Urol Nephrol. 2008. Vol. 40 (1). P. 153-63.
46. U.S. Food and Drug Administration. Silver Spring: U. S. Food and Drug Administration; c1995-2017. U. S. Department of Health and Human [Available from 12.12.2019: https://www.fda.gov/-medicaldevices/digitalhealth/#mobileapp].
47. Van Velthoven M. H., Smith J., Wells G., Brindley D. Digital health app development standards: a systematic review protocol // BMJ Open. 2018. Vol. 8 (8). P. 022969.
48. Vitak J., Proferes N., Shilton K., Ashktorab Z. Ethics regulation in social computing research: examining the role of institutional review boards // J Empir Res Hum Res Ethics. 2017. Vol. 12 (5). P. 372-382.

49. Wallin A. Transforming Healthcare through Entrepreneurial Innovations // International Journal of E-Services and Mobile Applications. 2017. Vol. 9 (1). P. 1-17.
50. Zhao J., Freeman B., Li M. Can Mobile Phone Apps Influence People's Health Behavior Change? // An Evidence Review. J Med Internet Res. 2016. Vol. 18 (11). P. 287.

Контактная информация

Петров Иван Михайлович, тел.: +7 (3452) 20-21-91, e-mail: petrov@tyumsmu.ru.

Сведения об авторах

Петров Иван Михайлович, д. м. н., доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Спадерова Надежда Николаевна, к. м. н., заведующий отделением амбулаторной судебно-психиатрической экспертизы ГБУЗ ТО «Областная клиническая психиатрическая больница», г. Тюмень.

Мальцева Ольга Николаевна, к. м. н., доцент кафедры медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Егоров Дмитрий Борисович, старший преподаватель кафедры медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Петров Даниил Иванович, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Пономарева М. Н.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АНЕМИЯХ

В статье представлены наиболее частые офтальмологические проявления при анемиях: кровоизлияния в структуры глаза, которые носят спонтанный характер. Кровоизлияния наблюдаются в толщу век, в конъюнктиву, склеру, сетчатку глаза, при этом страдают все структуры глаза (передний и задние отрезки). Сделан акцент на повышение знаний в диагностике и лечении анемий и наиболее часто встречающихся офтальмологических проявлений при них, так как своевременная диагностика анемий и адекватная терапия приводят к регрессии кровоизлияний в структурах глаза. Кроме того, при ведении больного с офтальмологическими проявлениями при анемии необходим междисциплинарный подход.
Ключевые слова: *анемии, кровоизлияния в структуры глаза, междисциплинарный подход.*

Увеличивается продолжительности жизни населения Российской Федерации, отмечается рост сердечно-сосудистых [5, 8], эндокринных [9, 10], онкологических [17] и гематологических заболеваний [14, 16, 18, 19, 21]. В связи с чем, каждому врачу необходимы знания основных клинических проявлений анемии [23], так как офтальмологические проявления нередко могут быть дебютом – офтальмологической «маской» [16], что подтверждается клиническими наблюдениями при железодефицитной [2, 3, 4, 13], витамин B_{12}-дефицитной анемиях [1, 13, 20]. Появление офтальмологических изменений на фоне анемии свидетельствует о прогрессировании заболевания [11, 12, 16]. Необходим высокопрофессиональный междисциплинарный подход при лечении «анемических» больных с офтальмологическими проявлениями, который позволит избежать тяжелого офтальмологического осложнения (потери зрения), улучшить прогноз и качество жизни пациентов [15, 16, 24].

Течение анемии может осложняться различными поражениями структур глаза, среди которых преобладает кровоизлияние, реже встречается окклюзия венозных сосудов сетчатки и другие офтальмологические изменения [16, 18, 19]. Частота поражения глаза коррелирует с тяжестью течения, нозологией анемии, наличием тромбоцитопении. При приобретенной АА частота кровоизлияний в сетчатку составляет от 37% до 58% [28]. Для всех анемий бледность слизистых оболочек является характерным симптомом офтальмологических проявлений [16, 18, 19]. При тяжелом течении анемии могут появиться кровоизлияния под конъюнктиву и в толщу век и в сетчатку глаза, в основе которых лежит гипоксия тканей [6, 15, 16]. При офтальмологическом обследовании глазное дно выглядит бледным, отмечается деколорация диска зрительного нерва (ДЗН), артериальные сосуды имеют тенденцию к расширению, формируются микроаневризмы, выявляются паравазальные кровоизлияния в виде полос или мазков либо кровоизлияния округлой формы при расположении в наружных слоях сетчатки [16, 27, 28]. Могут также наблюдаться преретинальные кровоизлияния и кровоизлияния в стекловидное тело [22, 25, 27, 28]. Возможна локализация кровоизлияния вокруг зрительного нерва и желтого пятна [16, 27, 28]. В сетчатке вследствие гипоксии образуются разной величины экссудаты беловато-сероватого цвета. Иногда экссудаты сливаются и приобретают фигуру «звезды» [28]. Наиболее тяжелые проявления анемии сопровождаются развитием экссудативной отслойки сетчатки и застойным ДЗН, оптическим невритом [27], ослаблением зрачковых рефлексов, прогрессированием возрастных изменений в хрусталике [16].

При железодефицитной анемии (ЖДА) отмечаются общие глазные проявления анемии: бледность слизистых оболочек, кровоизлияния под конъюнктиву, в толщу век, при тяжелом течении анемии – в сетчатку. Кроме того, может быть увеличение толщины сетчатки, так называемое пахихориоидальное состояние [36]. Офтальмологической особенностью проявлений ЖДА является симптом «голубых склер». Офтальмологический симптом «голубых склер» возникает в результате нарушения гидроксилирования пролина и лизина, снижения синтеза коллагена, что приводит к утончению склеры. Клиническая манифестация ЖДА возможна с глазной патологией [26, 32]. Kacer B. со своими коллегами демонстрируют наблюдение окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) у 2 пациенток, офтальмологические проявления явились дебютом ЖДА [27]. В одном случае 37 лет пациентка обследована в связи со снижением зрения на OS наступившим в течение 4-х дней. При офтальмоскопии и ангиографии сосудов сетчатки установлена ОЦВС, при гематологическом обследовании выявлено снижение Hb – 94 г/л и Ht – 30,5%. В связи с прогрессированием ухудшения остроты зрения (ОЗ) до 0,4 OS на 8-й день заболевания начата тромболитическая терапия (непрерывное внутривенное введение гепарина) и заместительная терапия сульфатом Fe. На 14-й день ОЗ восстановилась до 1,0 OS и оставалась стабильной в последующее время наблюдения [27]. В другом случае у пациентки 50 лет с анамнезом снижения зрения в течение 7 дней и метаморфопсией при обследовании выявлены: ОЗ 0,1 OS, венозная ишемическая нейрооптикопатия (ВИН) и ЖДА (Hb – 73 г/л, Ht – 25%). Лечение гепарином и системным применением глюкокортикоидов не привели к улучшению ОЗ

Ponomareva M. N.

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS IN ANEMIA

The article presents the most frequent ophthalmic manifestations: hemorrhages in the structures of the eye, which are spontaneous. Hemorrhages are observed in the thickness of the eyelids, in the conjunctiva, the sclera, the retina and all the ocular structures (anterior and posterior segments). Emphasize the increase knowledge in the diagnosis and treatment of anemia and its most common ophthalmic manifestations in them, since the timely diagnosis of anemia and adequate therapy lead to the regression of hemorrhages in the structures of the eye. In addition, in the treatment of a patient with ophthalmic manifestations with anemia, an interdisciplinary approach is necessary.

Keywords: *anemia, hemorrhage in the structure of the eye, interdisciplinary approach.*

[27]. Таким образом, поражение зрительного нерва на фоне ЖДА может проявляться ВИН и приводить к стойкому снижению зрения несмотря на интенсивное системное лечение. Для профилактики тяжелых офтальмологических осложнений при ЖДА необходимо раннее назначение заместительной терапии ферропрепаратами [15, 16, 33].

При мегалобластных (витамин B_{12}- и фолиево-дефицитных) анемиях к основным анемическим офтальмологическим проявлениям относят кровоизлияние в структуры глаза, которое может быть дебютом анемии [16]. Vaggu S. K. и Bhogadi P. сообщают о 17 летней пациентке со снижением ОЗ на OU (наилучшая коррекция ОЗ OD – 0,1, OS – 0,2) [35]. Офтальмологическое обследование выявило двустороннюю бледность конъюнктивы век и двустороннее субретинальное макулярное кровоизлияние. При гематологическом обследовании констатировано наличие мегалобластной (витамин B_{12}-дефицитной) анемии с содержанием Hb – 49 г/л. Общий осмотр показал бледность кожных покровов, при системном обследовании патологии по внутренним органам не выявлено.

При витамин B_{12}-дефицитной анемии у пациентов находят отек век, гиперпигментацию в периорбитальных областях (которая обусловлена избытком меланина), гипертрофию слезных желез, паралич наружных мышц глазного яблока, нейропатию зрительного нерва [13, 16]. При офтальмоскопии выявляются: бледность глазного дна, сосудов (отсутствие разницы в окраске артерий и вен), резкая деколорация ДЗН (напоминает картину начинающейся атрофии зрительного нерва). В отдельных случаях наблюдается пастозность ткани ДЗН с последующим развитием застойного ДЗН. Вокруг диска и в области желтого пятна обычно видны многочисленные кровоизлияния, иногда настолько малоконтрастные, что затрудняет диагностику. В тяжелых случаях обратного развития процесса на глазном дне не происходит. Церебральные проявления при дефиците витамина B_{12} могут сопровождаться развитием ретробульбарного неврита. Оптическая нейропатия при дефиците витамина B_{12} характеризуется ухудшением зрения, атрофией зрительного нерва, офтальмоплегией, центроцекальными скотомами. При дефиците витамина B_{12} могут наблюдаться неврологические и психические расстройства (слуховые и зрительные галлюцинации, маниакально-депрессивный синдром, параноидный и шизофренический статус). У женщин во время родов может развиваться ретробульбарная гематома [16].

Мегалобластная-фолиеводефицитная анемия, так же может осложняться кровоизлиянием в структуры глаза. Belfort R. N. и его коллеги приводят наблюдение пациента 14 лет с токсоплазмозным ретинохориоидитом (развивается у 19% инфицированных), получавшего лечение сульфасалазином (4 г/сут) в сочетании с пириметамином (25 мг/сут) [22]. Через 3 мес. после лечения пациент стал отмечать снижение зрения на OS, затем появилось повышение температуры и боль в горле. При обследовании в анализе крови выявлены: анемия (Hb – 42 г/л), лейкопения (2×10^9), выраженная нейтропения. При исследовании пунктата костного мозга отмечались: нормоцеллюлярный тип, гиперплазия эритроидной линии с мегалобластными и диспластическими элементами; гранулоцитарная линия с гипоцелюлярностью и дисгранулопоэзом с асинхронизмом созревания; отсутствие изменения мегалоцитарной линии, низкосортный плазмоцитоз 6,2% от общего числа клеток. Офтальмологическое обследование выявило снижение зрения на оба глаза до 0,7 OD; 0,02 OS. Зрачковая реакция, подвижность глаз, внутриглазное давление (12 мм рт. ст.) и передний сегмент были в норме. При осмотре глазного дна OD выявлены суб- и интраретинальные кровоизлияния с белым центром, а так же ретинохориоидальным рубцом, расположенным ниже ДЗН. Этот рубец сетчатки был обусловлен токсоплазменной инфекцией возникшей 3 месяца назад. Исследование глазного дна OS показало наличие макулярного кровоизлияния. Чтобы кровь в OS могла осесть и очистить зрительную ось применялся YAG-лазер. Через два дня ОЗ снизилась до 0,02 в OD, без аномалий переднего сегмента, острота зрения в OS улучшилась до 0,4. При осмотре глазного дна выявлены двусторонние макулярные кровоизлияния и некоторые мелкие преретинальные кровоизлияния в средней периферии OD. В динамике после лечения анализ крови пациента выявил гематологическое улучшение (Hb – 108 г/л; $3,6\times10^9$ лейкоцитов; $2,68\times10^9$ тромбоцитов). Лечение было продолжено. Через 4 дня наблюдения ОЗ составила 1,0 OU. Оба лекарственных препарата, применяемых для лечения токсоплазмоза,

препятствуют превращению фолата в его активную форму тетрагидрофолат, необходимую для синтеза ДНК. Через тридцать дней после прекращения приема препаратов (сульфасалазина и пириметамина) состояние пациента улучшилось, что подтверждает выдвинутую авторами гипотезу о медикаментозной медуллярной медикаментозной токсичности в этиологии мегалобластной анемии. Использование фолиевой кислоты в лечении окулярного токсоплазмоза может предотвратить осложнения от применения ингибиторов дигидрофолатредуктазы [22].

Изменения структур глаза наблюдаются при приобретенной и наследственной формах апластической анемии (АА) [7, 31]. Дебют приобретенной АА может проявляться офтальмологическим геморрагическим синдромом в виде кровоизлияний: в конъюнктиву, в сетчатку и в ткани зрительного нерва с последующим развитием нейропатии зрительного нерва [16]. При АА с глубокой тромбоцитопенией наблюдается развитие геморрагической нейропатии (сужение полей зрения, снижение или потеря зрения). Может наблюдаться ишемия сетчатки при внезапно развившейся АА. Halil Dogan и его коллеги приводят клиническое наблюдение патологии глаз у пациентки 21 года [25], которую в течение нескольких месяцев до нарушения зрения беспокоили носовые кровотечения, слабость, за 1 неделю до появления снижения зрения было менструальное кровотечение. При офтальмологическом обследовании лучшая коррекция остроты зрения составила 0,9 и 0,05 в OD и OS соответственно. Движение глазных яблок были свободны и безболезненны во всех направлениях. ВГД было в пределах нормы на OU. Обследование переднего сегмента патологии не выявило, на глазном дне отмечались двустороннее центрированное множественное кровоизлияние в сетчатку совпадающее с морфологией пятна Рота. В клиническом анализе крови выявили панцитопению: эритроциты – $1{,}9\times10^{12}$/л, лейкоциты – $1{,}29\times10^{9}$/л, гемоглобин – 53,8 г/л, тромбоциты – $17{,}6\times10^{9}$. Содержание железа, ферритина, железосвязывающая способность сыворотки крови была в пределах нормы. В анализе мочи признаки гематурии (эритроциты – 41 в п/зр.). По результатам биопсии костного мозга у пациентки впервые диагностирована АА. Проведена заместительная трансфузионная терапия компонентами крови (донорскими эритроцитами и тромбоцитами) [25]. Прогноз ретинальных геморрагий при АА благоприятный, процесс разрешается после проведения заместительной терапии компонентами крови [15, 16, 25, 29, 31]. Рекомендуется при остро наступившем снижении зрения исключить кровоизлияние в сетчатку вследствие АА [25]. При АА возможна двусторонняя потеря зрения [29]. Ranganath A. и его коллеги приводят наблюдение пациента с потерей зрения на оба глаза вследствие больших премакулярных субгиалоидных кровоизлияний, возникших через 2-3 месяца после остро развившегося гепатита и аплазии кроветворения [30]. К причинным факторам в развитии кровотечения относят анемическое гипоксическое повреждение стенки сосуда вместе с увеличением сердечного выброса и низким количеством тромбоцитов [30]. Премакулярные кровоизлияния при АА являются доброкачественными и обычно рассасываются на фоне заместительной терапии, присутствие крови может вызвать токсические изменения желтого пятна, прежде чем процесс разрешится. Задняя гиалоидотомия позволила быстро разрешить премакулярное субгиалоидное кровоизлияние, тем самым восстанавливая зрение и предотвращая необходимость в витреоретинальной хирургии. Для предотвращения кровоизлияний в структуры глаза пациентам рекомендуется воздерживаться от физических нагрузок, растираний глаз и энергичных упражнений [30]. По данным Mansour A. M. и его коллег частота кровоизлияний в сетчатку в корейской популяции с АА (141 пациент) составила 37% [28]. Авторы приводят наблюдение 3-х пациентов с приобретенной АА, осложнившейся кровоизлияниями в структуры OU, которые возможность дебюта приобретенной АА с двусторонней утратой зрения вследствие пре- и интраретинальных кровоизлияний с заинтересованностью макулярной области, с положительной динамикой после адекватной терапии.

Изменения структур глаза выявляются при наиболее частых четырех наследственных синдромах, протекающих с АА: анемии Фанкони (FA), врожденном дискератозе (DC), анемии Даймонда-Блэкфан (DBA) и синдроме Швахмана-Алмаз (SDS). Все 4 синдрома имеют различные физические отклонения. Для установления типа и распространенности офтальмологических проявлений Tsilou E. T., со своими коллегами с 2001 по 2007 год обследовали 75 пациентов с НАА и 121 их родственников первой степени родства [34]. В группу обследованных пациентов входили 22 пациента с FA, 28 – с DC, 19 – с DBA и 6 – с SDS. По результатам полного офтальмологического обследования цифровой фотосъемкой выявлено: у 95% пациентов с FA был как минимум 1 аномальный параметр, а у 25% пациентов – как минимум 4 аномальных параметра. 82% пациента имели уменьшение глазных щелей, 69% пациентов имели простую микрофтальмию, 55% пациентов имели микрокорнеа, 28% пациентов имели птоз, и 6% пациентов имели эпикантус. У пациентов с DC аномалии системы слезоотводящих путей (29%) были наиболее распространенными, за ними следовали аномалии сетчатки (пигментные изменения, неоваскуляризация сетчатки, отслойка сетчатки, экссудативная ретинопатия – 21%), рубцовый энтропион с трихазом и блефарит (7%), редкие ресницы и врожденная катаракта (по 3,5%) [34]. У пациентов с DBA или SDS не было выявлено значительных глазных нарушений. Кроме перечисленных аномалий структур глаза при наследственных формах АА наблюдается оливково-бурый оттенок кожи век при DC, гипертелоризм (широко расставленные глаза), птоз, микрофтальм при DBA, косоглазие, нистагм – при FA [16, 34].

