Научно-практическое издание

Зарегистрировано Государственным комитетом РФ по печати. Свидетельство о регистрации средства массовой информации от 16.04.1999 г. № 018703.

Издается ежеквартально.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на **«ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ»** обязательна.

Редакторы
В.Я. Апчел
С.М. Ефимчик

Компьютерная верстка
Н.А. Дергачёвой

Адрес редакции:
194044, Санкт-Петербург,
ул. Академика Лебедева, дом 6
Тел. (812) 329-7194
Факс (812) 542-4609

E-mail: vestnikrmma@mail.ru

Тираж 300 экз.

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ООО «Издат-Принт»
394033 Воронежская область,
г. Воронеж, Ленинский пр. 119А,
офис 208
Заказ 345

ISSN 1682-7392

© «Вестник Российской военно-медицинской академии»

Индекс для подписки
в агентстве «Роспечать» – 70943;
в агентстве «Прессинформ» – 15389

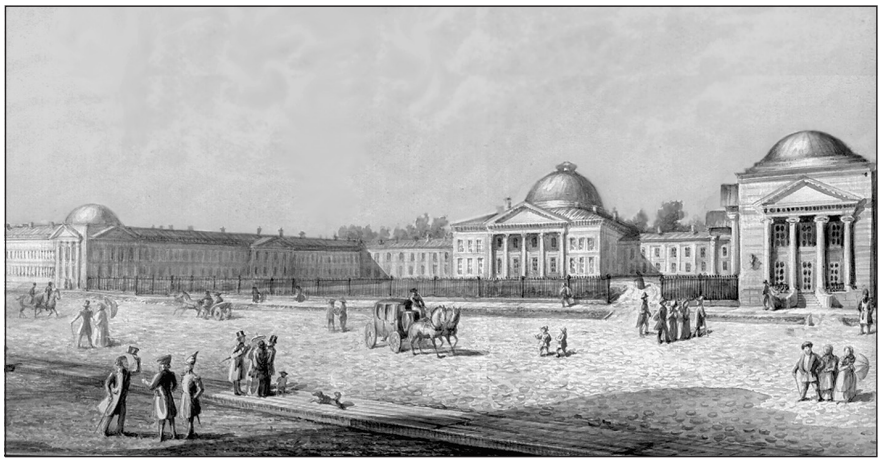
ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

VESTNIK ROSSIISKOI VOENNO-MEDICINSKOI ACADEMII

УЧРЕДИТЕЛЬ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Главный редактор
А.Н. БЕЛЬСКИХ



2017 1 (57)

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

Главный редактор
член-корр. РАН
д.м.н. профессор А.Н. Бельских

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор **Котив Б.Н.** *(зам. главного редактора)*
д.м.н. профессор **Цыган В.Н.** *(зам. главного редактора)*
д.м.н. профессор **Апчел В.Я.** *(ответственный секретарь)*

д.м.н. профессор **Алексанин С.С.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Беляев А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Будко А.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. доцент **Бунин С.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Гайворонский И.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Гайдар Б.В.** (*Санкт-Петербург*)
к.м.н. доцент **Ивченко Е.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Лобзин Ю.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Майстренко Н.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. **Мироненко А.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.фарм.н. профессор **Мирошниченко Ю.В.** (*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН, д.м.н. профессор **Одинак М.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Парфенов В.Е.** (*Санкт-Петербург*)
к.м.н. **Рыжман Н.Н.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Самохвалов И.М.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Софронов Г.А.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Халимов Ю.Ш.**(*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Хубулава Г.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Хурцилава О.Г.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Чепур С.В.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Черешнев В.А.** (*Екатеринбург*)
академик РАН, д.м.н. профессор **Шевченко Ю.Л.** (*Москва*)
д.м.н. профессор **Шелепов А.М.** (*Санкт-Петербург*)
д.м.н. профессор **Шустов С.Б.**(*Санкт-Петербург*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Щербук Ю.А.** (*Санкт-Петербург*)
академик РАН д.м.н. профессор **Ушаков И.Б.** (*Москва*)
член-корр. РАН д.м.н. профессор **Фисун А.Я.** (*Москва*)
академик РАН д.м.н. профессор **Янов Ю.К.** (*Санкт-Петербург*)

VESTNIK ROSSIISKOI VOENNO-MEDICINSKOI ACADEMII

Editor-in-Chief
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor A.N. Belskykh

Editorial board

M.D. professor **Kotiv B.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Tsygan V.N.** (*deputy editor*)
M.D. professor **Apchel V.Ya.** (*executive secretary*)

M.D. professor **Alexanin S.S.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Belyaev A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Budko A.A.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. docent **Bunin S.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Gaivoronskiy I.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Gaidar B.V.** (*Saint-Petersburg*)
C.M.S. docent **Ivchenko E.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Lobzin Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Maistrenko N.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. **Mironenko A.N.** (*Saint-Petersburg*)
D.Ph.S. professor **Miroshnichenko Yu.V.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Odinak M.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Parfienov V.E.** (*Saint-Petersburg*)
C.M.S. **Ryzhman N.N.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Samokhvalov I.M.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Sofronov G.A.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khalimov Yu. Sh.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Khubulava G.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Khurtsilava O.G.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Chepur S.V.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Chereshnev V.A.** (*Ekaterinburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Shevchenko Yu.L.** (*Moscow*)
M.D. professor **Shelepov A.M.** (*Saint-Petersburg*)
M.D. professor **Shustov S.B.** (*Saint-Petersburg*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Scherbuk Yu.A.** (*Saint-Petersburg*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Ushakov I.B.** (*Moscow*)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Fisun A.Ya.** (*Moscow*)
academician of the Russian Academy of Sciences M.D. professor **Yanov Yu.K.** (*Saint-Petersburg*)

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук
Журнал включен в Реферативный журнал и Базы данных ВИНИТИ
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Григорян К.Х., Шафигуллина З.Р., Кухианидзе Е.А., Ворохобина Н.В., Великанова Л.И., Шустов С.Б., Стрельникова Е.Г., Кузнецова А.В.
Сочетание классических проб и высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов в диагностике субклинического синдрома Кушинга 7

Човдурбаев Н.Ж., Исмаилов Ж.К., Ионцев В.И.
Применение атравматической иглы для пункционной биопсии при туберкулезе периферических лимфатических узлов 12