Среди приобретенных гемолитических анемий (ГА) поражение глаз находят при аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) с полными холодовыми агглютининами (холодовая гемагглютининовая болезнь) и пароксизмальной ночной гемоглобинурии (ПНГ), при которых массивный гемолиз сопровождается образованием тромбов, в том числе – в сосудистой системе глаза и его придаточного аппарата [6, 16]. Ускорение разрушения эритроцитов при всех приобретенных формах ГА может быть вызвано неконтролируемым продуцированием антител (АТ) против собственных эритроцитов, приобретенным дефектом мембраны эритроцитов, механическим или токсическим повреждением эритроцитов и др. При ПНГ развивается тромбоз вен или артерий сетчатки с возможным снижением или потерей зрения [11, 16]. Офтальмологические проявления развиваются при некоторых наследственных ГА (акантоцитоз, гемоглобинопатии) [12]. Усиление процессов разрушения эритроцитов при наследственных ГА обусловлено следующими причинами: нарушением структуры мембран, дефицитом ферментов эритроцитов, нарушением синтеза Hb или его структуры [6, 12]. Среди различных наследственных гемоглобинопатий офтальмологические проявления наблюдаются при серповидноклеточной анемии [12]. Частым осложнением серповидноклеточной анемии является нарушение зрения, связанное с изменением сосудов сетчатки. Патологические изменения сосудов локализуются преимущественно в экваториальной и периферической зоне сетчатки. Выделяют пять стадий изменений сетчатки при серповидноклеточной анемии: периферическая артериальная обструкция; возникновение артериовенозных анастомозов (листовидные разрастания сосудов); неоваскуляризация и фиброзная пролиферация; кровоизлияния в стекловидное тело; отслойка сетчатки [12, 16].

Заключение. На основании изложенного клинического материала, можно выделить основные клинические офтальмологические проявления при анемиях.

1. При анемиях страдают все структуры глаза (передний и задние отрезки).
2. Наиболее частым офтальмологическим проявлением являются кровоизлияния в структуры глаза, которые носят спонтанный или контактный характер. Кровоизлияния наблюдаются в толщу век, в конъюнктиву, склеру, сетчатку глаза. Возможны более обширные кровоизлияния: преретинальные, субренинальные, перихориоидальные, супрахориоидальные с отслойкой сетчатки.
3. Факторами риска развития кровоизлияния в структуры глаза являются: значительное снижение форменных элементов крови – тромбоцитов, сочетание тромбоцитов и эритроцитов, а так же Hb, Ht.
4. Кровоизлияния в структуры глаза могут быть дебютом анемии.
5. Наиболее грозные осложнения: отслойка сетчатки, атрофия глазного яблока, рецидивирующий гемофтальм, снижение или потеря зрения.
6. Своевременная диагностика анемий и адекватная терапия приводят к регрессии кровоизлияний в структурах глаза. При ведении больного с офтальмологическими проявлениями при анемии необходим междисциплинарный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреичев Н. А. Дифференциальная диагностика анемий, не связанных с обменом железа: лекция // Российский медицинский журнал. 2016. № 5. С. 259-266.
2. Андреичев Н. А., Андреичева Е. Н. Дифференциальная диагностика анемий, связанных с обменом железа: лекция // Российский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 213-221.
3. Вялов С. С. Железодефицитные состояния: клиника, диагностика и возможности лечения // Клиническая фармакология и терапия. 2015. № 4. С. 74-80.
4. Зубрихина Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И. Дифференциально-диагностические возможности в оценке железодефицитного состояния при анемиях // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. Т. 61. № 3. С. 144-150.
5. Калинина В. Л., Бреднева А. И., Криночкина И. Р. Клинические случаи атипичных форм инфаркта миокарда // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2 (90). С. 95-98.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунной гемолитической анемии (АИГА) у взрослых / под ред. В. Г. Савченко. Текст: электронный. Москва. 2018. 23 с.
7. Клинические рекомендации по лечению апластической анемии (комбинированная иммуносупрессивная терапия) / под ред. В. Г. Савченко. Текст: электронный. Москва, 2018. 18 с.
8. Кляшев С. М., Столбова С. А. Эффективность комбинированного препарата гизаар у больных артериальной гипертонией с сопутствующими цереброваскулярными нарушениями // Медицинская наука и образование Урала. 2008. Т. 9, № 4 (54). С. 11-14.
9. Коротких С. А., Князева Е. С., Богачев А. Е. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2017. № 1. С. 45-48.
10. Коротких С. А., Бобыкин Е. В., Жиборкин Г. В. Результаты лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации ингибиторами неоангиогенеза // Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. научных материалов. М.: Издательство «Офтальмология», 2015. С. 57.
11. Кулагин А. Д., Лисуков И. А., Птушкин В. В., Шилова Е. Р., и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии // Клиническая фармакология и терапия. 2015. № 1. С. 18-26.
12. Мицура Е. Ф., Волкова Л. И. Наследственные гемолитические анемии у детей: принципы диагностики и лечения (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2013. № 2. С. 25-29.
13. Пономарева М. Н., Руднева, Л. Ф. Особенности изменения глаз при анемиях: обзор литературы // Медицинская наука и образование Урала. 2019. № 3. С. 181-184.
14. Руднева, Л. Ф. Избранные разделы внутренних болезней. Гематология, кардиология, ревматология. Тюмень, 1988. 180 с.
15. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицин С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 1 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс», 2019. С. 14-53.
16. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицин С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 2 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс», 2019. С. 243-246.

17. Стуклов Н. И., Козинец Г. И., Леваков С. А., Огурцов П. П. Анемии при гинекологических и онкологических заболеваниях: монография. Москва: МИА, 2013. 240 с.
18. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменения органа зрения при соматических заболеваниях // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 8. С. 132-136.
19. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов // Справочник поликлинического врача. 2012. № 9. С. 50-57.
20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анемии, обусловленной дефицитом B_{12} / под ред. А. Г. Румянцева А. А. Масчана. Москва, 2015. 43 с.
21. Al-Sharif E., AlEnezi S. H., Sharif H. A., Osman E. A. Ocular bleeding in an undiagnosed hemophiliac neonate causing irreversible loss of vision: A case report with review of the literature. Text: electronic // European Journal of Ophthalmology. 2019.
22. Belfort R. N., Fernandes B. F., Romano A., Nose R. et. al. Bilateral macular hemorrhage as a complication of drug-induced anemia: a case report // Journal of Medical Case Reports. 2009. Vol. 3. P. 16.
23. Bikbov M. M., Kazakbaeva G. M., Zainullin R. M., et al. Prevalence and associated factors of anemia in a Russian population: the Ural eye and medical study // BMC Public Health. 2019. Vol. 19 (1). P. 762.
24. Borowitz M. J., Craig F. E., Digiuseppe J. A., Illingworth A. J. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry // Cytometry B Clin Cytom. 2010. Vol. 78 (4). P. 211-230.
25. Dogan H., Dogan R. B., Sonbahar O. Retinal Bleeding Associated with Aplastic Anemia: Case Report // EC Emergency Medicine and Critical Care. 2018. Vol. 2 (4). P. 132-135.
26. Finberg K. E. Iron-refractory iron deficiency anemia // Semin. Hematol. 2009. Vol. 46 (4). P. 378-386.
27. Kacer B., Hattenbach L. O., Hörle S., Scharrer I. et al. Central retinal vein occlusion and nonarteritic ischemic optic neuropathy in 2 patients with mild iron deficiency anemia // Ophthalmologica. 2001. Vol. 215 (2). P. 128-131.
28. Mansour A. M., Lee J. W., Yahng S. A., Kim K. S. Ocular manifestations of idiopathic aplastic anemia: retrospective study and literature review // Clin Ophthalmol. 2014. Vol. 8. P. 777-787.
29. Marsh J. C., Ball S. E., Cavenagh J., Darbyshire P., et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia // Br J Haematol. 2009. Vol. 147. P. 43-70.
30. Ranganath A., Mariatos G., Thakur S. Bilateral macular haemorrhages secondary to hepatitis-associated aplastic anaemia, treated with Nd: YAG laser posterior hyaloidotomy // Text: electronic. 2011.
31 Scheinberg P. Aplastic anemia: therapeutic updates in immunosuppression and transplantation // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012. Vol. 1. P. 292-300.
32. Toblli J. E., Brignoli R. Iron (III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia: review and meta-analysis // Arzneimittelforschung. 2007. Vol. 57 (6A). P. 431-438.
33. Toblli J. E., Brignoli R. Polymaltose complex iron hydroxide (III) with iron deficiency anemia. Review and meta-analysis // Anemia Journal of the working group on anemia. 2008. Vol. 1. P. 95-104.
34. Tsilou E. T., Giri N., Weinstein S., Mueller C., et al. Ocular and orbital manifestations of the inherited bone marrow failure syndromes: Fanconi anemia and dyskeratosis congenital // Ophthalmology. 2010. Vol. 117 (3). P. 615-622.
35. Vaggu S. K., Bhogadi P. Bilateral macular hemorrhage due to megaloblastic anemia: A rare case Report // Indian J Ophthalmol. 2016. Vol. 64 (2). P. 157-159.
36. Yumusak E., Ciftci A., Yalcin S., Sayan C. D., et al. Changes in the choroidal thickness in reproductive-aged women with iron-deficiency anemia // BMC Ophthalmol. 2015. Vol. 15. P. 186.

Контактная информация

Пономарева Мария Николаевна, тел.: +7-909-189-89-73, e-mail: mariyponomareva@yandex.ru.

Сведения об авторе

Пономарева Мария Николаевна, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Пономарева М. Н.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ НЕКОТОРЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В статье представлены основные клинические офтальмологические проявления при геморрагических заболеваниях. Наиболее часто поражения глаз встречаются в виде кровоизлияний во все структуры глазного яблока и его придаточного аппарата. Факторами риска развития кровоизлияния в структуры глаза являются: значительное снижение форменных элементов крови – тромбоцитов (идиопатическая тромбоцитопения), снижение активности факторов свертывания крови F VIII или F IX (гемофилия), повышение проницаемости сосудов вследствие иммунного воспаления в сосудах глаза. Кровоизлияния в структуры глаза могут быть дебютом геморрагического заболевания, появляясь в пожилом возрасте, служат неблагоприятным фактором витального прогноза. Отсутствие адекватной заместительной терапии при гемофилии может привести к развитию септических осложнений. Ведение больного с офтальмологическими проявлениями при геморрагических заболеваниях требует междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: *геморрагические заболевания, офтальмологические проявления, факторы риска.*

В современной отечественной научной литературе широко освещаются офтальмологические изменения при соматической патологии и методы их коррекции [6, 7, 18, 19]. Основным клиническим признаком некоторых геморрагических заболеваний: идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), гемофилий, геморрагического васкулита – пурпуры Шенлейна-Геноха (ПШГ) является повышенная кровоточивость, которая определяет глазную симптоматику [1, 2, 13, 14]. Кровоизлияния находят в конъюнктиве, склере, во внутренних слоях сетчатки, вблизи ДЗН [15, 23, 26, 34]. Иногда кровоизлияния становятся более обширными, приобретая пре- и субретинальный характер [24, 27, 15]. Вследствие гипоксии в тканях глаза образуются разной величины экссудаты беловато-сероватого цвета, которые могут сочетаться с поражением сосудистой оболочки (иритом, циклитом, хориоидитом) [12, 16]. Кроме того, могут присоединиться другие соматические симптомы [10, 33].

При ИТП кровоизлияния обнаруживают параорбитальные кровоизлияния и в сетчатке, а также субретинальные кровоизлияния (между сосудистой оболочкой и склерой). Субретинальные геморрагии имеют синевато-аспидный цвет, неправильно округлую форму и величину до 4-5 размеров ДЗН. Иногда наблюдается застойный ДЗН, обусловленный повышением давления вследствие внутричерепных кровоизлияний [23]. Поражения глаз при гемофилии обусловлено кровоизлияниями контактными или спонтанными в структуры глаза [17]. Первые проявления геморрагического синдрома при гемофилии возникают в конце первого года жизни, когда прекращается грудное вскармливание [3, 4, 5, 8]. При гемофилии А и В наблюдаются ретробульбарные гематомы после травмы глаза с последующей возможной потерей зрения. Ретробульбарная гематома вследствие незначительной травмы глаза может привести к атрофии глазного яблока. Значительное снижение в крови пациента концентрации F VIII или F IX свертывания крови может привести к кровоизлиянию в сетчатку, диск зрительного нерва и потере зрения. S. Belviranli с коллегами приводят клинический случай развития гифемы у пациента с тяжелой гемофилией А [21]. Teng-Yi Wang с коллегами наблюдали пациента 13 лет с гемофилией А, у которого в течение 1 дня внезапно появилась «черная тень» в OS [34]. Острота зрения с коррекцией составила 1,0 в OU. В OS обнаружены перипапиллярные ретинальные и субретинальные кровоизлияния. При коагулогическом лабораторном исследовании выявлена крайне низкая активность F VIII свертывания крови (1,9%). Проведена заместительная терапия концентратом F VIII в течение 8 недель. Через 3 месяца наблюдалось рассасывание кровоизлияний в OS, уменьшение «черной тени», острота зрения составляла 1,0. Данный клинический случай спонтанного кровоизлияния в ДЗН указывает на необходимость своевременного контроля активности факторов свертывания и лечения для профилактики кровотечений в различные органы и ткани, в том числе в структуры глаза [34]. Своевременная заместительная терапия позволит предупредить потерю зрения и улучшить качество жизни пациента [3, 4, 5, 11].

Недиагностированная гемофилия у новорожденного может привести к спонтанному или контактному кровоизлиянию в структуры глаза и потере зрения [20]. Новорожденному с врожденной аномалией Петерса 2 типа (двусторонее помутнение роговицы) с перфорацией роговицы OD была проведена сквозная кератопластика этого глаза в сочетании с факоэмульсификацией и передней витрэктомией. Ранний послеоперационный период осложнился супрахориоидальным кровоизлиянием и отслойкой сетчатки OD [20]. Через 3 месяца у младенца обнаружено высокое внутриглазное давление в OS, установлен диагноз глаукомы и рекомендовано оперативное лечение. Учитывая отягощенный анамнез (перенесенное супрахориои-

Ponomareva M. N.

EYE DAMAGE IN SOME HEMORRHAGIC DISEASES

The article resents the main clinical ophthalmic manifestations in hemorrhagic diseases. The most frequent ocular lesions occur in the form of hemorrhages in all structures of the eyeball and its adnexial apparatus. Risk factors for the development of hemorrhage in the eye structures are: a significant decrease in blood cells – platelets (idiopathic thrombocytopenia), a decrease in the activity of coagulation factors F VIII or F IX (hemophilia), increased vascular permeability due to immune inflammation in the vessels of the eye. Hemorrhages in the eye structures can be the debut of a hemorrhagic disease, which appears in old age and serve as an unfavorable factor in the prognosis of life. The lack of adequate replacement therapy for hemophilia can lead to the development of septic complications. The management of a patient with ophthalmic manifestations in hemorrhagic diseases requires an interdisciplinary approach.

Keywords: *hemorrhagic diseases, ophthalmic manifestations, risk factors.*

дальное кровоизлияние в OD после первой операции) проведено гематологическое (в том числе коагулогическое) обследование для установления причины геморрагического осложнения. В результате обследования выявлено нарушение коагуляционного звена гемостаза в виде снижения активности F VIII, т. е. наличие гемофилии А у младенца. Подозрение на гемофилию и необходимость её диагностики возникает при отягощенном генетическом анамнезе (кровотечения в роду у лиц мужского пола), проведение которого обязательно у младенцев с аномалиями развития и любом длительном кровотечении спонтанном или контактном независимо от его локализации. Лабораторный диагноз гемофилии включает скрининг-тест: время кровотечения, АЧТВ, количество тромбоцитов, протромбиновое время (на I этапе), активность F VIII, F IX, выявление ингибиторов и генетический анализ (на II этапе). При гемофилии время свертывания крови удлинено (более 4 мин.) или нормальное, активность F VIII или F IX снижена (< 50%), отсутствует неспецифический ингибитор (иногда может присутствовать) при генетическом анализе определяется мутация X – хромосомы (при гемофилии А – в регионе Xq28; при гемофилии В – в регионе Xq27). Ранняя диагностика гемофилии позволит своевременно начать заместительную терапию концентратом F VIII или F IX и предупредить кровоизлияние в жизненно важные органы и структуры глаза [31]. Rishi P., и Rishi E. в 2018 г. представили необычный случай неоваскуляризации хориоидеи (с выраженным геморрагическим синдромом – кровоизлиянием в сетчатку и стекловидное тело) у молодой женщины с дефицитом F VIII. Потребовался длительный курс лечения (23 месяца), благодаря которому благоприятный исход лечения с восстановлением исходной остроты зрения [30].

Maguluri S. с коллегами в 2005 году описали клиническое течение тупой травмы OD с последующим отсроченным спонтанным супрахориоидальным кровоизлиянием у 52-летнего с ранее не диагностированной гемофилией. У больного после травмы развились рецидивирующие гифемы, отсроченное хориоидальное кровоизлияние с отслойкой сетчатки, все это в конечном итоге привело к необходимости энуклеации. При гематологическом обследовании установлен диагноз легкой степени дефицита F VIII. Несмотря на гемофилию, пациент не испытывал никаких клинически значимых заболеваний до травмы глаза. Офтальмологи должны знать, что нарушения кровоточивости, такие как гемофилия, предрасполагают пациентов к спонтанному внутриглазному кровоизлиянию [27]. Hon C. с коллегами в 2005 г. сообщили о редком случае приобретенной гемофилии (идиопатическом приобретенном снижении активности F VIII) у 80-летнего китайца страдающего терминальной декомпенсированной глаукомой с болевым синдромом, которое клинически проявилось макулярным кровоизлиянием. Вскоре после появления макулярного кровоизлияния пациент скончался от нарушения мозгового кровообращения [24]. По данным современной отечественной литературы сообщается о гнойно-септических риногенных орбитальных осложнениях при нерегулярном и неадекватном использовании заместительной терапии F IX препаратом иммунин у ребенка [9].

При ПШГ поражение глаз проявляется массивными кровоизлияниями под кожу век, в конъюнктиву; сетчатку, радужку, мягкие ткани глазницы; развитием гипертонической ретинопатией на фоне поражения почек; увеитом с геморрагическим компонентом [12, 25, 35]. Özlü S. G. с коллегами в 2016 г. сообщили о дебюте офтальмологических проявлений у 11-летнего мальчика. Двусторонний передний увеит предшествовал почечным изменениям ПШГ [29]. В научной литературе описаны клинические случаи сочетания кератита и двустороннего переднего гранулематозного увеита с эписклеритом и без него [28, 32]. Burak E. с коллегами в 2010 г. обращают внимание ревматологов, офтальмологов, дерматологов, что в случаях кожной сыпи и рецидивирующего переднего увеита при дифференциальной диагностике следует учитывать ПШГ [22].

Для топической диагностики клинического синдрома кровоизлияния (в диск зрительного нерва, стекловидное тело, пре-, интра- и субретинально) необходимо проводить стандартные методы исследования (определять остроту зрения, биомикроскопию переднего отрезка и глазного дна), а так же выполнять

углубленные методы исследования – ретиноскопию (фундус изображение), флуоресцентную ангиографию, ультразвуковое исследование B-scan и оптическую когерентную томографию [12, 15, 26].

Заключение. На основании изложенного клинического материала, можно выделить основные офтальмологические проявления при геморрагических заболеваниях.

1. При геморрагических заболеваниях страдают все структуры глаза (передний и задние отрезки).
2. Наиболее частым офтальмологическим проявлением являются кровоизлияния в структуры глаза, которые носят спонтанный или контактный характер. Кровоизлияния наблюдаются в толщу век, в конъюнктиву, склеру, сетчатку глаза. Возможны более обширные кровоизлияния: пре-, инра-, супрахориоидальные с отслойкой сетчатки. При ИТП развиваются параорбитальные кровоизлияния, при гемофилии: контактная обширная ретробульбарная гематома (с возможной атрофией глазного яблока), кровоизлияние в ДЗН (с потерей зрения).
3. Факторами риска развития кровоизлияния в структуры глаза являются: значительное снижение форменных элементов крови – тромбоцитов (ИТП), снижение активности факторов свертывания крови F VIII или F IX (гемофилия), повышение проницаемости сосудов вследствие иммунного воспаления в сосудах глаза (ПШГ).
4. Кровоизлияния в структуры глаза могут быть дебютом геморрагического заболевания, появляясь в пожилом возрасте, служат неблагоприятным фактором витального прогноза.
5. Внезапно (остро) наступившее снижение (или потеря) зрения у младенца, подростка или взрослого пациента – показание для исключения гемофилии, ИТП и других геморрагических заболеваний.
6. Основные осложнения: отслойка сетчатки, атрофия глазного яблока, рецидивирующий гемофтальм, снижение или потеря зрения.
7. При отсутствии адекватной заместительной терапии при гемофилии возможно развитие риногенных орбитальных септических осложнений.
8. Своевременная диагностика геморрагического заболевания и адекватная терапия приводят к регрессии кровоизлияний в структурах глаза. При ведении больного с офтальмологическими проявлениями при геморрагических заболеваниях необходим междисциплинарный подход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н. Т., Склянная Е. В., Эль-Хатиб М. А. Приобретенная гемофилия А: обзор литературы и собственное наблюдение // Тромбоз, гемостаз и реология. 2018. № 4 (76). С. 4-9.
2. Гематология: руководство для врачей / под ред. Н. Н. Мамаева, С. И. Рябова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2008. 548 с.: ил.
3. Змачинский В. А., Цвирко Д. Г., Смирнова Л. А., Кабаева Е. Н. Вторичная профилактика кровотечений у взрослых пациентов с гемофилией // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. 2018. Т. 4, № 1. С. 108-115.
4. Зозуля Н. И., Румянцев А. Г. Индивидуализированный подход к профилактической терапии пациентов с тяжелой гемофилией А // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018. Т. 5, № 3. С. 89-94.
5. Кокорева М. А., Игнатьев С. В., Шерстнев Ф. С., Градобоева Т. Г., и др. Иммунные нарушения и их коррекция у больных гемофилией // Тромбоз, гемостаз и реология. 2017.№ 1 (69). С. 41-44.
6. Коротких С. А., Князева Е. С., Богачев А. Е. Эффективность ангиопротекторов при диабетической ретинопатии // РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2017. № 1. С. 45-48.
7. Коротких С. А., Бобыкин Е. В., Жиборкин Г. В. Результаты лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации ингибиторами неоангиогенеза. Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. научных материалов. М.: Издательство «Офтальмология», 2015. С. 57.
8. Кудлай Д. А. Разработка и применение отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VII, VIII, IX у детей с гемофилией А и В // Педиатрия. 2019. Т. 98, № 1.С. 9-17.
9. Кузнецова Н. Е., Кузнецова Т. Б., Курбанов М. А., Чистова Л. С. Клинический случай наблюдения пациента с риногенными орбитальными септическими осложнениями на фоне неадекватной базисной терапии гемофилии В. Актуальные вопросы диагностики и лечения наиболее распространенных заболеваний внутренних органов // мат-лы X Терапевтического форума (Тюмень, 30 октября 2018). Тюмень: Айвекс, 2018. С. 47-48.
10. Левченко О. К. Лечение боли у пациентов с гемофилией // Терапевтический архив. 2014. № 1. С. 103-106.
11. Махмудова А. Д., Набиева М. И., Жураева Н. Т. Значение уровня фактора VIII у больных гемофилией при заместительной терапии препаратами факторов свертывания крови нового поколения // Биология и интегративная медицина. 2017. № 9. С. 4-11.
12. Пономарева М. Н., Руднева Л. Ф., Коновалова Н. А., Сахарова С. В., и др. Мультидисциплинарная тактика ведения больных иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями с офтальмологическими проявлениями: учебное пособие. Тюмень: РИЦ «Айвекс», 2017. 101 с.
13. Руднева, Л. Ф. Избранные разделы внутренних болезней. Гематология, кардиология, ревматология. Тюмень, 1988. 180 с.
14. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицина С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 1 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс», 2019. 320 с.
15. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Василькова Т. Н., Платицина С. В. и др. Гематология. Избранные вопросы гематологии: монография. В 2-х т. Т. 2 / Под редакцией академика РАН Медведевой И. В. Тюмень: «Айвекс», 2019. 304 с.
16. Руднева Л. Ф., Медведева И. В., Пономарева М. Н., Пономарева Е. Ю. Ревматология. Ревматические заболевания с офтальмологическими проявлениями у взрослых: монография. Тюмень: «Айвекс», 2017. 464 с.
17. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Вдовин В. В., Свирин П. В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией Б и болезнью Виллебранта у детей. Москва, 2015. 76 с.
18. Трухан Д.И., Лебедев О. И. Изменения органа зрения при соматических заболеваниях // Терапевтический архив. 2015. Т. 87, № 8. С. 132-136.
19. Трухан Д. И., Лебедев О. И. Изменение органа зрения при заболеваниях внутренних органов // Справочник поликлинического врача. 2012. № 9. С. 50-57.

20. Al-Sharif E., AlEnezi S. H., Sharif H. A., Osman E. A. Ocular bleeding in an undiagnosed hemophiliac neonate causing irreversible loss of vision: A case report with review of the literature. Text: electronic // European Journal of Ophthalmology. 2019.
21. Belviranli S., Ozkagnici A., Tokgoz H., Bitirgen G., Caliskan U. Traumatic hyphema in a patient with severe hemophilia A: Clinical features and management // European Journal of Ophthalmology. 2019. Text: electronic https://doi.org/10.1177/1120672119856515.
22. Burak E., Kamali S., Cingu K., Kilicaslan I., et al. Recurrent anterior uveitis in Henoch Schönlein vasculitis // Rheumatol Int. 2010. Vol. 30. P. 1377-1379.
23. Cakir B., Liegl R., Hellgren G. et all. Thrombocytopenia is associated with severe retinopathy of prematurity. Text: electronic. 2018. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30282834.
24. Hon C., Liu H., Chan J.. Acquired factor VIII inhibitor presenting as macular haemorrhage // Haemophilia. 2005. Vol. 11. P. 164-6.
25. Kaur S., Maheshwari A., Aneja S., Seth A. et al. Henoch–Schönlein purpura with uveitis: an unusual case and review of literature // Rheumatology International. 2012. Vol. 32. P. 4057-4059.
26. Kokame G. T., Yamamoto I., Kishi S., Tamura A., et. all. Intrapapillary hemorrhage with adjacent peripapillary subretinal hemorrhage // Ophthalmology. 2004. Vol. 111. P. 926-956. CrossRefPubMedGoogle Scholar.
27. Maguluri S., Bueno C. L., Fuller I. B., Eagle R. C., Spell D. W. Delayed suprachoroidal hemorrhage and factor VIII deficiency // Am J Ophthalmol. 2005. Vol. 139. P. 195-7.
28. Muqit M., Gallagher M., Gavin M.et al. Henoch-Schonlein purpura with keratitis and granulomatous anterior uveitis // Br. J. Ophthalmol. 2005. Vol. 89 (9). P. 1221-1222.
29. Özlü S. G., Yazilita Ş. F., Aydoğ O., Bülbül M., Yildiz C., et al. Uveitis and Late Onset Nephritis Associated With Henoch Schonlein Purpura: A Case Report // J Nephrol Renal Ther 2. 2016. Vol. 007. P. 1-3.
30. Rishi P., Rishi E. Treatment of choroidal neovascularization in a case of factor VIII deficiency: Ten-year follow-up // GMS Ophthalmology Cases. 2018. Vol. 8. P. 1-3.
31. Rubenstein R. A., Albert D. M., Scheie H. G. Ocular complications of hemophilia // Arch Ophthalmol. 1966. Vol. 76. P. 231-233.
32. Steinman T. I., Silva P. Acute interstitial nephritis and iritis. Renal-ocular syndrome // Am J Med. 1984. Vol. 77. P. 189-91.
33. Todd T. Perry D. J. A review of long-term prophylaxis in the rare inherited coagulation factor deficiencies // Haemophilia. 2010. Vol. 16. P. 569-583.
34. Wang T. Y., Horng C. T., Cheng S. N. et al. Optic disc hemorrhages in a patient with hemophilia A // Int J Hematol. 2008. Vol. 87 (5). P. 550-552.
35. Yamabe H., Ozawa K., Fukushi K., Kubota H. et al. IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis with anterior uveitis // Nephron.1988. Vol. 50 (4). P. 368-70.

Контактная информация
Пономарева Мария Николаевна, тел.: +7-909-189-89-73, e-mail: mariyponomareva@yandex.ru.

Сведения об авторе
Пономарева Мария Николаевна, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии ИНПР ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГАУЗ ТО НПМЦ, г. Тюмень
ГБУЗ ТО ОКБ № 1, г. Тюмень

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОКС: ВОПРОСЫ ЭСКАЛАЦИИ И ДЕЭСКАЛАЦИИ

В обзоре рассматриваются проблемы эскалации и деэскалации двойной антитромбоцитарной терапии у больных с ОКС. Различия в фармакологии ингибиторов рецепторов $P2Y_{12}$ в отношении их механизма связывания, полураспада и скорости начала и продолжительности действия являются важными факторами, которые влияют на взаимодействие с лекарственными средствами при переходе от одного препарата к другому. В настоящее время переход от клопидогрела к тикагрелору является единственным исследованным между ингибиторами $P2Y_{12}$, который оценивался с акцентом на клинические конечные точки, хотя исследование PLATO специально не планировалось для оценки безопасности и эффективности перехода от клопидогрела к тикагрелору. В статье также приводятся данные регистров и нерандомизированных исследований, направленных на оценку клинических конечных точек.
Ключевые слова: *эскалация, деэскалация, двойная антитромбоцитарная терапия, острый коронарный синдром.*

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) ацетилсалициловой кислотой и ингибитором $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов является терапией выбора для профилактики атеротромботических событий как для пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС), так и для всех тех, кому выполняют чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). По сравнению с монотерапией ацетилсалициловой кислотой применение двух антиагрегантов с различным механизмом действия у больных с ОКС позволяет уменьшить вероятность неблагоприятных исходов заболевания. Такое усиление антитромботического эффекта приводит к росту частоты кровотечений, однако в большинстве случаев польза превосходит риск. Именно поэтому современные клинические рекомендации по лечению ОКС указывают на проведении ДАТТ в течение ближайшего года после ОКС и подчеркивают нежелательность ее преждевременного прекращения [24-25].

Представители современных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов тромбоцитов различаются по механизмам действия, особенностям влияния на функцию тромбоцитов, биологическим, клиническим и побочным эффектам. Клопидогрел является единственным ингибитором $P2Y_{12}$, показанным для лечения пациентов со стабильной ИБС [2, 23]. При ОКС текущие клинические руководства рекомендуют приоритетное использование прасугрела и тикагрелора, учитывая их клинические преимущества [14, 24-26, 46]. Наличие различных оральных ингибиторов $P2Y_{12}$ рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), а также недавнее введение в клиническую практику внутривенного ингибитора $P2Y_{12}$ кангрелора диктует необходимость рассмотреть вопрос о возможности переключения («switching») терапии между дезагрегантами в различных клинических ситуациях.

Эскалация – переход от клопидогрела к прасугрелу или тикагрелору).

Необходимость переключения терапии от клопидогрела к прасугрелу или тикагрелору в случае предшествующего назначения клопидогрела или его назначении на догоспитальном этапе чаще всего возникает у пациентов с ОКС, прежде всего у тех, которым проводится инвазивное лечение (ЧКВ).

Клиническая эффективность и безопасность тикагрелора по сравнению с клопидогрелом у больных с ОКС изучались в исследовании PLATO [46].

В исследование были включены 18 624 пациента, госпитализированных в первые 24 часа после появления симптомов ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, из которых 9291 были рандомизированы к приёму клопидогрела, а 9333 – к приёму тикагрелора. Клопидогрел назначался в нагрузочной дозе 300 мг (только тем, кто его не получал последние 5 дней), а затем – 75 мг 1 раз в день (в случае проведения ЧКВ перед его началом эти пациенты получали еще 300 мг клопидогрела). Пациентам, рандомизированным к приему тикагрелора, он назначался в нагрузочной дозе 180 мг, а затем 90 мг 2 раза в сутки. Все больные принимали ацетилсалициловую кислоту в дозе 75-100 мг/сутки.

На протяжении всего периода наблюдения в группе больных, получавших тикагрелор, по сравнению с пациентами, получавшими клопидогрел, отмечалось нарастающее снижение частоты комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт). Неблагоприятные клинические исходы, составившие комбинированный критерий оценки эффективности лечения, за время наблюдения были зарегистрированы у 9,8% больных, получавших тикагрелор, и у 11,7% больных, получавших клопидогрел (ОР 0,84, 95% ДИ 0,77-0,92, $p < 0,001$). В группе

Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Y.

ESCALATION AND DE-ESCALATION OF DOUBLE ANTIPLATELET THERAPY IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

The review deals with the problems of escalation and de-escalation of double antiplatelet therapy in patients with ACS. Differences in the pharmacology of $P2Y_{12}$ receptor inhibitors with respect to their binding mechanism, half-life, and onset and duration of action are important factors that influence drug interactions during the switching from one drug to another. Currently, the transition from clopidogrel to ticagrelor is the only one investigated between $P2Y_{12}$ inhibitors that has been evaluated with a focus on clinical endpoints, although PLATO study was not specifically planned to assess the safety and efficacy of the switching from clopidogrel to ticagrelor. The article also provides data from registers and non-randomized trials aimed at the evaluation of clinical endpoints.
Keywords: *escalation, de-escalation, double antiplatelet therapy, acute coronary syndrome.*

тикагрелора по сравнению с группой клопидогрела были достоверно меньше общая смертность (4,5 и 5,4% соответственно, ОР 0,78, 95% ДИ 0,69-0,89, p < 0,001), сердечно-сосудистая смертность (4,0 и 5,1% соответственно, ОР 0,79, 95% ДИ 0,69-0,91, p = 0,001) и частота инфаркта миокарда (5,8 и 6,9% соответственно, ОР 0,84, 95% ДИ 0,75-0,95, p = 0,005). Частота развития инсульта у пациентов сравниваемых групп не различалась. Положительный клинический эффект тикагрелора был статистически значимым как в подгруппе больных, у которых предполагалось выполнение ЧКВ, так и в подгруппе больных с консервативной стратегией лечения.

Что касается вопросов безопасности тикагрелора по результатам исследования PLATO, следует отметить, что частота развития крупных кровотечений между группами сравнения достоверно не различалась: 11,6% у принимавших тикагрелор и 11,2% у принимавших клопидогрел (p = 0,45). В группе тикагрелора было достоверно больше крупных кровотечений, развитие которых не было связано с выполнением коронарного шунтирования: 4,5% против 3,8% (p = 0,03). Однако частота угрожающих жизни и фатальных кровотечений в группах тикагрелора и клопидогрела достоверно не различалась (5,8% в обеих группах), не отмечалось достоверных различий при отдельном подсчете частоты развития фатальных кровотечений (0,3% в обеих группах).

Таким образом, результаты исследования PLATO показали, что тикагрелор превосходит клопидогрел по способности предотвращать неблагоприятные сердечно-сосудистые исходы в течение первого года после развития ОКС вне зависимости от стратегии лечения больных (инвазивной или консервативной).

Согласно обновленной версии 2017 года европейских рекомендаций по двойной антитромбоцитарной терапии при ишемической болезни сердца, переход от клопидогрела к тикагрелору является единственным исследованным между ингибиторами $P2Y_{12}$, который оценивался с акцентом на клинические конечные точки, даже если исследование специально не предназначалось для оценки безопасности и эффективности перехода от клопидогрела к тикагрелору [23]. Аналогичным образом, все другие возможности смены терапии, в том числе переходы между прасугрелом и тикагрелором или тикагрелором/прасугрелом к клопидогрелу, не были исследованы с точки зрения долгосрочных исходов. Поэтому подобная практика не была рекомендована из-за отсутствия данных о безопасности/эффективности [23].

В ряде регистров и нерандомизированных исследований [3, 5, 9, 10-11, 16, 19-21, 32, 42, 49] оценивали эскалацию терапии (переключение от клопидогреля к прасугрелю или тикагрелору), распространенность которой варьировала от 5% до 50%, в зависимости от клинических факторов и периода наблюдения (в стационаре или после выписки). Основными причинами переключения лечения («switching») были преимущественно клинические факторы, такие как ИМпST, госпитальный повторный инфаркт миокарда, ангиографические характеристики высокого риска, более молодой возраст, ожирение. В большинстве случаев эскалация происходила в лаборатории катетеризации вовремя или сразу после ЧКВ. Но выводы по результатам регистров следует оценивать с осторожностью, поскольку эти исследования не были специально спланированы для оценки клинических исходов.

Ряд исследований были проведены для оценки реактивности тромбоцитов, связанной с переключением лечения с клопидогреля на прасугрел или тикагрелор. В исследовании SWAP [7] у пациентов, получавших поддерживающую терапию клопидогрелом после ОКС эскалация от клопидогрела к прасугрелу была ассоциирована с достоверным снижением реактивности тромбоцитов в течение 2 часов после приема 60 мг нагрузочной дозы прасугрела, и снижением реактивности тромбоцитов к 1 неделе в группе пациентов, получающих поддерживающую дозу прасугрела 10 мг.

По данным исследования RESPOND [27], применение тикагрелора эффективно подавляло агрегацию тромбоцитов у пациентов с резистентностью к клопидогрелю. У пациентов без резистентности к клопидогрелю тикагрелор так же оказывл более выраженный антиагрегантный эффект. В исследовании принимали участие 144 пациента со стабильной ИБС, из них у 41 пациента отмечалась резистентность к клопидогрелю. Исследование проводилось в два этапа. Сначала все пациенты были рандомизированы на две группы:

в первой принимали клопидогрел (600 мг нагрузочная доза, 75 мг/день поддерживающая доза), во второй – тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, 90 мг дважды в день – поддерживающая доза) в течение 14 дней. Через 14 дней всем пациентам с резистентностью к клопидогрелю и 50% без резистентности был изменен дезагрегант. Второй этап исследования так же продолжался 14 дней. Все пациенты дополнительно получали аспирин (75-100 мг/день).