Гайнетдинова Д.Д., Тухфатуллина С.И.
Клинико-лабораторное сопоставление и показатели транскраниальной допплерографии у женщин, страдающих головными болями и антифосфолипидным синдромом 16

Гузева В.И., Быкова О.Н., Касумов В.Р., Гузева В.В., Гузева О.В., Маслова Л.Н., Виноградов В.В.
Особенности клинического течения аденомы гипофиза у лиц молодого возраста 21

Иорданишвили А.К., Мороз П.В.
Эндодонтопародонтальные поражения у взрослых 24

Вишняков Н.И., Кочорова Л.В., Цивьян Б.Л.
Повышение информированности пациенток как важный компонент лечения миомы матки 28

Малов Ю.С., Изотова А.Б.
Нарушение фаз сердечного цикла у больных сердечной недостаточностью 31

Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И.
Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса 37

Сердюков Д.Ю., Гордиенко А.В., Григорьев С.Г., Мавренков Э.М., Игнатов О.Г.
Сердечно-сосудистый риск и признаки субклинического атеросклероза у военнослужащих в условиях Арктики 43

Улюкин И.М., Григорьев С.Г., Сильчук А.М., Сильчук С.М.
Совладание со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями у лиц молодого возраста 48

Груздева А.А., Мушников Д.Л., Семенова Е.А.
Социокультурные технологии работы с пациентами кардиологического профиля 51

Акопян Р.А., Печеникова В.А.
Морфологические и иммуногистохимические особенности лейомиоматозной пролиферации, ассоциированной с аденомиозом 55

Соловьев И.А., Лычев А.Б., Дымников Д.А., Лотоцкий М.М.
Возможности эндовидеохирургического лечения гигантской эхинококковой кисты печени 61

Роздобара М.В., Халиков А.Д., Соловьев И.А., Щеголев А.В., Ростомашвили Е.Т.
Полностью имплантируемая спинальная порт-система для пролонгированного обезболивания при хроническом болевом синдроме у онкологического больного 64

Кахиани Е.И., Цыган В.Н., Чаава Л.И., Святов Д.И., Сафина Н.С., Жулев С.Н.
Исследование психофизиологического статуса женщин, перенесших гистерэктомию 68

Кчеусо А.В., Шаров В.О., Мулендеев С.В., Скворцов В.А., Кошелев Т.Е., Власьева О.В., Шаповалов С.Г., Соловьев И.А.
Возможности использования торакодорсального лоскута при реконструкции молочной железы 72

CLINICAL STUDIES

Grigoryan K.Kh., Shafigullina Z.R., Kukhianidze E.A., Vorokhobina N.V., Velikanova L.I., Shustov S.B., Strelnikova E.G., Kuznetsova A.V.
Combination of classical tests and high performance liquid chromatography for glucocorticoids determination in the subclinical Cushing's syndrome diagnostics 7

Chovdurbaev N.Zh., Ismailov Zh.K., Iontcev V.I.
The application of atraumatic needle for puncture biopsy in tuberculosis of peripheral lymph nodes 12

Gaynetdinova D.D., Tukhfatullina S.I.
Association of clinical and laboratory manifestations and transcranial Doppler parameters in women with headaches and antiphospholipid syndrome 16

Guzeva B.I., Bykova O.N., Kasumov B.R., Guzeva V.V., Guzeva O.V., Maslova L.N., Vinogradov V.V.
Clinical features of pituitary adenomas in persons of young age 21

Iordanishvili A.K., Moroz P.V.
Endodontic-parodontal diseases at adults 24

Vishnyakov N.I., Kochorova L.V., Tsivyan B.L.
Increasing awareness of patients as an important component of treatment of uterine fibroids 28

Malov Yu.S., Izotova A.B.
Cardiac cycle phases impairment among patients with congestive heart failure 31

Lutskyy I.S., Liutykova L.V., Lutskyy E.I.
The pathophysiologic mechanisms of formation endothelial dysfunction in condition of the chronic psycho-emotional stress 37

Serdyukov D.Yu., Gordienko A.V., Grigoryev S.G., Mavrenkov E.M., Ignatov O.G.
Cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis signs in a military contingent based in the Arctic 43

Uliukin I.M., Grigorjev S.G., Silchuk A.M., Silchuk S.M.
Coping with stressful and problematic for the individual situations of young people 48

Gruzdeva A.A., Mushnikov D.L., Semenova E.A.
Socio-cultural technologies of work with patients of cardiological profile 51

Akopyan R.A., Pechenikova V.A.
Morphological and immunogistochemical features of leiomyomatous proliferation associated with adenomyosis 55

Soloviev I.A., Lychev A.B., Dymnikov D.A., Lototskiy M.M.
The possibility of endovideosurgical treatment of a giant hydatid cysts of the liver 61

Rozdobara M.V., Khalikov A.D., Soloviev I.A., Shchegolev A.V., Rostomashvili E.T.
Fully implantable spinal port system for prolonged analgesia in chronic pain syndrome in cancer patients 64

Kakhiani E.I., Tsygan V.N., Chaava L.I., Svyatov D.I., Safina N.S., Zchulev S.N.
Research of psychophysiological status of women after hysterectomy 68

Kcheuso A.V., Sharov V.O., Mulendeev S.V., Skvortsov V.A., Koshelev T.E., Vlas'eva O.V., Shapovalov S.G., Soloviev I.A.
The possibility of using thoracodorsal flap in mammary gland reconstruction 72

Горичный В.А., Язенок А.В., Иванов М.Б., Ветошкин С.Л., Загородников Г.Г., Фомичев А.В.
Особенности сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза у военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия.....75

Михайлов А.В., Романовский А.Н., Каштанова Т.А., Новикова А.В., Шлыкова А.В., Потанин С.А., Кузнецов А.А.
Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии 82

Темирханова К.Т., Цикунов С.Г., Апчел В.Я., Пятибрат Е.Д.
Особенности психологического статуса у девочек республики Дагестан, матери которых в догравидарном периоде пережили высокий риск террористической угрозы 85

Усенко Г.А., Васендин Д.В., Усенко А.Г., Шакирова Н.А.
Взаимосвязь между гелиометеофакторами и уровнем утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией с различным темпераментом.....89