Среди пациентов с резистентностью к клопидогрелю при переводе на тикагрелор отмечалось достоверное снижение степени АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Агрегация тромбоцитов снижалась у пациентов с резистентностью к клопидогрелю при переводе на тикагрелор (с 59 ± 9% до 35 ± 11%, p = 0,0001) и, наоборот, повышалась при обратном переходе с тикагрелора на клопидогрел (с 36 ± 14% до 56 ± 9%, p = 0,0001). Среди пациентов без резистентности к клопидогрелю после первичной рандомизации в группе тикагрелора наблюдалось более выраженное снижение агрегации тромбоцитов (25 ± 11% против 47 ± 15% в группе клопидогреля, p < 0,0001). Также при переводе с клопидогреля на тикагрелор у пациентов без резистентности к клопидогрелю снижалась агрегация тромбоцитов (32 ± 8% против 45 ± 8% в группе клопидогреля, p < 0,001). Таким образом, исследование показало, что тикагрелор может эффективно подавлять агрегацию тромбоцитов у пациентов с резистентностью к клопидогрелю.

Ряд исследований проводились для изучения фармакодинамических профилей переключения от клопидогреля на прасугрель или тикагрелор [4, 7-8, 13, 15, 18, 22, 27-31, 33-41, 44-45, 48]. Во всех было показано усиление ингибирования тромбоцитов при эскалации от клопидогрела на прасугрел или тикагрелор, независимо от формы ИБС, а также уменьшение пациентов с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов на фоне лечения, которая является маркером риска сердечно-сосудистых осложнений и тромбоза стента. Однако, никакие рандомизированные исследования не продемонстрировали преимущества мониторинга функции тромбоцитов для корректировки терапии. По этим причинам исследование функции тромбоцитов, либо генетическое тестирование не были рекомендованы для управления ДАТТ [23].

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС [25] постулируют необходимость применения ингибитора $P2Y_{12}$ рецепторов (прасугрел или тикагрелор) или клопидогрела (если прасугрел и тикагрелор недоступны или противопоказаны) до начала ЧКВ (или, в крайнем случае, вовремя ЧКВ), которое должно быть продолжено в течение 12 месяцев, если нет противопоказаний, таких как высокий риск развития кровотечений (1А).

Деэскалация – переключение с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел.

В европейских рекомендациях 2017 года по ведению больных ИМпST у пациентов, перенесших тромболизисис без последующего ЧКВ, рекомендуется назначение клопидогрела дополнительно к ацетилсалициловой кислоте (1А) с возможным продолжением ДАТТ до 12 месяцев [25]. ДАТТ (ацетилсалициловая кислота + ингибитор рецепторов $P2Y_{12}$) показана пациентам после тромболизиса с последующей ЧКВ в течение 1 года (1С). Однако, согласно мнению экспертов [25], у пациентов через 48 часов после тромболизиса и ЧКВ нет оснований считать, что прасугрел и тикагрелор ассоциированы с более высоким риском осложнений и менее эффективны по сравнению с клопидогрелем.

Переключение с новых ингибиторов $P2Y_{12}$ на клопидогрел является распространенным явлением. Стоимость препаратов и повышенный риск кровотечения на фоне лечения прасугрелом и тикагрелором остаются наиболее важными причинами для деэскалации. Побочный эффект, не связанный с риском кровотечения, например, такой как одышка, также является потенциальной причиной прерывания терапии тикагрелором [14, 46]. Согласно резолюции совета экспертов Общества специалистов по неотложной кардиологии выделяются следующие наиболее частые причины для проведения деэскалации [1]:

- Появление или повторение клинически значимых кровотечений, особенно когда их причину невозможно выявить и/или надлежащим образом устранить.
- Небольшие повторяющиеся («надоедливые») кровотечения, устранить источник которых не удается, и которые сказываются на приверженности больного к лечению.
- Побочные эффекты тикагрелора, не связанные с его антитромбоцитарным действием (например, одышка или клинические проявления гиперурикемии).
- Возникновение показаний к длительному лечению антикоагулянтами (фибрилляция предсердий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия легочных артерий, тромб в полости левого желудочка, искусственный клапан сердца).
- Развитие ишемического инсульта или транзиторной ишемической атаки у больных, получающих прасугрел.
- Стремление уменьшить стоимость лечения, прежде всего для того, чтобы предотвратить преждевременное прекращение ДАТТ.

Несмотря на доказательства эффективности и безопасность прасугрела и тикагрелора при длительном лечении, нередко врачи ограничивают продолжительность лечения этими препаратами неделями или месяцам после индексного события. Консенсус независимых экспертов Северной Америки и Европы [6] определил возможные варианты времени смены ингибиторов $P2Y_{12}$ на основании сроков, прошедших от эпизода, явившегося основанием для назначения ДАТТ: очень ранняя смена – первые 24 часа, ранняя – 1-30 день, поздняя – сроки от 1 месяца до 1 года, поздняя – после 1 года.

В целом данные регистров свидетельствуют о том, что частота внутрибольничной деэскалации колеблется от 5% до 14% [3, 9, 11, 16, 20, 42]. Большинство этих пациентов имело такие факторы риска геморрагических осложнений, как пожилой возраст, меньшая масса тела, транзиторная ишемическая атака в анамнезе, внутрибольничное проведение коронарного шунтирования, наличие фибрилляции/трепетания предсердий, и применение пероральных антикоагулянтов [3, 9, 11, 16, 20, 42]. При этом следует иметь в виду общие ограничения, свойственные для данных регистровых исследований: они не были рандомизированными и не ставили целью выявить различия в частоте ишемических/геморрагических событий при «переключении», причины переключений были различными, что могло повлиять на исход заболевания, переключение проводилось с использованием произвольных протоколов (с нагрузочной дозой клопидогрела или без нее), периоды наблюдения чаще всего не достигали 12 месяцев, сравнение фармакодинамики разных дезагрегантов осуществлялось на крайне малой выборке пациентов и не имело статистической мощности. Большинство этих исследований [12, 47] не выявило увеличения ишемических событий или кровотечений у пациентов после «переключения» с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел. Однако согласно результатам анализа регистра SCOPE [19] сообщалось об увеличении риска возникновения кардиоваскулярных событий (ишемических событий + кровотечений) (отношение шансов (ОШ) 5,3, 95% ДИ 2,1-18,2, p = 0,04), преимущественно за счет повышения частоты инфаркта миокарда при краткосрочном наблюдении (42 дня после выписки из стационара) в группе с деэскалацией – «переключением» на клопидогрел.

В исследовании TOPIC [17] 646 пациентов с ОКС (стенты с лекарственным покрытием после первичной ЧКВ у 91% пациентов) через 1 месяц наблюдения были рандомизированы (1:1) в группы на деэскалацию терапии с «новых» дезагрегантов (43% пациентов исходно принимали тикагрелор, 57% – прасугрел) на клопидогрел (однократный прием фиксированной комбинации клопидогрела 75мг и ацетилсалициловой кислоты 75мг), другая группа больных продолжала прием «новых» дезагрегантов вместе с ацетилсалициловой кислотой. Через 12 месяцев оценивались исходы в отношении ишемических событий и кровотечений. Было установлено, что переключение с новых ингибиторов $P2Y_{12}$ на клопидогрел превосходит стратегию пролонгирования приема ДАТТ в составе «новых» дезагрегантов в отношении снижения риска кровотечений: частота всех кровотечений у пациентов в группе клопидогрела составила 9,3% против 23,5% в группе пациентов с приемом «новых» дезагрегантов (p < 0,01), без повышения риска сердечно-сосудистых событий: 9,3% в группе с клопидогрелом, 11,5% в группе с пролонгированием приема «новых» дезагрегантов (p = 0,36). По мнению ряда экспертов, данное исследование имеет некоторые ограничения, обусловленные объемом выборки, проведением в одном клиническом центре и использованием собственной схемы «переключения».

В рандомизированном открытом клиническом исследовании TROPICAL-ACS [43] оценивалась эффективность и безопасность переключения ДАТТ с прасугрела на клопидогрел под контролем тестирования функции тромбоцитов в течение 12 месяцев наблюдения. В исследование было включено 2610 пациентов с подтвержденным ОКС, успешным ЧКВ и запланированной ДАТТ. Рандомизация (1:1) осуществлялась в контрольную группу прасугрела (12 месяцев ДАТТ) и в группу «управляемого снижения интенсивности терапии» (1 неделя приема прасугрела, затем 1 неделя приема клопидогрела с тестированием функции тромбоцитов на 14 сутки и по его результатам – решение вопроса о продолжении терапии клопидогрелом или его замены на прасугрел). Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и кровотечение 2-й степени тяжести по шкале BARC. Результаты исследования показали, что конечная точка была выявлена у 95 (7%) пациентов в группе «управляемого снижения интенсивности терапии» и у 118 (9%) пациентов контрольной группы (p = 0,12 для критерия superiority и 0,0004 для критерия non-inferiority). В группе управляемого снижения интенсивности терапии не зарегистрировано повышения частоты инфаркта миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смерти. Частота кровотечений степени тяжести 2 по шкале BARC также не отличалась в группах (5% и 6% соответственно). Эти данные позволили авторам сделать вывод, что стратегия управляемого снижения интенсивности дезагрегантной терапии может быть альтернативным подходом ведения пациентов с ОКС и ЧКВ для повышения приверженности к терапии без повышения риска ишемических событий и с тенденцией к снижению риска геморрагических исходов.

Таким образом, на основании данных обсервационных исследований и регистров переход с новых $P2Y_{12}$ блокаторов на клопидогрел не сопровождался повышением частоты ишемических осложнений как в госпитальный период, так и при длительном наблюдении, за исключением регистра SCOPE, в котором показано увеличение частоты инфаркта миокарда в течение месяца от начала ОКС. Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований, специально предназначенных для проверки эффективности и безопасности переключения. Наиболее актуальными вопросами являются определение оптимальных сроков переключения и идентификация подгрупп пациентов, которые в наибольшей степени получают пользу от смены дезагрегантов.

ЛИТЕРАТУРА

1. О возможностях ослабления интенсивности антитромбоцитарной терапии у больных после острого коронарного синдрома Резолюция совета экспертов Общества специалистов по неотложной кардиологии // Неотложная кардиология. 2017. № 4. С. 37-44.

2. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions // Circulation. 2011. № 124. P. e574–e651.
3. Alexopoulos D., Xanthopoulou I., Deftereos S. et al. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome // Am Heart J. 2014. № 167. P. 68-76.
4. Alexopoulos D., Galati A., Xanthopoulou I. et al. Ticagrelor versus prasugrel in acute coronary syndrome patients with high on-clopidogrel platelet reactivity following percutaneous coronary intervention: a pharmacodynamic study // J Am Coll Cardiol. 2012. № 60. P. 193-199.
5. Almendro-Delia M., Blanco Ponce E., Gomez-Domínguez R. et al. Safety and efficacy of in-hospital clopidogrel-to-prasugrel switching in patients with acute coronary syndrome: an analysis from the «real world» // J Thromb Thrombolysis. 2015. № 39. P. 499-507.
6. Angiolillo D. J. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor – Inhibiting Therapies // Circulation. 2017. № 136. 00-00.
7. Angiolillo D. J., Saucedo J. F., Deraad R., Frelinger A. L. et al. SWAP Investigators. Increased platelet inhibition after switching from maintenance clopidogrel to prasugrel in patients with acute coronary syndromes: results of the SWAP (SWitching Anti Platelet) study // J Am Coll Cardiol. 2010. № 56. P. 1017-1023.
8. Aradi D., Tornyos A., Pintér T. et al. Optimizing P2Y12 receptor inhibition in patients with acute coronary syndrome on the basis of platelet function testing: impact of prasugrel and high-dose clopidogrel // J Am Coll Cardiol. 2014. № 63. P. 1061-1070.
9. Bagai A., Peterson E. D., Honeycutt E. et al. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the TRANSLATEACS study // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015. № 4. P. 499-508.
10. Bagai A., Peterson E. D., McCoy L. A. et al. Association of measured platelet reactivity with changes in P2Y12 receptor inhibitor therapy and outcomes after myocardial infarction: Insights into routine clinical practice from the TReatment with ADP receptor iNhibitorS: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study // Am Heart J. 2017. № 187. P. 19-28.
11. Bagai A., Wang Y., Wang T. Y. et al. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the National Cardiovascular Data Registry // Circ Cardiovasc Interv. 2014. № 7. P. 585-593.
12. Biscaglia S., Campo G., Pavasini R. et al. Occurrence, causes, and outcomes after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry // Platelets. 2016. № 27. P. 484-487.
13. Bliden K. P., Tantry U. S., Storey R. F., et al. The effect of ticagrelor versus clopidogrel on high on-treatment platelet reactivity: combined analysis of the ONSET/OFFSET and RESPOND studies // Am Heart J. 2011. № 162. P. 160-165.
14. Bonaca M. P., Bhatt D. L., Cohen M. et al., PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction // N Engl J Med. 2015. № 372. P. 1791-1800.
15. Caiazzo G, De Rosa S, Torella D, et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome //Circ Cardiovasc Interv. 2014. № 7. P. 104-112.
16. Clemmensen P., Grieco N., Ince H. et al. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel: the European MULTIPRAC Registry // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015. № 4. P. 220-229.
17. Cuisset T., Deharo P., Quilici J., Johnson T. W. et al. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study // Eur Heart J. 2017. May 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
18. Cuisset T., Gaborit B., Dubois N. et al. Platelet reactivity in diabetic patients undergoing coronary stenting for acute coronary syndrome treated with clopidogrel loading dose followed by prasugrel maintenance therapy // Int J Cardiol. 2013. № 168. P. 523-528.
19. De Luca L., D'Ascenzo F., Musumeci G. et al. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry // EuroIntervention. 2017. № 13. P. 459-466.
20. De Luca L., Leonardi S., Cavallini C. et al., EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: the EYESHOT study // Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015. № 4. P. 441-452.
21. De Luca G., Verdoia M., Schaffer A. et al. Switching from high-dose clopidogrel to prasugrel in ACS patients undergoing PCI: a single-center experience // J Thromb Thrombolysis. 2014. № 38. P. 388-394.
22. Diodati J. G., Saucedo J. F., French J. K. et al. Effect on platelet reactivity from a prasugrel loading dose after a clopidogrel loading dose compared with a prasugrel loading dose alone: Transferring From Clopidogrel Loading Dose to Prasugrel Loading Dose in Acute Coronary Syndrome Patients (TRIPLET): a randomized controlled trial // Circ Cardiovasc Interv. 2013. № 6. P. 567-574.
23. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [published online ahead of print August 26, 2017] // Eur Heart J. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehx419.
24. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) //European Heart Journal. 2016. № 37 (3). P. 267-315.
25. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2018. № 39 (2). P. 119-177.
26. Franchi F., Angiolillo D. J. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome // Nat Rev Cardiol. 2015. № 12. P. 30-47.
27. Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K. et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of

switching therapies: the RESPOND study // Circulation. 2010. № 121. P. 1188-1199.
28. Hibbert B., Maze R., Pourdjabbar A. et al. A comparative pharmacodynamic study of ticagrelor versus clopidogrel and ticagrelor in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention: the CAPITAL RELOAD study // PLoS One. 2014. № 9. P. e92078.
29. Koul S., Andell P., Martinsson A. et al. A pharmacodynamic comparison of 5 anti-platelet protocols in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary PCI // BMC Cardiovasc Disord. 2014. № 14. P. 189.
30..Lhermusier T., Lipinski M. J., Drenning D. et al. Switching patients from clopidogrel to prasugrel in acute coronary syndrome: impact of the clopidogrel loading dose on platelet reactivity // J Interv Cardiol. 2014. № 27. P. 365-372.
31. Lhermusier T., Voisin S., Murat G. et al. Switching patients from clopidogrel to novel P2Y12 receptor inhibitors in acute coronary syndrome: comparative effects of prasugrel and ticagrelor on platelet reactivity // Int J Cardiol. 2014. № 174. P. 874-876.
32. Loh J. P., Pendyala L. K., Kitabata H. et al. Safety of reloading prasugrel in addition to clopidogrel loading in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention // Am J Cardiol. 2013. № 111. P. 841-845.
33. Mayer K., Schulz S., Bernlochner I. et al. A comparative cohort study on personalised antiplatelet therapy in PCI-treated patients with high on-clopidogrel platelet reactivity: results of the ISAR-HPR registry // Thromb Haemost. 2014. № 112. P. 342-351.
34. Michelson A. D., Frelinger A. L. 3rd, Braunwald E. et al., TRITON-TIMI 38 Investigators. Pharmacodynamic assessment of platelet inhibition by prasugrel vs. clopidogrel in the TRITON-TIMI 38 trial // Eur Heart J. 2009. № 30. P. 1753-1763.
35. Montalescot G., Sideris G., Cohen R. et al. Prasugrel compared with high-dose clopidogrel in acute coronary syndrome: the randomised, double-blind ACAPULCO study //Thromb Haemost. 2010. № 103. P. 213-223.
36. Nührenberg T. G., Trenk D., Leggewie S. et al. Clopidogrel pretreatment of patients with ST-elevation myocardial infarction does not affect platelet reactivity after subsequent prasugrel-loading: platelet reactivity in an observational study //Platelets. 2013. № 24. P. 549-553.
37. Parodi G., De Luca G., Bellandi B. et al. Switching from clopidogrel to prasugrel in patients having coronary stent implantation // J Thromb Thrombolysis. 2014. № 38. P. 395-401.
38. Payne C. D., Li Y. G., Brandt J. T. et al. Switching directly to prasugrel from clopidogrel results in greater inhibition of platelet aggregation in aspirin-treated subjects // Platelets. 2008. № 19. P. 275-281.
39. Rollini F., Franchi F., Cho J. R. et al. A head-to-head pharmacodynamic comparison of prasugrel vs. ticagrelor after switching from clopidogrel in patients with coronary artery disease: results of a prospective randomized study // Eur Heart J. 2016. № 37. P. 2722-2730.
40. Sardella G., Calcagno S., Mancone M. et al. Pharmacodynamic effect of switching therapy in patients with high on-treatment platelet reactivity and genotype variation with high clopidogrel dose versus prasugrel: the RESET GENE trial // Circ Cardiovasc Interv. 2012. № 5. P. 698-704.
41. Saucedo J. F., Angiolillo D. J., DeRaad R. et al. SWAP Investigators. Decrease in high on-treatment platelet reactivity (HPR) prevalence on switching from clopidogrel to prasugrel: insights from the Switching Anti-Platelet (SWAP) study // Thromb Haemost. 2013. № 109. P. 347-355.
42. Schiele F., Puymirat E., Bonello L. et al. Switching between thienopyridines in patients with acute myocardial infarction and quality of care // Open Heart. 2016. № 3. P. e000384.
43. Sibbing D., Aradi D., Jacobshagen C. et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, openlabel, multicentre trial // Lancet. 2017. pii: S0140-6736 (17) 32155-4. doi: 10.1016/S0140-6736 (17) 32155-4.
44. Storey R. F., Angiolillo D. J., Patil S. B. et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy // J Am Coll Cardiol. 2010. № 56. P. 1456-1462.
45. Trenk D., Stone G. W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous coronary intervention with implantation of drugeluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity In Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study // J Am Coll Cardiol. 2012. № 59. P. 2159-2164.
46. Wallentin L., Becker R. C., Budaj A. et al. PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // N Engl J Med. 2009. № 361. P. 1045-1057.
47. Wang X., Xi S., Liu J. et al. Switching between ticagrelor and clopidogrel in patients who underwent percutaneous coronary intervention: insight into contemporary practice in Chinese patients // Eur Heart J. Suppl. 2016. № 18 (Suppl F). P. F19-F26.
48. Wiviott S. D., Trenk D., Frelinger A. L. et al., PRINCIPLETIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial // Circulation. 2007. № 116. P. 2923-2932.
49. Zettler M. E., Peterson E. D., McCoy L. A. et al., TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study // Am Heart J. 2017. № 183. P. 62-68.