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ефремов А.В., Тулеутаев М.Е., Сафронов И.Д., Самсонова Е.Н., Кривошапкин И.А., Колодин Д.Л., Овсянко Е.В.
Изменение параметров иммунитета и апоптоза у животных с карциносаркомой Walker 256 после воздействия общей гипертермии (43,5°С) 93

Гайворонский И.В., Гайворонская М.Г., Конкина Н.И., Пономарев А.А., Фарафонова Ю.А.
Анатомическое обоснование новых методик изучения ретромолярного пространства нижней челюсти при ретенции зубов мудрости 97

Лесова Е.М., Самойлов В.О., Филиппова Е.Б.
Зависимость сосудистых реакций от баланса регуляторных влияний на сердечный ритм при выполнении ортостатической пробы 101

Сайфуллин Р.Ф., Селезнев А.Б., Сергеев С.Н., Степанов А.В., Комиссаров Н.В., Гордиенко А.В.
Экспериментальная оценка устойчивости организма к инфекционным заболеваниям в условиях воздействия низкочастотного шума 105

Луценко В.Н., Намоконов Е.В., Гребенюк А.Н.
Патоморфологическая оценка эффективности диметилселенита и диметилсульфоксида при лечении ран в эксперименте 111

Благинин А.А., Жильцова И.И., Альжев Н.В., Лапшина Т.А.
Динамика показателей компьютерной стабилографии при статокинетической нагрузке 115

Малышев В.В., Змеева Т.А., Сбойчаков В.Б., Аверина Е.А.
Оценка вирулицидных свойств дезинфицирующего вещества на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.....119

Джафарова Р.Э., Зульфугарова М.Б., Джавадова Г.Ч.
Исследование действия экстрактов цветков, листьев и плодов бузины черной на функциональное состояние печени на фоне экспериментальной модели токсического гепатита 124

Руденко А.О., Елтышева Т.Э., Дьяконов М.М.
Влияние аминокислотного спектра пептидных органопрепаратов на эффективность фармакотерапии 129

Gorichny V.A., Yazenok A.V, Ivanov M.B., Vetoshkin S.L., Zagorodnikov G.G., Fomichev A.V.
Peculiarities of atherogenic cardiovascular diseases in the military servicemen involved in work with chemical weapons storage and destruction.....75

Mikhailov A.V., Romanovsky A.N., Kashtanova T.A., Novikova A.V.,Shlykova A.V., Potanin S.A., Kuznetsov A.A.
Amnioreduction in stage I twin-to-twin transfusion syndrome.....82

Temirkhanova K.T., Tsykunov S.G., Apchel V.Ya., Pyatibrat E.D.
Peculiarities of psychological status of girls in the Republic of Dagestan mothers, which in the period before pregnancy experienced a high risk of terrorist threat.....85

Usenko G.A., Vasendin D.V., Usenko A.G., Shakirova N.A.
The relationship between heliometeotropic and oxygen utilization level of organism of the patients with arterial hypertension with different personalities 89

EXPERIMENTAL RESEACH

Efremov A.V., Tuleutayev M.E., Safronov I.D., Samsonova E.N., Krivoshapkin I.A., Kolodin D.L., Ovsyanko E.V.
Changing immunity and apoptosis in animals with carcinosarcoma Walker 256 after exposure to whole body hyperthermia (43,5°C).....93

Gayvoronsky I.V., Gayvoronskaya M.G., Konkina N.I., Ponomarev A.A., Farafonova Yu.A.
Anatomic justification of new techniques of studying the retrmolar space of mandibular at a retention of the withdom teeth 97

Lesova E.M., Samoilov V.O. , Filippova E.B.
The dependence of vascular responses during orthostatic test on balance regulatory influences on heart rate 101

Sayfullin R.F., Seleznev A.B., Sergeev S.N., Stepanov A.V., Komissarov N.V., Gordienko A.V.
Experimental evaluation of resistance of the organism to infectious diseases in conditions of low-frequency noise 105

Lutsenko V.N., Namokonov E.V., Grebenyuk A.N.
Pathomorphological estimation of dimethyl selenium and dimethyl sulfoxide efficacy for the treatment of wounds in the experiment 111

Blaginin A.A., Zhiltsova I.I., Alzhev N.V., Lapshina T.A.
Dynamics of indicators of computer stabilography at statokinetic load 115

Malyshev V.V., Zmeeva T.A., Sboychakov V.B., Averina E.A.
Evaluation of virucidal properties of the disinfectant agent based on polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride for the prevention of infections associated with health care 119

Jafarova R.E., Zulfugarova M.B., Javadova G.Ch.
A study of the effects of Elderberry (Sambucus nigra) flower, leaf and fruit extracts on the functional status of the liver with underlying experimental model of toxic hepatitis.....124

Rudenko A.O., Eltysheva T.E., Dyakonov M.M.
Influence of amino-acid spectrum of peptide organic drugs on drug therapy effectiveness.....129

Зиновьев Е.В., Цыган В.Н., Асадулаев М.С., Юдин В.Е., Стояновский Р.Г., Смирнова Н.В., Шабунин А.С., Лукьянов С.А., Шалоня Т.А., Костяков Д.В.
Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени 137

Змеева Т.А., Малышев В.В., Сбойчаков В.Б., Апчел В.Я., Марданлы С.Г., Каталевский Е.Е.
Совершенствование контроля качества воды с использованием мембранных технологий и специфических методов детекции 142

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Азаров И.И., Бутаков С.С., Жолус Б.И., Петреев И.В., Тегза В.Ю.
Санитарно-эпидемиологическая обстановка в Вооружённых силах Российской Федерации..... 147

Р.С. Аракельян, Х.М. Галимзянов, Э.Д. Гасанова, Е.В. Мирекина, Е.И. Окунская
Анализ эпидемиологической ситуации по малярии в Астраханском регионе за 2000–2016 гг..... 156

Груздева А.А., Мушников Д.Л., Харитонова Е.А.
Подготовленность потребителей и производителей медицинских услуг к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний..... 159

Серафимов С.В., Лобжанидзе А.А.
Реструктуризация коечного фонда как механизм повышения доступности и качества медицинской помощи офтальмологического профиля 163

Карайланов М.Г., Русев И.Т., Борисов Д.Н., Федоткина С.А., Прокин И.Г., Пильник Н.М.
Развитие общеврачебной практики в оказании первичной медико-санитарной помощи населению крупных городов на современном этапе..... 166

Мовчан К.Н., Ерошкин В.В., Смигельский И.Б., Тарасов А.Д., Оболенская Т.И., Гриненко О.А., Яковенко Т.В., Русакевич К.И.
Результаты организации экспертной оценки качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с заболеваниями терапевтического профиля..... 169

Бекмухаметов А.Ф., Халимов Ю.Ш., Кузьмич В.Г., Фомичев А.В., Музуров К.В.
Пути совершенствования организации оказания специализированной помощи при лечении отравлений токсичными продуктами выхлопных газов в условиях многопрофильного стационара..... 175

Буркитбаев Ж.К., Абдрахманова С.А., Скорикова С.В., Жибурт Е.Б.
Региональные особенности отвода доноров крови в Республике Казахстан 181

Баранов А.В., Моршнев В.А., Петчин И.В., Барачевский Ю.Е., Ключевский В.В.
Анализ учебной деятельности территориального центра медицины катастроф Архангельской области 185

ОБЗОРЫ

Рыжман Н.Н., Галова Е.П., Кучмин А.Н., Борисов И.М., Борисова М.С., Изотова А.Б., Зубакова М.В.
Диагностические возможности холтеровского мониторирования в выявлении редко встречающихся аритмий..... 189

Мирошниченко Ю.В., Еникеева Р.А., Перфильев А.Б., Кассу Е.М.
Ретроспективный анализ отечественных фармакопейных статей на кислород медицинский 194

Ефимов А.Л., Сигуа Б.В., Филаретова Л.П.
Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика..... 198

Zinovev E.V., Tsygan V.N., Asadulaev M.S., Yudin V.E., Stoyanovsky R.G., Smirnova N.V., Shabunin A.S., Lukyanov S.A., Shalonya T.A., Kostyakov D.V.
Experimental evaluation of the effectiveness of adipogenic mesenchymal stem cells for the treatment of skin burns of III degree 137

Zmeeva T.A., Malyshev V.V., Sboychakov V.B., Apchel V.Ya., Mardanly S.G., Katalevsky E.E.
Improvement of control of water quality using membrane technology and specific methods of detection..... 142

ORGANIZATION OF HEALTHCARE

Azarov I.I., Butakov S.S., Zholus B.I., Petreev I.V., Tegza V.Yu.
Sanitary-epidemiological situation in the Armed Forces of the Russian Federation..... 147

R.S. Arakel'yan, H.M. Galimzyanov, E.D. Gasanova, E.V. Mirekina, E.I. Okunskaya
Analysis of epidemiological situation of malaria in the astrakhan region over the 2000–2016 156

Gruzdeva A.A., Mushnikov D.L., Kharitonova E.A.
The preparedness of consumers and health care providers to the prevention of cardiovascular diseases..... 159

Seraphimov S.V., Lobzhanidze A.A.
Restructuring of bed fund as a mechanism to improve access to and quality of care ophthalmic profile 163

Karailanov M.G., Rusev I.T., Borisov D.N., Fedotkina S.A., Prokin I.G., Pilnik N.M.
The development of general practice in the provision of primary health care to the population of large cities at the present stage 166

Movchan K.N., Eroshkin V.V., Smigelskiy I.B., Tarasov A.D., Obolenskaya T.I., Grinenko O.A., Yakovenko T.V., Rusakevich K.I.
The results of the organization of the expert assessment of the quality of medical care to patients with diseases of the therapeutic profile 169

Bekmuhametov A.F., Halimov Yu.Sh., Kuzmich V.G., Fomichev A.V., Muzurov K.V.
Ways to improve the organization of specialized management for the treatment of poisoning by toxic exhaust products in a general hospital 175

Burkitbaev Zh.K., Abdrahmanova S.A., Skorikova S.V., Zhiburt E.B.
Regional features of blood donors deferrals in Kazakhstan 181

Baranov A.V., Morshnev V.A., Petchin I.V., Barachevsky Yu.E., Klyuchevsky V.V.
Analysis of educational activity of territorial centre of disaster medicine in Arkhangelsk region 185

REVIEWS

Ryjman N.N., Galova E.P., Kuchmin A.N., Borisov I.M., Borisova M.S., Izotova A.B., Zubakova M.V.
The diagnostic capabilities of Holter monitoring in the detection of infrequent arrhythmias..... 189

Miroshnichenko Yu.V., Enikeeva R.A., Perfilev A.B., Kassu E.M.
A retrospective analysis of medical oxygen articles in national pharmacopoeias 194

Efimov A.L., Sigua B.V., Filaretova L.P.
Acute ulcer and erosion of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, treatment tactics..... 198

Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел А.В.
Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза 205

Андреев С.И., Дондокова Б.Б., Односталко М.А.
Феномен автономности в коммуникации врач – пациент: российская специфика 210

Хубулава Г.Г., Козлов К.Л., Шишкевич А.Н., Михайлов С.С.
Рентгенохирургические методики в диагностике и лечении артериальной гипертензии 215

Зуева И.Б., Бараташвили Г.Г., Кривоносов Д.С., Буч А.В., Урумова Е.Л., Сидоркевич С.В., Вильянинов В.Н.
Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы 219

Андреев С.И., Дондокова Б.Б., Односталко М.А., Погорелов В.И.
О соотношении понятий «антропология» и «медицинская антропология» 226

Родионов А.А., Гайворонский И.В., Гайворонский А.И., Банников С.А., Горячева И.А.
Анатомия внутреннего позвоночного венозного сплетения и ее прикладное значение в клинической практике 232

Тыренко В.В., Воронин С.В., Белогуров А.Р., Бологов С.Г., Цыган Е.Н., Топорков М.М., Буряк И.С., Овчинников А.С., Волков К.Ю.
Семейная средиземноморская лихорадка у военнослужащего 237

Кучмин А.Н., Шуленин С.Н., Борисов И.М.
Пневмония: исторический экскурс и нерешённый вопрос классификации 242

Ягода А.В., Гладких Н.Н.
Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана 249