Контактная информация

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, тел.: +7-922-472-77-30, e-mail: safiullina@tokb.ru.

Сведения об авторах

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шалаев Сергей Васильевич, д. м. н, заслуженный деятель науки РФ, профессор, руководитель Центра сердца и сосудов ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница № 1»; заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ефанов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, руководитель Центра международного образования; зам. директора по медицинской части ГАУЗ ТО «НПМЦ», г. Тюмень.

Сафиуллина З. М., Шалаев С. В., Ефанов А. Ю.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГАУЗ ТО НПМЦ, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «ОКБ № 1», г. Тюмень

ПЕРСПЕКТИВЫ СНИЖЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Основными причинами смертности пациентов с СД 2 типа являются осложнения, связанные с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы. Безопасность сахароснижающей терапии является важным условием улучшения прогноза в отношении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов СД 2 типа. В обзоре анализируется влияние на сердечно-сосудистый прогноз современных сахароснижающих препаратов, приводятся данные крупных рандомизированных исследований, посвященных вопросам безопасности современных сахароснижающих препаратов, результаты которых легли в основу последних рекомендаций ESC 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям.
Ключевые слова: *сахароснижающая терапия, ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), метформин, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистый прогноз.*

Сахарный диабет (СД) и сердечно-сосудистые заболевания развиваются параллельно, при этом более половины связанной с СД смертности и большая доля заболеваемости и инвалидизации от этого заболевания опосредованы сердечно-сосудистыми осложнениями [13]. Согласно прогнозу экспертов ВОЗ, к 2030 году СД займет 5-е место в структуре причин смерти после ИБС, инсульта, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), инфекций нижних дыхательных путей. Показатели смертности, связанной с СД, могут увеличиться до 30 на 100 000 населения [16], при этом прогноз количества пациентов с СД также имеет нарастающую тенденцию [46]. Основной причиной смерти пациентов с СД 2 типа является связанная с атеросклерозом патология сердечно-сосудистой системы, на долю инфаркта миокарда и инсульта приходится до 80% случаев смерти [29]. Важнейшим условием улучшения прогноза пациентов с СД 2 типа является сердечно-сосудистая безопасность собственно сахароснижающей терапии. Выбор фармацевтического препарата, используемые комбинации и потенциальные побочные эффекты зависят, в том числе, и от механизма действия препарата.

Метформин. У пациентов с СД 2 типа повышающий чувствительность к инсулину метформин (группа бигуанидов) – препарат выбора, особенно при ожирении [21]. В исследовании UKPDS [12], включившим 753 пациентов, метформин в сравнении с обычной терапией снижал инфаркт миокарда на 39%, коронарную смерть на 50% и инсульт на 41% (медиана наблюдения 10,7 лет) у пациентов с впервые диагностированным СД 2 типа и избыточной массой тела без сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия метформином также сопровождалась снижением случаев инфаркта миокарда и увеличенной выживаемостью пациентов, когда исследование было продлено еще на 8-10 лет [18]. 10-летнее наблюдение после завершения UKPDS выявило, что рекомендуемое снижение рисков по метформину для пациентов с избыточной массой тела в отношении инфаркта миокарда было 0,67 (95% ДИ 0,51-0,89; p = 0,005), и в отношении сердечно-сосудистой смерти 0,73 (95% ДИ 0,59-0,89; p = 0,002) [18].

Наблюдения и исследования баз данных подтверждают, что длительное применение метформина улучшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при первичной профилактике у молодых с впервые выявленным СД 2 типа без сердечно-сосудистых заболеваний и умеренным риском [12, 23, 26, 42]. В соответствии с последними рекомендациям ESC 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [13], метформин следует рассмотреть у пациентов с СД 2 типа и избыточным весом без сердечно-сосудистых заболеваний и с умеренным сердечно-сосудистым риском (класс рекомендаций 2А, уровень доказательности С).

Хотя в UKPDS было показано, что метформин имеет преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов, важно отметить, в целом, недостаточную доказательную базу такого мнения, поскольку не было проведено крупномасштабных рандомизированных исследований, специально предназначенных для оценки влияния метформина на сердечно-сосудистые события.

Основным побочным эффектом при использовании метформина отмечают риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. Следует отметить, что согласно позиции AHA/HFSA по СД и ХСН 2019 года [43] следует отменять метформин в ситуации, сопровождающейся лактоацидозом (например, кардиогенный шок). Но в ряде обзоров лактацидоз не встречался слишком часто [14, 39]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчёт-

Safiullina Z. M., Shalaev S. V., Efanov A. Yu.

PROSPECTS OF CARDIOVASCULAR RISK REDUCTION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS: INFLUENCE ON THE PROGNOSIS OF HYPOGLYCEMIC THERAPY

The main causes of mortality in patients with type 2 diabetes are complications associated with comorbidity of the cardiovascular system. The safety of hypoglycemic therapy is an important condition for improving the prognosis for cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes. The review analyzes the impact on cardiovascular prognosis of modern hypoglycemic drugs, provides data from large randomized trials on the safety of new hypoglycemic drugs, the results of which formed the basis of the latest 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases.

Keywords: *hypoglycemic therapy, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT-2), glucagon-like peptide-1 receptor agonist, metformin, cardiovascular risk, cardiovascular prognosis.*

ной СКФ меньше 50 мл/мин. [19]. Рекомендациями Британского национального института разрешено использовать метформин до СКФ 30 мл/мин. с уменьшением дозы, начиная с 45 мл/мин. [35]. Согласно рекомендациям ESC 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [13], метформин безопасен при ХСН с сохраненной или умеренно сниженной функцией почек (СКФ > 30 мл/мин.), и его назначение способствует снижению риска смерти и госпитализаций по поводу ХСН в сравнении с инсулином и препаратами сульфонилмочевины.

Таким образом, метформин может быть препаратом выбора для больных с сочетанием ХСН и СД 2 типа, его назначение способствует замедлению прогрессирования ХСН, в том числе у пациентов с низкой ФВ ЛЖ, и при сочетании ХСН с нарушением функции почек [2, 12, 28]. Метформин может быть средством выбора при лечении СД 2 типа с целью профилактики ХСН, возможного уменьшения риска госпитализаций и улучшения прогноза у больных с сочетанием ХСН и СД при отсутствии прямых противопоказаний [2].

Для ранее не получавших лекарственных препаратов пациентов с СД 2 типа и подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, пациентов с очень высоким риском, последнее руководство ESC 2019 года [13] рекомендует немедленно назначить ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2) или агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), или добавить такой препарат к уже назначенной терапии метформином.

Ингибиторы почечного натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2).

В настоящее время привлекательными с точки зрения снижения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СД 2 типа являются препараты класса ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT-2), которые, кроме умеренного снижения уровня глюкозы, обладают натрий- и диуретическим свойствами, снижают уровень АД, уменьшают массу тела и предотвращают риск развития ХСН, в том числе и у пациентов с СД и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, включая ХСН [2].

SGLT – семейство трансмембранных белков-переносчиков, экспрессирующихся во многих тканях организма и выполняющих широкий спектр функций от совместного натрий-глюкозного транспорта, транспорта моносахаридов, аминокислот, витаминов, электролитов, функционирования в качестве каналов для воды и мочевины, глюкозного сенсора, супрессора опухоли [40].

Эмпаглифлозин. Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность эмпаглифлозина изучалась в многоцентровом двойном слепом исследовании EMPA-REG Outcome [50]. В исследование было включено 7020 пациентов с СД 2 типа и доказанным диагнозом ССЗ (ранее перенесенный ИМ, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, инсульт, облитерирующий атеросклероз периферических артерий), индексом массы тела 45 кг/м^2 и меньше и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) не менее 30 мл/мин/1,73 м^2. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы, которые должны были получать эмпаглифлозин в дозах 10 мг в сутки или 25 мг в сутки или плацебо на фоне стандартной терапии (в том числе и сахароснижающей). Первичной конечной точкой была комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая смерть от кардиоваскулярных причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт. Медиана длительности периода наблюдения составила 3,1 года. Ключевой вторичной комбинированной конечной точкой была комбинация из первичной конечной точки и госпитализации по поводу нестабильной стенокардии.

Результаты в двух группах эмпаглифлозина были объединены, в результате первичная конечная точка в этой объединенной группе эмпаглифлозина наступала реже, чем у получавших плацебо пациентов (10,5% против 12,1%; ОР 0,86; p < 0,001 для не меньшей эффективности, p = 0,04 для превосходства). Были выявлены преимущества эмпаглифлозина в плане снижения риска для ключевых вторичных конечных точек – общей смертности на 32% (95% ДИ 0,57-0,82; p < 0,001), госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 35% (95% ДИ 0,50-0,85; p < 0,001).

Эмпаглифлозин не снижал частоту нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, так что различия в частоте первичной конечной точки были обусловлены, главным образом, 38% сниже-

нием относительного риска сердечно-сосудистой смертности, в том числе, смертности после инфаркта миокарда, смертности у пациентов с сердечной недостаточностью, внезапной сердечной смерти и смертей с неуточненной причиной (ОР 0,62, 95% ДИ 0,49-0,77; p < 0,001). В среднем для предотвращения одной смерти требовалось лечить эмпаглифлозином в течение 3 лет 39 пациентов [50].

В исследовании EMPA-REG Outcome эмпаглифлозин доказал способность тормозить развитие хронической болезни почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и СД 2 типа. Первичными почечными конечными точками этого исследования являлись: появление макроальбуминурии; удвоение концентрации креатинина сыворотки крови при одновременном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле MDRD) до 45 мл/мин/1,73 м^2 и менее; начало заместительной почечной терапии; смерть от поражения почек. Было показано: уменьшение частоты развития макроальбуминурии на 39% (p < 0,001), снижение риска удвоения уровня креатинина на 44% (p < 0,001), снижение вероятности начала заместительной почечной терапии на 55% (p = 0,04). Таким образом, лечение эмпаглифлозином снижало риск развития комбинированной конечной «почечной точки» на 46% (95% ДИ 0,31-0,85; p < 0,001) (p < 0,001), при этом нефропротективный эффект эмпаглифлозина не зависел от возраста и пола пациентов, а также исходного состояния функции почек.

Исследователи не выявили при применении эмпаглифлозина повышенного по сравнению с плацебо риска двух важных нежелательных явлений, которые последнее время связывают с ингибиторами SGLT-2 – диабетического кетоацидоза и переломов.

Таким образом, эмпаглифлозин улучшает сердечно-сосудистые исходы у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском – сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, ХСН, артериальная гипертония, перенесенный инсульт, заболевания периферических артерий) и СД 2 типа. При этом пациенты имеют пользу от лечения эмпаглифлозином как за счет безопасного и эффективного снижения уровня гликемии, так и от внегликемических эффектов препарата.

Дапаглифлозин. Результаты крупного клинического исследования DECLARE-TIMI 58 [47] с участием более 17 000 пациентов показали, что дапаглифлозин в дозе 10 мг ежедневно значимо снижал риск возникновения событий первичной комбинированной точки, включающей госпитализацию по причине сердечной недостаточности и сердечно-сосудистую смерть на 17% (4,9% против 5,8%, ОР 0,83 [95% ДИ 0,73-0,95], p = 0,005). Следует отметить, что снижение госпитализаций по причине сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти наблюдалось во всей популяции пациентов с СД 2 типа вне зависимости от наличия или отсутствия у них сердечно-сосудистых заболеваний (59% популяции имели только факторы сердечно-сосудистого риска, 41% имели сердечно-сосудистые заболевания) или исходной сердечной недостаточности. Терапия дапаглифлозином значимо снижала риск прогрессирования нефропатии на 24% по сравнению с плацебо. В исследовании не было обнаружено достоверных различий между группами в отношении ампутаций (1,4% против 1,3%), переломов (5,3% против 5,1%), рака мочевого пузыря (0,3% против 0,5%) или гангрены Фурнье (1 случай против 5 случаев) в группах дапаглифлозина и плацебо, соответственно.

Результаты исследования DECLARE-TIMI 58 позволили обосновать более раннее назначение дапаглифлозина у широкого круга пациентов с СД 2 типа, как с сердечно-сосудистыми заболеваниями в прошлом, так и без таковых не только для лучшего контроля гликемии, но и, что не менее важно, для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирования почечной недостаточности.

Предварительные результаты исследования DAPA HF [8] были недавно представлены на Конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC, 2019 г). Испытание проводилось у пациентов с СД 2 типа и без него, у которых было выявлено снижение фракции выброса левого желудочка. В исследовании было включено 4744 пациентов с недостаточностью кровообращения II-IV функционального класса по NYHA, которые были рандомизированы на прием дапаглифлозина 10 мг, 5 мг или плацебо один раз в день, наблюдение продолжалось 3 года. Не включались пациенты с СД 1 типа и пациенты с тяжелой почечной недостаточностью. При анализе частоты случаев сердечно-сосудистой смерти, госпитализации или срочной консультации врача по поводу сердечной недостаточности было выявлено, что в группе дапаглифлозина в сравнении с группой стандартной терапии первичные конечные точки достигались достоверно реже: отмечалось достоверное снижение относительного риска на 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65-0,85; p = 0,00001); NNT – число больных, которых необходимо лечить для предотвращения одного случая нежелательного исхода – 21. Прием дапаглифлозина позволил достичь достоверного снижения частоты сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69-0,98; p = 0.029) и декомпенсации сердечной недостаточности (ОР 0,7; 95% ДИ 0,59-0,83; p = 0,00003) по сравнению с плацебо. При этом эффект лечения был последовательным во всех подгруппах, включая, что наиболее важно, как пациентов с СД 2 типа (ОР 0,75; 95% ДИ 0,63-0,90), так и без СД 2 типа (ОР 0,73; 95% ДИ 0,63-0,88). Кроме того, дапаглифлозин снижал риск смерти от всех причин на 17% (ОР 0,83; 95% ДИ 0,71-0,97, p < 0,05), выраженность симптомов сердечной недостаточности у пациентов без увеличения побочных явлений.

Таким образом, прием дапаглифлозина при добавлении к стандартной терапии у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка приводил к снижению риска утяжеления ХСН и смерти от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, а также уменьшению выраженности клинических

проявлений ХСН. При этом снижение абсолютного и относительного риска смерти и госпитализаций было существенным и устойчивым в подгруппах больных с разными характеристиками, включая пациентов без СД 2 типа. Дапаглифлозин хорошо переносился, а частота досрочного прекращения приема препарата была низкой.

Применение дапаглифлозина демонстрирует новый подход к лечению пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса левого желудочка. Положительные результаты исследования DAPA-HF могут служить основанием для расширения показаний к применению дапаглифлозина не только у пациентов с СД 2 типа, но и для профилактики прогрессирования сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка без СД 2 типа.

Канаглифлозин. Программа CANVAS [6, 31-34] – долгосрочное исследование по оценке эффективности и безопасности препарата канаглифлозин у более чем 10 000 пациентов с СД 2 типа, в анамнезе у которых имелись либо предшествующие сердечно-сосудистые заболевания, или, по меньшей мере, два фактора сердечно-сосудистого риска. Программа CANVAS состояла из двух почти идентичных крупных исследований: CANVAS (CANagliflozin CardioVascular Assessment Study – Исследование по оценке кардиоваскулярных исходов на фоне терапии канаглифлозином) и CANVAS-R (Исследование влияния канаглифлозина на почечные конечные точки у взрослых пациентов с СД 2 типа). Общее число включенных в исследования пациентов – 10 142 (4330 пациентов в исследовании CANVAS и 5812 пациентов в исследовании CANVAS-R).

В этих рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях большинство пациентов составляли пациенты с ожирением и артериальной гипертензией в анамнезе, и у 66% пациентов в анамнезе имелись СС-заболевания (у 14% была сердечная недостаточность), а у 34% пациентов было, по меньшей мере, два сердечно-сосудистых фактора риска. В исследовании оценивалась безопасность канаглифлозина по сравнению с плацебо у пациентов, получавших специализированную общепринятую антидиабетическую терапию. Первичной конечной точкой была комбинированная точка основных сердечно-сосудистых событий (MACE), которая включала нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт и сердечно-сосудистую смерть, а вторичными конечными точками были прогрессирование альбуминурии, изменения рСКФ и соотношение альбумин: креатинин мочи. В исследовании CANVAS участники исследования были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы, получавшие плацебо, канаглифлозин в дозе 100 мг либо канаглифлозин в дозе 300 мг. Среднее арифметическое и медиана воздействия исследуемого препарата составляли приблизительно 4,3 и 5,8 лет соответственно. Среднее арифметическое и медиана времени последующего наблюдения составляли приблизительно 5,7 и 6,1 лет соответственно. В исследовании CANVAS-R, в которое была включена сходная с CANVAS популяция пациентов (взрослые пациенты с СД 2 типа, у которых не был достигнут адекватный контроль гликемии и у которых имелись сердечно-сосудистые заболевания или сердечно-сосудистый риск, пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы, получавшие плацебо либо канаглифлозин в дозе 100 мг (с возможностью титрования дозы по усмотрению исследователя до 300 мг в случае, если у пациента требовался дополнительный контроль гликемии, при условии, что дозировка 100 мг хорошо переносилась). Среднее арифметическое и медиана воздействия исследуемого препарата составляли приблизительно 1,8 и 1,9 года соответственно. Среднее арифметическое и медиана длительности периода последующего наблюдения составляла приблизительно 2,1 года.