НОВОЕ В ПРЕПОДАВАНИИ

Соколов В.А., Чмырев И.В., Кабанов П.А., Самарев А.В.
Методические возможности совершенствования учебного процесса на кафедре термических поражений 256

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Будко А.А., Бринюк Н.Ю.
Уникальное свидетельство об организации медицинского обеспечения русской армии в Первой мировой войне 260

Соколов В.А., Кабанов П.А., Гусев М.Ю., Якимов Д.К.
Фронтовой путь военного врача А.Н. Орлова: 1942–1945 гг. К 100-летию со дня рождения начальника кафедры термических поражений Военно-медицинской академии 265

РЕЦЕНЗИИ

Цыган В.Н., Апчел В.Я., Орехова Л.Ю.
Рецензия на монографию А.Н. Бельских, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили «Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии» 270

ЮБИЛЕИ

Бельских А.Н., Цыган В.Н., Иорданишвили А.К.
Академик Российской академии наук профессор Юрий Леонидович Шевченко – выдающийся учёный, хирург, педагог, организатор отечественного военного и практического здравоохранения (к 70-летию со дня рождения) 273

Правила для авторов 275

Moskalev A.V., Rudoy A.S., Apchel A.V.
Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis 205

Andreev S.I., Dondokova B.B., Odnostalko M.A.
The phenomenon of autonomy in the «doctor – patient» communication: russian specificity 210

Khubulava G.G., Kozlov K.L., Shishkevich A.N., Mikhailov S.S.
Endovascular techniques in the diagnosis and treatment of hypertension 215

Zueva I.B., Baratashvili G.G., Krivonosov D.S., Buch A.V., Urumova E.L., Sidorkevich S.V., Vilyaninov V.N.
Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. Current state of the problem 219

Andreev S.I., Dondokova B.B., Odnostalko M.A., Pogorelov V.I.
On the relation between the concepts of «anthropology» and «medical anthropology» 226

Rodionov A.A., Gaivoronsky I.V., Gaivoronsky A.I., Bannikov S.A., Goryacheva I.A.
Anatomy of an internal vertebral venous plexus and its applied importance 232

Tyrenko V.V., Voronin S.V., Belogurov A.R., Bologov S.G., Tsygan E.N., Toporkov M.M., Buryak I.S., Ovchinnikov A.S., Volkov K.Yu.
Clinical cases of familial Mediterranean fever servicemen 237

Kuchmin A.N., Shulenin S.N., Borisov I.M.
Pneumonia: historical flashback and unresolved questions of classification 242

Yagoda A.V., Gladkikh N.N.
Arrhythmic syndrome in young people with mitral valve prolapse 249

THE NEW IN EDUCATION

Sokolov V.A., Chmyrev I.V., Kabanov P.A., Samarev A.V.
Methodical possibilities of improving the educational process at the Department of thermal injuries 256

HISTORY OF MILITARY MEDICINE

Budko A.A., Brinyuk N.Yu.
The unique testimony about the organization of medical support of the russian army in the World War I 260

Sokolov V.A., Kabanov P.A., Gusev M.Yu., Yakimov D.C.
Frontline way of a military doctor A.N. Orlov: 1942-1945 years. On the 100th anniversary of the chief of Department of Thermal Injuries of the Military Medical Academy 265

BOOK REVIEWS

Tsygan V.N., Apchel V.Ya., Orekhova L.Yu.
Review of A.N. Belskykh, O.A.Belskykh, A.K. Iordanishvili monograph «Chronic illness of kidneys: features of dental pathology» 270

JUBILEES

Belskikh A.N., Tsygan V.N., Iordanishvili A.K.
Academician of the Russian Academy of Sciences professor Yuri Leonidovich Shevchenko – an outstanding scientist, surgeon, educator, organizer of the the national military and practical health care (to the 70th anniversary) 273

Instruction to author 275

УДК 61:006.354+616–073.524(075.8):
616.453–008.64–074

К.Х. Григорян[1], З.Р. Шафигуллина[1], Е.А. Кухианидзе[1],
Н.В. Ворохобина[1], Л.И. Великанова[1], С.Б. Шустов[2],
Е.Г. Стрельникова[1], А.В. Кузнецова[1]

Сочетание классических проб и высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов в диагностике субклинического синдрома Кушинга

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируются стероидные профили биологических жидкостей, полученных методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с классическими пробами, у 151 пациента с инциденталомой надпочечников. Субклинический синдром Кушинга диагностирован у 32 (21,2%) больных при снижении экскреции свободного кортизола и свободного кортизона с мочой менее 40% (больше нижних референтных значений) после пробы с 2 мг дексаметазона и уровня кортизола в крови более 90 нмоль/л после пробы с 1 мг дексаметазона. Увеличение соотношений кортикостерон/11-дегидрокортикостерон и свободный кортизол/свободный кортизон, уменьшение соотношения 6β-гидроксикортизол/свободный кортизол, полученные у больных с субклиническим синдромом Кушинга, могут использоваться в качестве дополнительных лабораторных критериев в диагностике данного заболевания. Исследование стероидных профилей в биологических жидкостях с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в комплексе обследования больных, страдающих инциденталомами надпочечников, приобретает особое значение при значениях уровня кортизола в крови после пробы с дексаметазоном в диапазоне от 50 до 90 нмоль/л, соответствующего «серой зоне». Сочетание признаков субклинического синдрома Кушинга, полученных с помощью классических проб и высокоэффективной жидкостной хроматографии, повышает чувствительность и улучшает диагностику данного заболевания.*

Ключевые слова: *инциденталома надпочечников, субклинический синдром Кушинга, ожирение, высокоэффективная жидкостная хроматография, свободный кортизол в моче и в слюне, пробы с 1 и 2 мг дексаметазона, промежуточные продукты стероидогенеза.*

Введение. Инциденталома надпочечников (ИН) является бессимптомным образованием надпочечников, случайно выявленным при проведении лучевой диагностики. В большинстве случаев ИН – это адренокортикальные аденомы. Однако они могут представлять собой формы патологии, требующие незамедлительного вмешательства (адренокарцинома, аденома, продуцирующая гормоны без четких клинических проявлений, или метастазы опухоли в надпочечник). У некоторых пациентов, страдающих ИН, выявляется та или иная степень автономной секреции кортизола. Такое состояние может быть расценено как субклинический синдром Кушинга (ССК). Несмотря на усовершенствование лабораторных методик диагностики, определенные трудности возникают в верификации заболеваний со скрытой гормональной активностью, особенно в диагностике ССК [7, 11, 24]. На сегодняшний день такие лабораторные методики исследования, как определение уровня кортизола в крови после пробы с дексаметазоном, уровня свободного кортизола в слюне (СКС) в 23 ч, экскреции свободного кортизола с мочой (СКМ) и уровня адренокортикотропина (АКТГ), используются в диагностике синдрома Иценко – Кушинга (СИК) [1, 8, 10, 11, 16, 25]. Однако ни одна из перечисленных методик не обладает 100% точностью, и, следовательно, могут возникнуть определенные трудности в диагностике гиперкортицизма, особенно у больных с отсутствием клинических проявлений СИК. Ряд авторов [8, 9, 12, 20] отмечают повышение СКМ как при функциональном, так и органическом эндогенном гиперкортицизме. B.E. Pearson Murphy [17] отмечает, что по крайней мере у 11% больных СИК экскреция СКМ находится в пределах нормы. Нарушение суточного ритма секреции кортизола встречается у 66,1% больных, страдающих ожирением и у пациентов, страдающих депрессией [5, 13]. По данным литературы у 12–16% больных со случайно выявленными образованиями надпочечников встречается ССК. Следовательно, важной задачей является выявление скрытого гиперкортицизма [14, 15, 21]. ССК диагностируется у больных, страдающих ИН, без явных клинических проявлений гиперкортизолизма при наличии 2 из 4 признаков нарушения функции гипофизарно-надпочечниковой системы: автономная секреция кортизола, увеличение СКМ, нарушение ритма секреции кортизола, подавление секреции АКТГ [19, 23]. Однако имеющиеся критерии не всегда позволяют диагностировать ССК. Ряд заболеваний и состояний, таких как артериальная гипертензия, метаболический

синдром, остеопороз, панические атаки, тахикардия, могут маскировать гормональную активность образований надпочечников [7]. Представляется актуальной разработка новых, дополнительных информативных биохимических критериев ССК у больных с объемными образованиями надпочечников с определением предшественников кортизола и альдостерона при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [2–6, 18, 22].

Материалы и методы. Обследован 151 пациент, страдающий ИН (59 мужчин и 92 женщины), в возрасте 50,7±2,0 лет, с размером опухоли менее 5 см, а также 26 пациентов, страдающих ожирением (8 мужчин и 18 женщин), в возрасте 32,5±2,0 лет с индексом массы тела (ИМТ) =37,5±2,0 кг/м^2 и 25 здоровых лиц (9 мужчин и 16 женщин) без ожирения с ИМТ =26,5±1,5 кг/м^2. Уровни кортизола в 9 ч (Ку) и 21 ч (Кв), АКТГ в крови, СКС в 23 ч определяли, используя иммуноанализ. С целью исключения первичного гиперальдостеронизма и феохромоцитомы исследовали уровни альдостерона, ренина, метанефрина и норметанефрина в крови. Проводили пробы с дексаметазоном: с 1 мг (ППД-1) и 2 мг (ППД-2). ССК диагностировали при уровнях кортизола после ППД-1 больше 70 нмоль/л, СКС – больше 10 нмоль/л и АКТГ – меньше 10 пг/мл [3, 18, 22]. Для поиска дополнительных признаков ССК способом ВЭЖХ определяли уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 11-дезоксикортикостерона (DOC), 11-дезоксикортизола (S) в крови, экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF), свободного кортизона (UFE), 6 -гидроксикортизола (6 -OHF) и 18-гидроксикортикостерона (U18-OHB). Экскрецию с мочой UFF и UFE исследовали в динамике проведения ППД-2. С помощью программной системы Statistica for Windows (версия 7) осуществлялась статистическая обработка данных. Результаты представлены в виде медианы (ME) и межквартильного интервала (LQ–UQ), с целью сравнения которых использован непараметрический критерий Манна – Уитни. Статистически значимым считался критерий достоверности p<0,05.

Результаты и их обсуждение. У 119 пациентов, страдающих ИН, ССК был исключен. Уровни Ку, Кв и кортизола в крови после ППД-1 (31/23–44 нмоль/л) и СКС (7,4/5,9–10нмоль/л) у данных больных не отличались от здоровых лиц (p>0,05). Среди данных пациентов, страдающих гормонально-неактивной аденомой (ГНА), были 27 больных, страдающих ожирением (ОЖ). ССК был диагностирован у 32 пациентов, страдающих ИН. Уровни Кв (200/157–245 нмоль/л), кортизола в крови после ППД-1 (97/70–135 нмоль/л) и СКС (14/11–17 нмоль/л) были выше, чем у здоровых лиц (p<0,03). Специфичность уровня кортизола больше 70 нмоль/л после ППД-1 составила 72%, чувствительность – 91%. Для увеличения специфичности диагностики ССК пациенты, страдающие ССК, были разделены на 2 группы. 1-ю группу составил 21 больной, страдающий ССК и ОЖ с ИМТ=32,3±1,4 кг/м^2, 2-ю группу составили 11 пациентов без ОЖ с ИМТ=27,4±1,6 кг/м^2. Показатели больных, страдающих ССК и ОЖ, были сравнены как с группой здоровых лиц, так и с пациентами, страдающими ГНА и ОЖ с ИМТ=33,5±1,3 кг/м^2, и пациентами, страдающими ОЖ без образований надпочечников.

Увеличение СКС, уровня Кв в крови и соотношения Кв/Ку отмечено в группе больных, страдающих ОЖ и ССК и ОЖ. У больных, страдающих ССК без ОЖ и страдающих ГНА и ОЖ, был повышен только СКС. Кроме этого у пациентов, страдающих ССК и ОЖ, отмечено увеличение уровня кортизола после ППД-1 и ППД-2 как в сравнении со здоровыми лицами, так и с группой больных, страдающих ГНА и ОЖ (p=0,003) и страдающих ОЖ без образований надпочечников, а у больных, страдающих ССК без ОЖ, был повышен уровень кортизола только после ППД-2. Уровень АКТГ в крови был снижен у пациентов обеих групп, страдающих ССК (табл. 1).