Канаглифлозин при добавлении к стандартной терапии статистически значимо снижал комбинированный риск сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда и нефатального инсульта на 14% по сравнению с плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,75-0,97; $p < 0,02$ для превосходства, $p < 0,0001$ для не меньшей эффективности). Терапия канаглифлозином также снижала риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности на 33% (ОР 0,67; 95% ДИ 0,52-0,87) и обеспечивала устойчивое положительное действие на гликемию и артериальное давление, а также приводила к снижению массы тела, демонстрируя широкий диапазон продолжительности эффекта. Кроме того, канаглифлозин показал потенциальный нефропротективный эффект, замедляя прогрессирование альбуминурии и снижая риск клинически значимых почечных совокупных исходов на 40% (таких как 40% снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), почечной смертности и ренальной заместительной терапии) (ОР 0,60; 95% ДИ 0,47-0,77). Однако следует отметить, что лечение канаглифлозином привело к почти двукратному повышению риска ампутации нижних конечностей (ОР 1,97, 95% ДИ 1,41-2,75, $p < 0,001$) [8-47]. Следует учитывать, что терапия канаглифлозином также увеличила частоту переломов (преимущественно верхних конечностей и ребер) при незначительных травмах на 23% (ОР 1,23, 95% ДИ 0,99-1,52) [31].

В исследовании CREDENCE [36] («Канаглифлозин и почечная недостаточность при диабете с установленной клинической оценкой нефропатии») принимали участие 4401 пациент с СД 2 типа. Критерием включения была СКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73 м^2. Среднее значение гликированного гемоглобина HbA1c у пациентов составляло 8,3%, а СКФ – 56,2 мл / мин. Пациентов лечили канаглифлозином в стандартной дозе 100 мг или плацебо. Первичной конечной точкой исследования была комбинация терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ 15 мл/мин или менее, диализ или пересадка почки), удвоение креатинина сыворотки или смерть от почечной или сердечно-со-

судистой патологии. Выявлено достоверное снижение относительного риска первичного почечного исхода на 30% в группе канаглифлозина (медиана наблюдения 2,6 лет). Число сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) было снижено на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67-0,95; p = 0,01), отмечалось на 39% меньше случаев госпитализации по поводу сердечной недостаточности (ОР 0,61, 95% ДИ 0,47-0,80; p < 0,001) по сравнению с плацебо в этой группе пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. По количеству ампутаций конечностей или переломов не было различий между двумя группами.

Существующие на сегодняшний день точки зрения, касающиеся анализа механизмов реализации сердечно-сосудистых эффектов ингибиторов SGLT-2, не зависящих от степени снижения уровня глюкозы, базируются на результатах клинических исследований и экспериментальных работ [4, 13, 27, 41, 44, 45, 49]. Выделяют следующие факторы положительного влияния глифлозинов в отношении прогноза сердечно-сосудистых осложнений: уменьшение жесткости сосудистой стенки; снижение АД без компенсаторного повышения числа сердечных сокращений; снижение массы тела в основном за счёт висцерального жира, снижение альбуминурии, незначительное снижение уровня атерогенных липидов, снижение инсулина, уменьшение активации симпатической нервной системы, уровня мочевой кислоты в крови и, возможно, увеличение глюкагона [4, 13, 27, 41, 44, 45, 49].

Согласно последним рекомендациям ESC 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [13] эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин рекомендованы у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, или при высоком/очень высоком сердечно-сосудистом риске для снижения сердечно-сосудистых осложнений (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А). Эмпаглифлозин рекомендован у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями для снижения риска смерти (класс рекомендаций 1, уровень доказательности В).

В новых рекомендациях ESC 2019 года «Диагностика и ведение пациентов с хроническим коронарным синдромом» [22] эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин рекомендованы у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). В нескольких исследованиях изучалось влияние аГПП-1 на прогноз у пациентов с СД 2 типа и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ликсисенатид в исследовании ELIXA [37] у пациентов с СД 2 типа после острого коронарного синдрома не оказал существенного влияния на сердечно-сосудистые осложнения (сердечно-сосудистую смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии).

Результаты исследования EXSCEL [17] продемонстрировали благоприятный профиль сердечно-сосудистой безопасности эксенатида пролонгированного действия при применении у пациентов СД 2 типа с различным уровнем сердечно-сосудистого риска (73% пациентов имели в анамнезе сердечно-сосудистое событие). Эксенатид не увеличивал частоту серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, входящих в состав комбинированной первичной конечной точки (смерть вследствие сердечно-сосудистых причин, нефатальный инфаркт миокарда и нефатальный инсульт), по сравнению с плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83-1,00; p < 0,001 для гипотезы не меньшей эффективности). В группе эксенатида частота сердечно-сосудистых событий была меньше, чем в группе плацебо (839 [11,4%] по сравнению с 905 [12,2%]), однако данное различие не достигло статистической значимости для гипотезы превосходства (p = 0,061). Дополнительно в группе пациентов, получавших эксенатид пролонгированного действия, было показано снижение смертности от всех причин на 14% по сравнению с группой плацебо (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77-0,97; p = 0,016). Стоит отметить, что, несмотря на статистическую значимость полученных результатов, различие следует рассматривать как номинальное в связи с иерархическим анализом и отсутствием статистически значимых различий по первичной конечной точке.

В исследовании LEADER [25] у 9340 пациентов с СД 2 типа (средний возраст 64 года), из которых 20% были старше 60 лет, имели множественные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, 81% имели сердечно-сосудистую патологию (инсульт, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, атеросклеротическое поражение периферических артерий, реваскуляризация, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек), терапия лираглутидом в дозе 1,8 мг на протяжении в среднем 3,8 лет привела к достоверному снижению риска наступления комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт) на 13%, смертности от сердечно-сосудистых заболеваний на 22%, и общей смертности на 15%. Отмечалось снижение риска нефатального инфаркта миокарда на 14%, нефатального инсульта на 14%, уменьшение почечных осложнений на 22% (статистически достоверное), госпитализации в связи с сердечной недостаточностью на 13%. Следует отметить, что максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений отмечалось у более тяжелых пациентов (в анамнезе сердечно-сосудистое событие, хроническая болезнь почек тяжелее 3 стадии).

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании SUSTAIN-6 [24] 3297 пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском были рандомизированы к приёму семаглутида (0,5-1,0 мг в сутки). У 2735 пациентов (83%) исходно выявлялись сердечно-сосудистое заболевание или

хроническая болезнь почек, из них у 1940 пациентов (58,8%) отмечалось изолированное заболевание сердечно-сосудистой системы, у 353 (10,7%) – изолированная хроническая болезнь почек, у 442 (13,4%) – их сочетание, 17% пациентов имели дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска и были старше 60 лет. Медиана периода наблюдения составила 2,1 года.

Первичный композитный исход (сочетание смертности вследствие сердечно-сосудистых причин, частота несмертельных случаев инфаркта миокарда и несмертельных инсультов) был зафиксирован у 106 пациентов (6,6%) из группы семаглутида и у 146 пациентов (8,9%) из группы плацебо (ОР 0,74; 95% ДИ 0,58-0,95; p < 0,001 для гипотезы о неменьшей эффективности исследуемого препарата, p = 0,02 для гипотезы о его превосходстве). Отмечено 47 случаев (2,9%) несмертельного инфаркта миокарда в группе семаглутида и 64 случая (3,9%) – в группе плацебо, однако разница была статистически недостоверной. Количество пациентов, перенесших несмертельный инсульт, составило 27 человек (1,6%) в группе семаглутида и 44 человека (2,7%) – в группе плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ 0,38-0,99; p = 0,04). Группы статистически не различались в отношении риска сердечно-сосудистой смертности (2,7% и 2,8% соответственно; ОР 0,98; 95% ДИ 0,65-1,48; p = 0,92).

Таким образом, по результатам исследования, отмечалось выраженное (26%) снижение риска первичного композитного исхода в группе семаглутида, в основном, за счёт статистически значимого снижения риска несмертельного инсульта, так как различия в отношении риска несмертельного инфаркта миокарда и общей сердечно-сосудистой смертности были недостоверными. Число пациентов, которых необходимо пролечить для предотвращения одного случая первичного исхода (NNT), составило 45 человек. Кроме того, отмечались независимые от значимого снижения уровня гликированного гемоглобина такие плейотропные эффекты семаглутида, как снижение массы тела и систолического артериального давления, что связывают с положительным влиянием на снижение риска первичного исхода.

Среди возможных механизмов действия аГПП-1, потенциально связанных со снижением сердечно-сосудистых осложнений, обсуждаются следующие: снижение веса, уровня АД, ЛПНП, триглицеридов, уменьшение количества висцеральной жировой ткани, снижение уровня адипокинов и провоспалительных цитокинов, а также кардио-, ангио- и нефропротективное действие у пациентов с СД 2 типа [3, 5, 7, 9, 10, 11, 24, 25, 30, 38, 48].

В исследовании PIONEER 6 [20] оценивалось влияние семаглутида (целевая доза 14мг) против плацебо на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистых риском. Выявлено снижение относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,79; p < 0,001 для гипотезы о неменьшей эффективности исследуемого препарата) в группе семаглутида по сравнению с плацебо. Медиана наблюдения составила 16 месяцев. Семаглутид значительно снижал риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний: 15 (0,9%) в группе семаглутида против 30 (1,9%) в группе плацебо, (ОР 0,49, p = 0,03), а также общую смертность – 23 (1,4%) события в семаглутиде против 45 (2,8%) событий в группе плацебо (ОР 0,51, p = 0,008).

В исследовании REWIND [15] оценивался эффект дулаглутида (1,5 мг 1 раз в неделю подкожное введение) против плацебо в отношении нефатального инфаркта, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти у 9901 пациентов с СД 2 типа, которые имели в анамнезе сердечно-сосудистое событие или факторы риска. При медиане наблюдения 5,4 года первичный комбинированный исход произошел у 594 пациентов (12,0%) в группе дулаглутида, и у 663 (13,4%) в группе плацебо (ОР 0,88, 95% ДИ 0,79-0,99; p = 0,026).

На основании проведенных многоцентровых рандомизированных исследований, согласно последним рекомендациям ESC 2019 года по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям [13], лираглутид, семаглутид или дулаглутид рекомендуются пациентам с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, или при очень высоком и высоком риске для снижения сердечно-сосудистых осложнений (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Лираглутид рекомендуется пациентам с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями, или при очень высоком и высоком риске для снижения риска сердечно-сосудистой смерти (класс рекомендаций 1, уровень доказательности В).

Препараты группы аГПП-1 (ликсисенатид, лираглутид, семаглутид, эксенатид и дулаглутид) обладают нейтральным влиянием на риск госпитализации по поводу ХСН, и могут рассматриваться для лечения СД у пациентов с ХСН (класс рекомендаций 2В, уровень доказательности А).

В рекомендациях [13] также отмечается, что положительные эффекты аГПП-1, вероятно, обусловлены уменьшением частоты атеросклеротических событий, тогда как ингибиторы SGLT-2, по-видимому, уменьшают частоту конечных точек, связанных с сердечной недостаточностью.

В рекомендациях ESC 2019 года «Диагностика и ведение пациентов с хроническим коронарным синдромом» [22] аГПП-1 (лираглутид или семаглутид) рекомендованы у пациентов с СД 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс рекомендаций 1, уровень доказательности А).

Данные последних исследований, и основанные на их результатах современные клинические руководства [13, 22], рекомендуют назначить ингибиторы SGLT-2 или аГПП-1 пациентам с СД 2 типа и подтвержденным сердечно-сосудистым заболеванием, с высоким и очень высоким риском (повреждение органов мишеней, множественные факторы сердечно-сосудистого риска), ранее не получавших сахароснижающих

препаратов, или добавить такой препарат к уже назначенной терапии метформином.

Таким образом, новые сахароснижающие препараты значительно повышают возможности эндокринологов и кардиологов для снижения сердечно-сосудистых осложнений и смертности у пациентов СД 2 типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбурина Г. Г., Павлов В. М., Абоимова Е. В. Сахарный диабет в Республике Башкортостан по данным государственного регистра больных сахарным диабетом в 2013-2015 гг. // Научный форум. Сибирь. 2016. Т. 2, № 3. С. 51-53.
2. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал Сердечная Недостаточность. 2017. № 18 (1). С. 3-40.
3. Недогода С. В. Снижение сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете 2 типа на фоне лечения лираглутидом и его плейотропный эффект – мандат для кардиолога и терапевта // Российский кардиологический журнал 2018. № 4 (156). С. 89-92.
4. Bailey C. J., Marx N. Cardiovascular protection in type 2 diabetes: insights from recent outcome trials // Diabetes Obes Metab 2019. № 21. P. 3-14.
5. Bouchi R., Nakano Y., Fukuda T. et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial // Endocrine journal. 2017. № 64 (3). P. 269-81.
6. CANVAS: Canagliflozin Reduces CV Events, but at Cost of Amputations – Medscape – Jun 12, 2017.
7. Courrèges J. P., Vilsbøll T., Zdravkovic M. et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes // Diabetic Medicine. 2008. № 25 (9). P. 1129-31.
8. DAPA HF: Dapagliflozin Offers New HF Therapy, Even Sans Diabetes. Medscape – Sep01, 2019.
9. Davies M. J., Bain S. C., Atkin S. L. et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial // Diabetes Care 2016. № 39 (2). P. 222-30.
10. Díaz-Soto G., de Luis D. A., Conde-Vicente R. et al. Beneficial effects of liraglutide on adipocytokines, insulin sensitivity parameters and cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes: a prospective study // Diabetes research and clinical practice. 2014. № 104 (1). P. 92-6.
11. Du Q., Wang Y. J., Yang S. et al. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials // Adv Ther. 2014. № 31. P. 1182-95.
12. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group // Lancet 1998. № 352. P. 854-865.
13. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // European Heart Journal 2019. № 00. P. 1-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
14. Eurich D. T., Weir D. L., Majumdar S. R. et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients // Circ Heart Fail. 2013. № 6. P. 395-402.
15. Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R. et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial // Lancet 2019. № 394. P. 121-130.
16. Global health estimates summary tables: projection of deaths by cause, age and sex. World Health Organization. Geneva, Switzerland, 2013.http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
17. Holman R. R., Bethel M. A., Mentz R. J. et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2017. № 377. P. 1228-1239.
18. Holman R. R., Paul S. K., Bethel M. A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2008. № 359. P. 1577-1589.
19. Holstein A., Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? // Diabetologia. 2005. № 48. P. 2454-2459.
20. Husain M., Birkenfeld A. L., Donsmark M. et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med; doi:10.1056/NEJMoa1901118. Published online ahead of print 11 June 2019.
21. Inzucchi S. E., Bergenstal R. M., Buse J. B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetologia. 2012. № 55. P. 1577-1596.
22. Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. 2019; ehz425, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425.
23. Lamanna C., Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes Obes Metab. 2011. № 13. P. 221-228.
24. Marso S. P., Bain S. C., Consoli A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. 2016. № 375. P. 1834-1844.
25. Marso S. P., Daniels G. H., Brown-Frandsen K. et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2016. № 375. P. 311-322.
26. Maruthur N. M., Tseng E., Hutfless S. et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // Ann Intern Med. 2016. № 164. P. 740-751.
27. Marx N., McGuire D. K. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus // Eur Heart J. 2016. № 37. P. 3192-3200.
28. Masoudi F. A. Thiazolidinediones, Metformin, and Outcomes in Older Patients With Diabetes and Heart Failure: An Observational Study // Circulation. 2005. № 111 (5). P. 583-90.
29. Morrish N. J. et al. Mortality and causes of death in the WHO multinational study of vascular disease in diabetes // Diabetologia. 2001. № 44. P. S14–S21.
30. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors // Diabetes Obes Metab. 2016. № 18. P. 203-16.

31. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W. et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes // N Engl J Med. 2017. № 377. P. 644-57.
32. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K. W., et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS Program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials // Diabetes Obes Metab. 2017. № 19. P. 926-935.
33. Neal B., Perkovic V., Matthews D. R., et al. Rationale, design and baseline char- acteristics of the CANagliflozin cardio-Vascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial // Diabetes Obes Metab. 2017. № 19. P. 387-393.
34. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial // Am Heart J. 2013. № 166 (2). P. 217-223.e11.
35. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence. 2009.
36. Perkovic V., Jardine M. J., Neal B., Bompoint S. et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy// N Engl J Med. 2019. № 380. P. 2295-2306.
37. Pfeffer M. A., Claggett B., Diaz R. et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // N Engl J Med. 2015. № 373. P. 2247-2257.
38. Robinson L. E., Holt T. A., Rees K. et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2013. № 3.
39. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst Rev. 2006. № 1. P. CD002967.
40. Santer R., Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target // Clin J Am Soc Nephrol. 2010. № 5. P. 133-141.
41. Sattar N., McLaren J., Kristensen S. L. et al. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? // Diabetologia. 2016. № 59. P. 1333-1339.
42. Scheen A. J., Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes // Diabetes Metab. 2013. № 39. P. 179-190.
43. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America // Circulation. 2019. № 139:00-00. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000691. New AHA/HFSA Statement on Diabetes and Heart Failure – Medscape –Jun 14, 2019.
44. Vallon V., Thomson S. C. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition // Diabetologia. 2017. № 60. P. 215-225.
45. Verma S., McMurray J. J. V., Cherney D. Z. I. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure // JAMA Cardiol. 2017. № 2. P. 939-940.
46. Whiting D. R., Guariguata L., Weil C., Shaw J. IDF Diabetes Atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes Res Clin Pract. 2011. № 94. P. 311-321.
47. Wiviott S. D. et al. «Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes' // The New England Journal of Medicine. DOI https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1812389.
48. Zavattaro M., Caputo M. et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study // Endocrine. 2015. № 50 (3). P. 620-6.
49. Zelniker T. A., Wiviott S. D., Raz I., Im K. et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet. 2019. № 393. P. 31-39.
50. Zinman B., Wanner C., Lachin J. M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. For the EMPA-REG OUTCOME Investigators // N Engl J Med. 2015. № 373. P. 2117-28.

Контактная информация

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, тел.: +7-922-472-77-30, e-mail: safiullina@tokb.ru.

Сведения об авторах

Сафиуллина Земфира Мидхатовна, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Шалаев Сергей Васильевич, д. м. н, заслуженный деятель науки РФ, профессор, руководитель Центра сердца и сосудов ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница № 1», г. Тюмень; заведующий кафедрой кардиологии и кардиохирургии с курсом скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Ефанов Алексей Юрьевич, д. м. н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии с курсом СМП ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень, руководитель Центра международного образования; зам. директора по медицинской части ГАУЗ ТО НПМЦ, г. Тюмень.