Таблица 1

Функциональное состояние гипофизарно-адреналовой системы у больных, страдающих ожирением и ГНА, а также ожирением и ССК по данным классических проб, основанных на методиках иммуноанализа, Me/LQ–HQ

Показатель	Здоровые, n=25	Пациенты, страдаю-щие ОЖ, n=26	Пациенты, страдающие ГНА и ОЖ, n=27	Пациенты, страдающие ССК		P2–5=
				ИМТ<30, кг/м^2, n=11	ИМТ>30, кг/м^2, n=21	
	1	2	3	4	5	
АКТГ, пг/мл	27,1 16,0–39,2	24,4 14,6–32,4	10,7 7,3–16,4	10,4* 6,7–15,1	6,8** 5–10	0,001
Кортизол 9 ч (Ку), нмоль/л	387 340–438	384 254–520	373 308–426	378 339–458	418 371–486	0,22
Кортизол в 21 ч (Кв), нмоль/л	145 120–165	235** 191–427	125 77–207	194 102–231	213** 163–328	0,54
Кортизол на пробе с 1 мг дексаметазона, нмоль/л	32 24–40	37,7 28–53,3	32 27–69	72 61–97	131* 89–168	0,04
Кортизол на пробе с 2 мг дексаметазона, нмоль/л	38 30–47	28 13–45	45 39–68	73* 70–75	119*** 116–179	0,01
Свободный кортизол в слюне, нмоль/л	4,3 1,7–6,3	9,0* 6,9–11,8	7,4* 5,9–14,9	14,1*** 9,9–16,8	14,6*** 12,1–15,9	0,04

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** –p<0,0001 – по сравнению с группой здоровых лиц; P_{2-5} – различия показателей больных, страдающих ССК и ожирением, по сравнению с показателями пациентов, страдающих ожирением.

Полученные данные указывают на наличие нарушений регуляции в системе гипофиз-кора надпочечников у пациентов, страдающих ожирением, более выраженные – в группе больных, страдающих ССК и ОЖ. Специфичность диагностики ССК составила 100% при уровне кортизола больше 92,7нмоль/л после ППД-2 и уровне СКС больше 12 нмоль/л. Однако выявлено отсутствие достоверной разницы уровня СКС у больных, страдающих ССК и ОЖ, а также ГНА и ОЖ (p>0,05), сохранение ритма секреции кортизола у 31% больных, страдающих ССК, и нарушение ритма секреции у 15% пациентов, страдающих ОЖ. Кроме того значения уровня кортизола после ППД-1 от 50–90 нмоль/л (в так называемой серой зоне) у 25% больных, страдающих ГНА и ОЖ затрудняли дифференциальный диагноз функционального и органического гиперкортицизма, а также ИН, что требовало поиска дополнительных лабораторных признаков ССК.

По данным ВЭЖХ отмечено повышение уровня кортикостерона в крови только у пациентов, страдающих ИН и ОЖ. Экскреция UFF и UFE была увеличена у больных, страдающих ОЖ, а также у пациентов, страдающих ССК, 1-й и 2-й групп. У пациентов, страдающих ГНА и ОЖ, отмечено повышение UFE (79/47–115 мкг/24 ч; p=0,02) и снижение соотношения UFF/UFE (0,3/0,2–0,5; p=0,01), что может указывать на уменьшение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы-1. Увеличение соотношений B/A в крови и UFF/UFE у пациентов обеих групп, страдающих ССК, указывает на снижение активности 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11β-ГСДГ-2). Повышение соотношения F/E у больных ССК отмечено только в сравнении с пациентами, страдающими ГНА и ОЖ (4,3/3,7–5,2, p=0,04). Уменьшение соотношения 6β-OHF/UFF, отмеченное у пациентов, страдающих ССК и ОЖ, может свидетельствовать о снижении активности фермента CYP3A4. При проведении ППД-2 экскреция UFF и UFE у больных, страдающих ССК обеих групп, была выше, чем у здоровых лиц, а также в сравнении с пациентами, страдающими ОЖ и ГНА и ОЖ (UFF – 7,3/5,7–9,8 мкг/24 ч, UFE – 15,7/13,3–19,5 мкг/24 ч). Кроме этого, данные показатели у пациентов, страдающих ССК и ОЖ, были снижены менее чем на 40% и были выше нижних референтных базальных значений здоровых лиц (табл.2). Уровень 18-OHB в крови и экскреция его с мочой были повышены у пациентов 1-й и 2-й групп, страдающих ССК (табл. 2).

Таблица 2

Содержание кортикостероидов в крови и моче у больных, страдающих ожирением без образований надпочечников и ССК по данным ВЭЖХ, ME/LQ-HQ

Показатель	Здоровые, n=25	Пациенты, страдающие ожирением, n=26	Пациенты, страдающие ССК	
			ИМТ<30кг/м², n=11	ИМТ>30кг/м², n=21
Кортизол, нг/мл	78/69–91	101/85–153*	86/82–94	105/ 86–127* p=0,003
Кортикостерон, нг/мл	2,1/1,5–2,5	1,3/0,5–2,1	1,6/1,0–3,7	3,0/1,6–9,8* p=0,04
Кортизон, нг/мл	18/16–21	22/19–27	17/16–21	15/13–20
11-дезоксикортизол, нг/мл	0,8/0,5–1,0	0,5/0,3–0,7	1,0/0,5–2,0	1,5/0,5–4,7*
11-дегидрокортикостерон, нг/мл	1,7/1,5–2,1	2,4/0,9–4,2	0,6/0,5–1,0	1,7/0,5–2,9
18-гидроксикортикостерон, нг/мл	0,9/0,5–1,0	1,2 /0,5–2,6	1,9/1,9–4,3**	1,5/1,2–2,1**
Соотношение кортизол/кортизон	4,4/4,0–5,3	5,2/3,5–6,8	5,4/4,4–6,0	6,6/4,2–8,8**
Соотношение кортикостерон/11-дегидрокортикостерон	1,3/1,0–1,7	0,6/0,4–1,5	1,9/1,3–5,6*	3,5/2,1–8,2* p=0,03
Свободный кортизол мочи (UFF), мкг/24 ч	20/15–23	31/25–39**	41/ 40–46**	31/22–53** p=0,005
Свободный кортизон мочи (UFE), мкг/24 ч	53/40–62	72/59–87*	78/70–84*	80/63–103** p=0,001
6β-гидроксикортизол мочи (6βOHF), мкг/24 ч	137/68–200	145/89–176	211/98–399	101/92–197
18-гидроксикортикостерон мочи, мкг/24 ч	14/12–22	21/15–35	33/18–37*	33/30–35*
Соотношение UFF/UFE	0,4/0,3–0,4	0,41/0,37–0,5	0,58/0,51–0,67*	0,54/0,4–0,7* p=0,001
Соотношение 6βOHF/UFF	7,1/5,0–9,2	5,4/4,2–6,2	4,3/2,7–9,3	3,5/2,2–5,0** p=0,001
UFF после пробы с 2 мг дексаметазона	4,0/3,1–4,9	7,8/5,8–10	16,2/15,1–18,3**	25/16–33* p=0,03
UFE после пробы с 2 мг дексаметазона	8,1/7,0–9,2	11/8–13	21,5/19,9–25,5*	58/41–81* p=0,01