Сидоренко К. А., Судницына А. С., Суплотова Л. А., Романова Н. В.
ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень
ГБУЗ ТО «ОКБ № 2», г. Тюмень

РОЛЬ НЕПРЕРЫВНОГО МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ В ОЦЕНКЕ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ

В современной диабетологии большое внимание уделяется феномену вариабельности гликемии. Стремительно накапливающиеся знания в этой области свидетельствуют о том, что повышенная гликемическая изменчивость является самостоятельным фактором риска микрососудистых осложнений при сахарном диабете. С целью оценки и коррекции вариабельности гликемии в клиническую практику широко внедряется технология непрерывного мониторинга гликемии – метода регистрации изменений концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости. В данном литературном обзоре рассматривается роль данной технологии в оценке гликемической изменчивости.
Ключевые слова: *сахарный диабет, непрерывный мониторинг гликемии, вариабельность гликемии.*

Сахарный диабет (СД) является хроническим прогрессирующим заболеванием, представляющим собой медико-социальную угрозу для здоровья человека. В современном мире эта патология принимает масштабы мировой эпидемии, неуклонно растет количество пациентов. По данным Международной федерации диабета количество людей, страдающих данным заболеванием составляет около 463 миллионов, при сохранении данной тенденции к 2045 г. 700 млн. человек будут иметь СД [19]. Хроническая гипергликемия сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1]. Таким образом, совершенствование методов оценки качества контроля гликемии и прогнозирования риска сосудистых осложнений у пациентов СД остается одной из приоритетных задач диабетологии [6].

Стремительно накапливающиеся знания в этой области свидетельствуют о том, что повышенная гликемическая изменчивость является самостоятельным фактором риска микрососудистых осложнений при СД [20, 34], в связи с этим все больше внимания уделяется такому феномену как вариабельность гликемии (ВГ). Высокая ВГ ассоциирована с выраженностью атеросклероза коронарных и сонных артерий. Влияние супрафизиологических колебаний гликемии на сосудистую стенку реализуется через процессы неферментативного гликирования, окислительный стресс, активацию воспалительных сигнальных путей и дисфункцию эндотелия; при этом эффекты высоких гликемических экскурсий усугубляют влияние хронической гипергликемии [5, 23, 34]. Несомненной остается связь ВГ с риском возникновения гипогликемий и преждевременной смертностью [24, 27]. Кроме того, ВГ сказывается и на качестве жизни пациентов. Данный феномен может приводить к негативному настроению у лиц, страдающих СД, способствовать возникновению депрессии, что в целом приводит к более низкому качеству жизни [29]. Поскольку интенсивное лечение до более низких уровней HbA1c приводит к повышенному риску гипогликемии, пациенты сталкиваются с проблемой коррекции сахароснижающей терапии на протяжении всей жизни, чтобы уменьшить средние уровни гликемии и постпрандиальной гипергликемии, одновременно избегая гипогликемии. Данная цель может быть достигнута только в контексте снижения вариабельности уровней глюкозы [13].

На сегодняшний день предложены различные способы оценки ВГ. Выделяют лабораторные методы исследования, результаты которых выражаются с помощью интегральных показателей и инструментальные методы с дальнейшим расчетом математических индексов гликемических экскурсий. К первой группе относят динамику HbA1c, гликированные протеины сыворотки крови (фруктозамин, гликированный альбумин) и 1,5-ангидроглюцитол. Математические индексы ВГ могут быть рассчитаны на основе данных повторных измерений уровня глюкозы крови, выполненных в лабораторных условиях; данных, находящихся в памяти индивидуального глюкометра, а также данных непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) [4]. Безусловно, каждый из этих методов имеет свои преимущества, однако более широко в практику сегодня внедряется технология НМГ.

НМГ – метод регистрации изменений концентраций глюкозы в интерстициальной жидкости, при котором результаты фиксируются с очень небольшими промежутками на протяжении длительного времени. Непрерывный длительный мониторинг гликемии обеспечивает наиболее полную информацию о направлении, величине, продолжительности, частоте и причинах изменений содержания глюкозы в крови в течение суток, позволяет определить продолжительность нормо-, гипо- и гипергликемии, а также амплитуды колебаний гликемии, что помогает провести интегрированную оценку гликемического контроля по сравнению с оценкой уровня HbA1c [7]. Отмечено, что появление НМГ является значительным шагом в понимании и управлении гликемическими профилями пациентов, что может оказывать влияние на снижение ВГ [7]. В настоящем обзоре представлена информация о роли НМГ в оценке ее вариабельности.

Sidorenko K. A., Sudnitsyna A. S., Suplotova L. A., Romanova N. V.

THE ROLE OF CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING IN ASSESSING GLYCEMIA VARIABILITY

Nowadays much attention is paid to the phenomenon of glycemia variability in diabetology. The rapidly accumulating knowledge in this area suggests that increased glycemia variability is an independent risk factor for microvascular complications in diabetes. To assess and correct glycemia variability in clinical practice a method for recording changes in glucose concentration in the interstitial fluid as the technology of continuous glucose monitoring is widely introduced. This literature review shows the role of this technology in assessing glycemia variability.

Keywords: *diabetes, continuous glucose monitoring, glycemia variability.*

Показания для проведения НМГ. Федеральными клиническими рекомендациями по помповой инсулинотерапии и НМГ у пациентов с СД регламентированы показания и противопоказания для использования данной технологии. Среди показаний отмечены такие как оценка истинного состояния углеводного обмена и ВГ, выявление скрытых гипогликемий, верификация феномена «утренней зари», влияние различных факторов окружающей среды на гликемию и другие [10]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что одной из главных целей мониторирования является выявление у пациента с СД ВГ, оценка его гликемического профиля и коррекция сахароснижающей терапии с учетом особенностей внутри- и межсуточных колебаний.

Сравнение непрерывного мониторирования и самоконтроля уровня гликемии. НМГ в оценке ВГ имеет ряд преимуществ по сравнению с проведением самоконтроля уровня гликемии. На популяции детей с сахарным диабетом 1 типа было показано, что данная технология способствует лучшему гликемическому контролю. Несмотря на отличные уровни HbA1c и целевые значения глюкозы натощак, дети часто испытывают ночную гипогликемию и постпрандиальную гипергликемию, которые не проявляются при регулярном контроле. НМГ также полезен с целью выявления бессимптомной ночной гипогликемии и предотвращения риска тяжелых гипогликемий [15, 17, 18, 28]. На популяции взрослых пациентов было доказано снижение медианной частоты гипогликемических событий на 30% у группы, использующих НМГ по сравнению с контрольной группой, использующих самоконтроль, где частота гипогликемических событий практически не снизилась [32]. Однако, систематический обзор семи исследований по сравнению самоконтроля уровня гликемии и непрерывного мониторирования указывает на недостаточное количество доказательств в поддержку представления о том, что НМГ обеспечивает превосходящее преимущество над самоконтролем гликемии с точки зрения снижения HbA1c [14]. Таким образом, можно сделать вывод, что непрерывное мониторирование должно стать дополнительной мерой гликемического контроля при регулярном проведении пациентами самоконтроля.

Преимущества непрерывного мониторирования гликемии. НМГ улучшает качество гликемического контроля, что отражается в виде более эффективного снижения уровня HbA1c по сравнению с пациентами, не применяющими данную технологию, а также в виде снижения частоты гипогликемий [11, 16, 22]. Данный метод позволяет всесторонне оценить ВГ по статическим и динамическим параметрам, получив при этом результаты, принципиально отличающиеся от результатов изучения вариабельности путем самоконтроля в дискретных временных точках [3, 9]. Кроме того, с помощью данной методики можно получить информацию о стабильности течения СД у пациента. Используя показатель стандартного отклонения (SD), получаемого в отчетах НМГ, имеется возможность расчета коэффициента вариации (CV, %). Расчёт CV производится как SD, разделенное на среднее значение гликемии и умноженное на 100% [2]. Согласно Международному консенсусу по использованию НМГ от 2019 года стабильные уровни глюкозы определяются при значениях CV < 36%, а нестабильные – при значениях CV ≥ 36% [30]. Этим же консенсусом установлены основные показатели, которые могут использоваться для оценки гликемической изменчивости (табл. 1, 2).

Таблица 1

Стандартизированные показатели НМГ для клинической помощи: 2019 г.

1. Количество дней НМГ (рекомендуется 14 дней)
2. Процент активного времени НМГ (рекомендуется 70% данных от 14 дней)
3. Среднее значение глюкозы
4. Индикатор управления глюкозой (GMI)
5. Коэффициент вариации (% CV) уровень ≤ 36%
6. Время выше целевого диапазона (TAR)% от результата и время > 250 мг/дл (> 13,9 ммоль/л) Уровень 2
7. Время выше целевого диапазона (TAR)% от результата и время 181-250 мг/дл (10,1-13,9 ммоль/л) Уровень 1
8. Время в целевом диапазоне (TIR) % от результата и время 70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л) В диапазоне
9. Время ниже целевого диапазона (TBR) % от результата и время 54-69 мг/дл (3,0-3,8 ммоль/л) Уровень 1
10. Время ниже целевого диапазона (TBR) % от результата и время < 54 мг/дл (< 3,0 ммоль/л) Уровень 2

Помимо возможности оценки самой ВГ, в клинической практике НМГ помогает лучше понять, как питание, физическая нагрузка, сопутствующие заболевания, разные дозы сахароснижающих или иных

Таблица 2

Руководство по целям для оценки гликемического контроля для взрослых с сахарным диабетом 1 или 2 типа и лиц старшего возраста/высокого риска

	TIR		TBR		TAR	
Диабетическая группа	% от результата; время в течение дня	Целевой уровень	% от результата; время в течение дня	Ниже целевого уровня	% от результата; время в течение дня	Выше целевого уровня
Тип 1/Тип 2	>70%; > 16 ч 48 мин	70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л)	<4% < 1 ч <1% < 15 мин	<70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л) < 54 мг/дл (< 3,0 ммоль/л)	<25% < 6 ч <5% < 1 ч 12 мин	>180 мг/дл (> 10,0 ммоль/л) > 250 мг/дл (> 13,9 ммоль/л)
Лица старшего возраста / высокого риска. Тип 1/Тип 2	> 50%; > 12ч	70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л)	<1% < 15 мин	<70 мг/дл (< 3,9 ммоль/л)	<10% < 2 ч 24 мин	>250 мг/дл (> 13,9 ммоль/л)

препаратов и другие факторы влияют на гликемию и ее вариабельность [2]. Это позволяет инициировать изменения в терапии пациентов, дать более целенаправленные рекомендации по соблюдению диеты и выполнению физических упражнений [8, 33]. Очевидной остается роль НМГ в выявлении бессимптомных и ночных гипогликемий, что позволяет более целенаправленно работать в этом отношении, уменьшать риски их возникновения, способствуя улучшению гликемического профиля пациента [12].

На приведенных ниже рисунках отображены гликемические профили, полученные по данным НМГ, здорового человека (рис. 1), пациента со стабильным течением сахарного диабета 1 типа (рис. 2) и пациента с сахарным диабетом 1 типа, имеющим ВГ (рис. 3).

Проблемы использования непрерывного мониторирования гликемии. Несмотря на преимущества НМГ, имеются проблемы широкого внедрения данной технологии в клиническую практику. Среди них определены такие как высокая стоимость, надежность измерений (особенно в системах более раннего поколения), проблемы человеческого фактора, отсутствие стандартизированного формата для отображения результатов и неопределенность в отношении того, как лучше всего использовать данные НМГ для принятия терапевтических решений [21]. Международный консенсус по использованию непрерывного мониторирования гликемии от 2017 года также среди проблем отмечает отсутствие стандартизованных показателей для интерпретации показателей НМГ [31]. Среди проблем выделяют также перегруженность отчетов НМГ информацией (обычный 2-недельный отчет может содержать более 2000 значений глюкозы). Поэтому они сложны для анализа. К тому же далеко не каждый пациент и даже специалист может правильно интерпретировать полученные результаты [9]. Все это может привести к дополнительным трудностям в управлении ВГ у пациентов с СД.

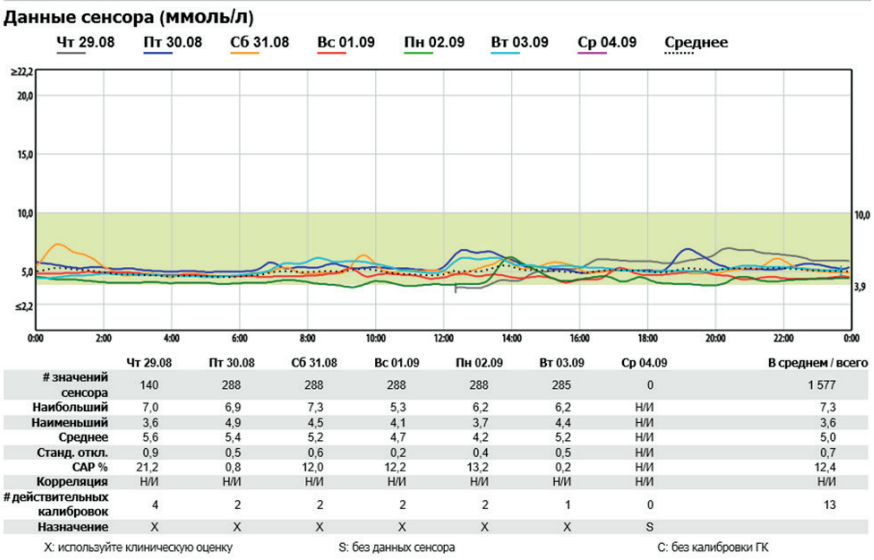
Заключение. НМГ на сегодняшний день является уникальной современной технологией, которая активно внедряется в клиническую практику. Это предоставляет возможность оптимизировать оценку гликемического контроля и обеспечить контроль над ВГ. Не остается сомнений, что применение данной методики, внедрение ее в диагностические программы позволит улучшить показатели гликемии у пациентов с СД. Однако, до сих пор остаются вопросы, касающиеся интерпретации данных, полученных по результатам проведенного НМГ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Шестакова М.В, Майоров А. Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. DOI: 10.14341/DM221S1.
2. Древаль А. В., Древаль О. А., Старостина Е. Г. Непрерывное мониторирование гликемии в клинической практике и новые методы анализа его результатов // Проблемы эндокринологии. 2013. № 4. С. 41-47.
3. Древаль О. А. Непрерывное мониторирование гликемии в оценке эффективности лечения сахарного диабета: автореф. ... канд. мед. наук. М., 2013. С.5.
4. Климонов В. В. Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: моногр. Новосибирск: ИПЦ НГУ. 2016. С. 37-60.
5. Климонтов В. В. Влияние вариабельности гликемии на риск развития сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете // Кардиология. 2018. № 58 (10). С. 80, 82-85.
6. Климонтов В. В., Мякина Н. Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 77.
7. Мохорт Т. В., Махлина Е. С., Машкова М. А. Возможности использования системы длительного мониторинга глюкозы при сахарном диабете 1-го типа // Практикующему эндокринологу. 2012. № 1 (41). С. 43.
8. Филиппов Ю. И. Непрерывное мониторирование концентрации глюкозы крови в практике эндокринолога // Ожирение и метаболизм. 2012. № 4. С. 15-22.
9. Черникова Н. А. Амбулаторный профиль глюкозы и новая сенсорная технология – своевременная помощь в управлении диабетом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 20-25.
10. Шестакова М. В., Майоров А. Ю., Филиппов Ю. И., Ибрагимова Л. И. и др. Федеральные клинические рекомендации по помповой инсулинотерапии и непрерывному мониторированию гликемии у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61, № 6. С. 55-78.
11. Ayman A. Al Hayek, Asirvatham A. Robert, Mohammed Al Dawish, Rania A. Ahmed et al. The Evolving Role of Short-

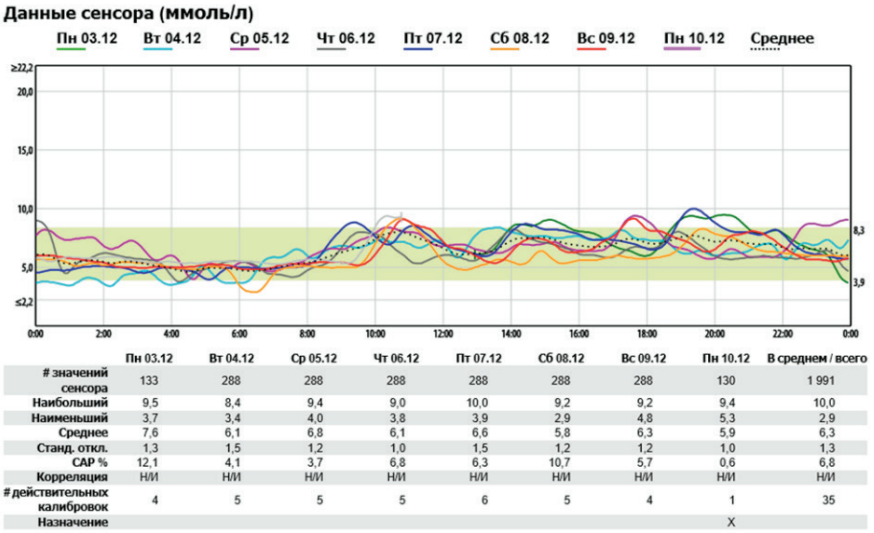
Term Professional Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control and Hypoglycemia Among Saudi Patients with Type 1 Diabetes: A Prospective Study // Diabetes Ther. 2015. P. 329-335.
12. Boris Kovatchev and Claudio Cobelli. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes // Diabetes Care. 2016. Vol. 39.
13. Boris P. Kovatchev. Metrics for glycaemic control – from HbA1c to continuous glucose monitoring // ADVANCE ONLINE PUBLICATION. 2017. P. 1-12.
14. Chetty V., Almulla A., Odueyungbo A., Thabane L. The effect of continuous subcutaneous glucose monitoring (CGM) versus intermittentwhole blood finger-stick glucose monitoring (SBGM) on hemoglobin A1c (HBA1c) levels in Type I diabetic patients: a systematic review // Diabet Res ClinPract. 2008. Vol. 81. № 1. P. 79-87.
15. Cornelis A J van Beers, J Hans DeVries, Susanne J Kleijer, Mark M Smits et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (in control): a randomised, open-label, crossover trial // Published online September 15, 2016.
16. David Rodbard. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes // Diabetes technology & therapeutics. 2017. Vol. 19. P. 25-37.
17. Elizabeth Boland, Teresa Monsod, MariaDelucia, Cynthia A. Brandt et al. Limitations of Conventional Methods ofSelf-Monitoring of Blood Glucose // Diabetes Care. 2001. Vol.24. № 11.
18. H. Peter Chase, Laura M. Kim, Susie L. Owen, Todd A. Mac Kenzie et al. Continuous Subcutaneous Glucose Monitoring in Children With Type 1 Diabetes // Pediatrics. 2001. Vol. 107 № 2.



	Чт 29.08	Пт 30.08	Сб 31.08	Вс 01.09	Пн 02.09	Вт 03.09	Ср 04.09	В среднем / всего
# значений сенсора	140	288	288	288	288	285	0	1 577
Наибольший	7,0	6,9	7,3	5,3	6,2	6,2	Н/И	7,3
Наименьший	3,6	4,9	4,5	4,1	3,7	4,4	Н/И	3,6
Среднее	5,6	5,4	5,2	4,7	4,2	5,2	Н/И	5,0
Станд. откл.	0,9	0,5	0,6	0,2	0,4	0,5	Н/И	0,7
CAP %	21,2	0,8	12,0	12,2	13,2	0,2	Н/И	12,4
Корреляция	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И
# действительных калибровок	4	2	2	2	2	1	0	13
Назначение	X	X	X	X	X	X	S	

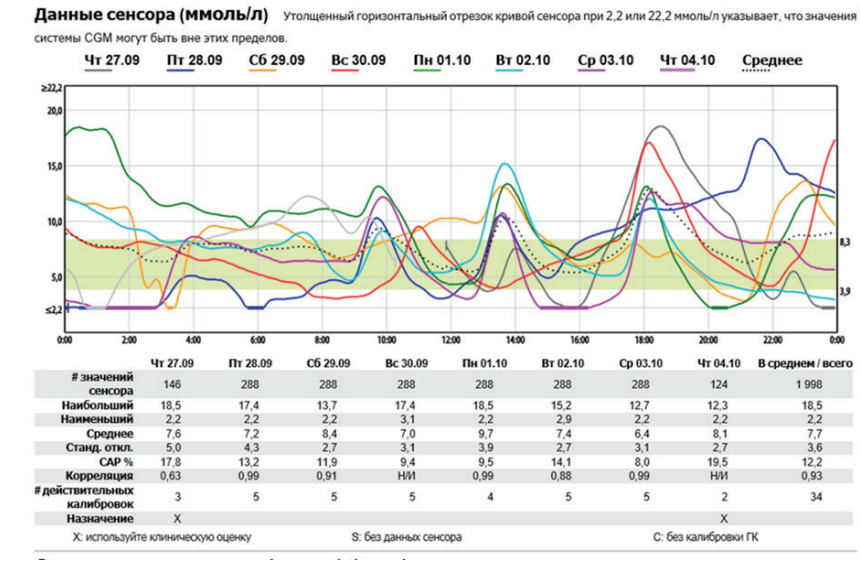
X: используйте клиническую оценку S: без данных сенсора C: без калибровки ГК

Рис. 1. Профиль здорового человека



	Пн 03.12	Вт 04.12	Ср 05.12	Чт 06.12	Пт 07.12	Сб 08.12	Вс 09.12	Пн 10.12	В среднем / всего
# значений сенсора	133	288	288	288	288	288	288	130	1 991
Наибольший	9,5	8,4	9,4	9,0	10,0	9,2	9,2	9,4	10,0
Наименьший	3,7	3,4	4,0	3,8	3,9	2,9	4,8	5,3	2,9
Среднее	7,6	6,1	6,8	6,1	6,6	5,8	6,3	5,9	6,3
Станд. откл.	1,3	1,5	1,2	1,0	1,5	1,2	1,2	1,0	1,3
CAP %	12,1	4,1	3,7	6,8	6,3	10,7	5,7	0,6	6,8
Корреляция	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И	Н/И
# действительных калибровок	4	5	5	5	6	5	4	1	35
Назначение								X	

Рис. 2. Пациент со стабильным течением сахарного диабета 1 типа



	Чт 27.09	Пт 28.09	Сб 29.09	Вс 30.09	Пн 01.10	Вт 02.10	Ср 03.10	Чт 04.10	В среднем / всего
# значений сенсора	146	288	288	288	288	288	288	124	1 998
Наибольший	18,5	17,4	13,7	17,4	18,5	15,2	12,7	12,3	18,5
Наименьший	2,2	2,2	2,2	3,1	2,2	2,9	2,2	2,2	2,2
Среднее	7,6	7,2	8,4	7,0	9,7	7,4	6,4	8,1	7,7
Станд. откл.	5,0	4,3	2,7	3,1	3,9	2,7	3,1	2,7	3,6
CAP %	17,8	13,2	11,9	9,4	9,5	14,1	8,0	19,5	12,2
Корреляция	0,63	0,99	0,91	Н/И	0,99	0,88	0,99	Н/И	0,93
# действительных калибровок	3	5	5	5	4	5	5	2	34
Назначение	X							X	

X: используйте клиническую оценку S: без данных сенсора C: без калибровки ГК

Рис. 3. Пациент с сахарным диабетом 1 типа, имеющий вариабельность гликемии

19. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. P. 4.
20. Jan Škrha, Jan Šoupal, Jan Škrha Jr, Martin Prázný. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications // Rev EndocrMetabDisord. Published online: 15 March 2016.
21. John R. Petrie, Anne L. Peters, Richard M. Bergenstal, Reinhard W. Holl et al. Improving the Clinical Value and Utility of CGM Systems: Issues and Recommendations // Diabetes Care. 2017. № 60 (12). P. 2319-2328.
22. Joseph A. Sierra, Mona Shah, Max S. Gill, Zachery Flores et al. Clinical and economic benefits of professional CGM among people with type 2 diabetes in the United States: analysis of claims and lab data // Journal of Medical Economics. 2017. № 21 (1). P. 1-13.
23. Louis Monnier, Emilie Mas, Christine Ginet, Franc¸oise Michel et al. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes // JAMA. 2006. Vol. 295. № 14. P. 1681-1687.
24. Marjolein K. Sechterberger, Yoeri M. Luijf and J. Hans DeVries. Poor Agreement of Computerized Calculators for MeanAmplitude of Glycemic Excursions // Diabetes technology & therapeutics. 2014. Vol. 16. № 2. P. 72-74.
25. Monnier L., Colette C., Owens D. R. The application of simple metrics in the assessment of glycaemic variability // Diabetes and Metabolism. 2018. P. 1-7.
26. Robert Vigersky, Maneesh Shrivastav. Role of continuous glucose monitoring for type 2 in diabetes management and research // Journal of Diabetes and Its Complications. 2016. P. 1-8.
27. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments // Diabetes technology & therapeutics. 2018. Vol. 20. P. 5-13.
28. Sara Bachmann, Melanie Hess, Eva Martin-Diener, Kris Denhaerynck et al. Nocturnal Hypoglycemia and Physical Activity in Children With Diabetes: New Insights by Continuous Glucose Monitoring and Accelerometry // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. e95-e96.
29. Sue Penckofer, Lauretta Quinn, Mary Byrn, Carol Ferrans et al. Does Glycemic Variability Impact Mood and Quality of Life? // Diabetes Technology & Therapeutics. 2012. Vol. 14, № 4. P. 303-309.
30. Tadej Battelino, Thomas Danne, Richard M. Bergenstal. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range // Diabetes Care. 2019. P. 1-11.
31. Thomas Danne, Revital Nimri, Tadej Battelino, Richard M. Bergensta et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. 2017. № 40 (12). P. 1631-1640.
32. Tonya Riddlesworth, David Price, Nathan Cohen, Roy W. Beck. Hypoglycemic Event Frequency and the Effect of Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes Using Multiple Daily Insulin Injections // Diabetes Ther. 2017. P. 947-950.
33. Viswanathan Mohan, Sunil Jain, Jothydev Kesavadev, Manoj Chawla et al. Use of Retrospective Continuous GlucoseMonitoring for Optimizing Management of Type2 Diabetes in India // Journal of The Association of Physicians of India. 2016. Vol. 64. P.16-21.
34. Yoshifumi Saisho. Glycemic Variability and Oxidative Stress: A Link between Diabetes and Cardiovascular Disease? // International Journal of Molecular Sciences. 2014. Vol. 15. P. 18381-18406.

Контактная информация

Сидоренко Ксения Андреевна, тел.: +7-902-818-56-60, e-mail: ksu-sidorenko@mail.ru.

Сведения об авторах

Сидоренко Ксения Андреевна, клинический ординатор кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Судницына Анна Сергеевна, очный аспирант кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Суплотова Людмила Александровна, профессор, д. м. н., заведующая курсом эндокринологии кафедры терапии ИНПР с курсами эндокринологии, функциональной и ультразвуковой диагностики ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень.

Романова Наталья Валерьяновна, к. м. н., заведующая эндокринологическим отделением ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница» № 2, г. Тюмень.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКАЯ НАУКА И ОБРАЗОВАНИЕ УРАЛА»

Виды рукописей, которые принимает журнал:

– *Оригинальные статьи* должны содержать новые, еще не опубликованные результаты собственных научных исследований. Работа должна состоять из следующих разделов: введение (краткое с ориентацией читателя в отношении проблемы, ее актуальности и задач исследования), цель исследования, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение и заключение. **Резюме должно быть структурировано и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова).** Список литературы должен содержать от 10 до 20 источников литературы. При статистической обработке данных необходимо указывать использованные методы и приводить наименования показателей.
– *Обзор литературы* должен содержать от 30 до 60 источников литературы с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.
– *Описание клинического случая*, *мнение по проблеме* должны содержать до 15 источников литературы с кратким (до 150 слов) неструктурированным резюме.

1. Все присылаемые статьи проверяются при помощи программно-аппаратного комплекса «Антиплагиат». Допустимый лимит заимствований, при котором работа допускается в печать не более 30%.
2. Электронный вариант статьи, а также все сопроводительные документы пересылается на электронный адрес редакции: redotdel@tyumsma.ru, efan_8484@mail.ru
3. Статья в обязательном порядке должна содержать официальное направление в печать, заверенное круглой печатью учреждение, а также рецензию, подписанную доктором медицинских наук.
4. Направление работ, которые напечатаны в других изданиях или посланы для опубликования, не допускается. Все представляемые статьи рецензируются в обязательном порядке. Редакция оставляет за собой право сокращения и редактирования статей. По согласованию с редакцией возможно ускоренное рассмотрение статей для публикации в журнале.
5. Статья должна быть направлена в формате Word, 14 шрифт, интервал одинарный, выравнивание по ширине. Таблицы и название каждого раздела подписываются жирным шрифтом, выравнивание названия таблиц по центру страницы.
6. В начале 1-й страницы пишутся:

а) инициалы авторов и фамилии жирным шрифтом (Иванов И.И., Петров И.М.), в фамилиях авторов сноски в виде надстрочных цифр, указывающих какую организацию представляет автор, НЕ ставятся;
б) официальные название учреждения, из которого направляется работа (жирным шрифтом). При этом - идет сокращение ФГБУ, ГБОУ и т.п.; кавычки не ставятся; Минздрава России, город с буквой «г.» (ГАУЗ ТО «Научно-практический медицинский центр, г. Тюмень)
в) название статьи заглавными буквами жирным шрифтом (**ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ В ТЮМЕНСКОМ РЕГИОНЕ**);
г) резюме
д) ключевые слова (не более 5-7 слов).

Авторы, название статьи, резюме и ключевые слова дублируются на английском языке. Перевод должен быть выполнен в соответствии с грамматическими правилами английского языка, использование онлайн-переводчиков не допускается!. После этого идет основной текст статьи (со всеми обязательными разделами).

7. Резюме должно обязательно быт структурированное, т.е. если это собственное исследование, необходимы разделы: Цель, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы или заключение.
8. ОБЯЗАТЕЛЬНО на последней странице статьи указывается контактная информация (телефон, e-mail) основного автора для переписки с читателями и далее указывается полностью сведения обо всех соавторах статьи (ФИО (полностью), ученая степень, должность, место работы).

Пример оформления:

Контактная информация (жирным шрифтом): **Иванов Иван Иванович (ФТО полностью) - тел.: 8922000000. E-mail: IvanovII@mail.ru.**

Сведения об авторах:

Должности и звания (Используются традиционные сокращения: м.н.с, с.н.с., в.н.с., к.м.н., к.б.н., д.м.н.), заведующий сокращается до зав., далее пишется полное название лаборатории/отделения/кафедры; директор, руководитель, профессор - не сокращается.

При указанием сведений об авторах каждый последующий автор указывается с новой строки. ФИО выделяется жирным шрифтом. Затем ставится тире и через запятую указываются регалии: сначала ученая степень (сокращенно, д.м.н.),звание (заслуженный врач РФ) затем занимаемая должность и место работы, город.

Иванов Петр Иванович (жирным шрифтом) – д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой внутренних болезней Московского Государственного медицинского университета, г. Москва.

9. Оформление графиков, схем и рисунков:

– Названия графиков и рисунков, а также примечания к ним следует располагать под рисунком/графиком или их следует поместить в конце текста статьи. Рисунки не должны повторять материалов таблиц.
– Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица размещается в конце текста (после списка литературы) с номером, названием и пояснением (примечание, сокращения).
– В таблицах должны быть четко указаны размерность показателей и форма представления данных (M±m; M±SD; Me; Mo; перцентили и т. д.). Все цифры, итоги и проценты должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте. Пояснительные примечания приводятся ниже таблицы при необходимости. Символы сносок должны приводиться в следующем порядке: *, †, §, ||, ¶, #, **, †† и т. д. Сокращения должны быть перечислены в сноске под таблицей в алфавитном порядке.
– Если ссылка на рисунок или таблицу включена в предложение, используется полное написание слова – «рисунок 1», «таблица 1»; если слова заключаются в скобки, используется сокращение – (рис. 1), (табл. 1).

11. Необходимо соблюдать правильную подготовку графиков/диаграмм для журнала. Диаграммы и графики должны быть выполнены только в Microsoft Graf и вставлены в текст таким образом, чтобы они могли быть отредактированы, и иметь плоский а не объемный вид. Внедрение графиков/диаграмм в файл doc. (Word) без возможности их дальнейшего редактирования недопустимо, в связи с тем, что авторские иллюстрации нуждаются в дополнительной обработке в противном случае графики будут удаляться из публикации. Поэтому внедрение должно быть выполнено корректно как Edit I Paste Special с выбором опции «Microsoft Excel Chart Object». Не допускается добавление пояснительных надписей к графику или диаграмме (чисел по осям, единиц измерений и т. д.) в файле Word: все они должны быть сделаны в Microsft Graph, то есть там же, где и график/диаграмма. Цветные графики/диаграммы должны быть преобразованы в черно-белый вариант (с градациями по шкале серого от белого до черного).
12. В тексте статьи все сокращения и аббревиатуры (кроме общепринятых сокращений физических, химических и математических величин или терминов) должны быть расшифрованы при первом упоминании. Сложные формулы, цитаты и дозировки лекарственных средств визируются авторами на полях. При использовании сложных

терминов следует, придерживаться соответствующей международной номенклатуры. Специальные термины следует приводить по тексту в русской транскрипции. Фамилии отечественных авторов пишутся с инициалами, фамилии зарубежных авторов в тексте даются в иностранной транскрипции также с инициалами. В тексте статьи следует использовать систему СИ. Формулы должны быть представлены в электронной форме. Написание цифр, символов, формул от руки не допускается.

13. Знаки ±, ≤, ≥ и т. п. должны быть вставлены как спецсимволы (в Word – меню «Вставка» → «Символ»). Использование подчеркивания в них не допускается.
14. В тексте ссылки даются номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала на русском, затем на иностранном языке). Ссылки оформляются в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008.

Примеры оформления библиографических ссылок

Ссылка на однотомные издания:

Ковшиков В. А., Глухов В. П. Психолингвистика: теория речевой деятельности: учеб. пособие для студентов педвузов. 4-е изд., перераб. и доп. / под ред. А. В. Чашкина. М.: Астрель, 2006. 319 с.

Ссылка на многотомные издания:

Малый А. И. Введение в законодательство Европейского сообщества: в 3-х т. Архангельск, 2002. Т. 1. С. 7.

Ссылка на статью в журнале:

Ефимова Т. Н., Кусакин А. В. Охрана и рациональное использование болот в Республике Марий Эл // Проблемы региональной экологии. 2007. Т. 5, № 1. С. 80-86.

Shannon C., Smith I. Brest cancer in adolescents and young women // Eur. J. Cancer. 2003. Vol. 39, № 18. P. 26-28.

Ссылка на статью в сборнике:

Двинянинова Г. С. Коммуникативный статус в дискурсе // Социальная власть языка : мат-лы конф. (Воронеж, 1 мая 2001). Воронеж: Принтэк, 2001. С. 101-106.

Ссылка на диссертацию:

Вишняков И. В. Модели и методы оценки коммерческих банков в условиях неопределенности: дис. ... канд. экон. наук: 08.00.13. М., 2002. 234 с.

Ссылка на электронный ресурс:

Дирина А. И. Право военнослужащих Российской Федерации на свободу ассоциаций // Военное право: сетевой журн. 2007. URL: http://www.voennoepravo.ru/node/2149 (дата обращения: 19.09.2007).

Обращаем внимание, что при оформлении библиографических ссылок на статью в журнале тире не ставится. Сначала указываются фамилия и инициалы авторов (если таковых много, то указываются первые четыре и ставится «и др».). Далее через точку следует название статьи // (двойной слэш) Название журнала. Номер в котором издана статья. Номера страниц.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ПО СРОКАМ ПОДАЧИ СТАТЕЙ

Уважаемые авторы!

Сроки подачи статей в журнал «Медицинская наука и образование Урала»:

В первый номер (срок выхода – конец марта) – до 10 марта.

Во второй номер (срок выхода – конец июня) – до 10 июня.

В третий номер (срок выхода – конец сентября) – до 10 сентября.

В четвертый номер (срок выхода – конец декабря) – до 10 декабря.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ТУ72-01257 от 24 июня 2015 года,
выданное Управлением Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
по Тюменской области, Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре и Ямало-Ненецкому автономному округу.

Издатель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России) 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54.

Макет подготовлен научно-издательским отделом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.
625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54. Тел. (3452) 20-07-07, e-mail: redotdel_tgma@mail.ru

Подписано в печать 29.12.2019.
Формат 60×84/8. Усл. печ. л. 30,0. Гарнитура Calibri, Free Seet. Бумага гознак. Печать цифровая. Тираж 1000 экз.
Заказ № 617. Цена свободная.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.
Все исключительные (имущественные) права с момента получения материалов от авторов принадлежат редакции.
Редакция оставляет за собой право на корректуру, редактирование и сокращение текстов.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Полное или частичное воспроизведение или размножение каким бы то ни было способом,
опубликованных в настоящем издании допускается только с письменного разрешения издательства.

Отпечатано в рекламно-издательском центре «Айвекс» (ИП Батурин А. В.)
625032, г. Тюмень, проезд 7-й Губернский, 43. Тел.: +7-908-869-84-89, +7 (3452) 217-237.
E-mail: aiveks@mail.ru. www.aiveks.ru.

Подписной индекс Роспечати 35624