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,0001 –по сравнению с группой здоровых лиц; p –различия показателей больных, страдающих ССК и ожирением по сравнению с показателями пациентов, страдающих ожирением.

Таким образом, по данным ВЭЖХ отмечены следующие дополнительные диагностические признаки ССК:

– снижение менее чем на 40% экскреции UFF (>10 мкг/24 ч) и UFE (>20 мкг/24 ч) и значения данных показателей больше нижних референтных значений при проведении ППД-2;

– повышение соотношений UFF/UFE (>0,5), F/E(>6,0) и B/A (>2,0);

– снижение соотношения 6 -OHF/UFF (<5,0).

Сочетание признаков ССК по данным ВЭЖХ с уровнем кортизола после ППД-2 более 90 нмоль/л повышает чувствительность диагностики ССК до 100%.

Определение СКМ, СКС, АКТГ и уровней кортизола в крови в динамике проведения пробы с дексаметазоном является стандартным и используется в дифференциальной диагностике различных форм гиперкортицизма. Однако недостаточная специфичность и чувствительность перечисленных проб и отсутствие критериев для ССК требует поиска дополнительных лабораторных признаков данного заболевания. Нами выявлены частичные нарушения в регуляции гипофизарно-надпочечниковой системы у лиц, страдающих ожирением. Кроме того, у больных, страдающих ИН и ОЖ, а также ИН без ОЖ, на основании сочетания стандартных проб иммуноанализа и исследования стероидных профилей в крови и моче методом ВЭЖХ выявлены признаки ССК. Для поиска наиболее информативных значений признаков ССК показатели больных, страдающих ССК, были сравнены как с группой здоровых лиц, так и с группой больных, страдающих ОЖ без образований надпочечников, а также с группой пациентов, страдающих ГНА и ОЖ. Это позволило выявить наиболее информативные признаки ССК как среди классических проб (СКС и уровни кортизола при проведении ППД-1 и ППД-2), так и по данным ВЭЖХ (значения UFF и UFE при проведении ППД-2, соотношений UFF/UFE, кортикостерон/11-дегидрокортикостерон и 6β-OHF/UFF), которые отсутствовали у больных, страдающих ОЖ и ГНА и ОЖ. Сочетание признаков ССК, полученных с помощью классических проб и ВЭЖХ, повышает чувствительность и улучшает диагностику данного заболевания.

Выводы

1. Снижение экскреции UFF и UFE менее чем на 40% при проведении пробы с 2 мг дексаметазона, уменьшение соотношения 6-бета-OHF/UFF, а также повышение соотношений UFF/UFE, F/E и B/A может использоваться в качестве дополнительных лабораторных критериев в диагностике субклинического синдрома Иценко – Кушинга.

2. Исследование стероидных профилей в биологических жидкостях с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии в комплексе обследования больных, страдающих инциденталомами надпочечников, приобретает особое значение при показателях уровня кортизола в крови после пробы с дексаметазоном в диапазоне от 50 до 90 нмоль/л, соответствующего так называемой «серой зоне».

Литература

1. Белая, Ж.Е. Определение уровня кортизола в слюне на автоматическом иммунохимическом анализаторе COBAS E601 («ROCHE») для диагностики эндогенного гиперкортицизма среди пациентов с ожирением / Ж.Е. Белая [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2011. – № 12. – С. 7–12.
2. Великанова, Л.И. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипофизарно-надпочечниковой системы / Л.И. Великанова [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51. – № 6. – С. 9–12.
3. Великанова, Л.И. Дифференциальная диагностика инциденталом коры надпочечников различными лабораторными технологиями / Л.И. Великанова [и др.] // Вестн. СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2015. – Т. 7. – № 4. – С. 52–57.
4. Великанова, Л.И. Особенности лабораторной диагностики субклинического синдрома Иценко – Кушинга / Л.И. Великанова [и др.] // Клин.-лаб. консилиум. – 2006. – № 10–11. – С. 91–96.
5. Кубачева, К.К. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела / К.К. Кубачева [и др.] // Вестн. СПбМАПО. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 22–27.
6. Шафигуллина, З.Р. Диагностическое значение стероидных профилей биологических жидкостей у больных синдромом Иценко – Кушинга / З.Р. Шафигуллина [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 4. – С. 4–8.
7. Arnaldy, G. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement / G. Arnaldy [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – № 12. – P. 5593–5602.
8. Crapo, L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests / L. Crapo // Metabolism. – 1997. – Vol. 29, № 9. – P. 955–977.
9. Groote Veldman, R. On the mechanism of alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome / R. Groote Veldman, A.E. Meinders // Endocr. Rev. – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 262–268.
10. Kageyama, K. Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan / K. Kageyama [et al.] // Endocr J. – 2013. – Vol. 60, № 2. – P. 127–135.
11. Lin, CL. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing s syndrome / CL. Lin [et al.] // J. Clin. Endocr. Metab. – 1997. – Vol. 82, № 1. – P. 151–155.
12. Mericq, M.V. High Fluid Intake Increases Urine Free Cortisol Excretion in Normal Subjects / M.V. Mericq, G.B. Cutler J.R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83, №2. – P. 682–684.
13. Newell-Price, J. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states / J. Nevel-Price [et al.] // Endocr. Rev. – 1998. – Vol. 19, № 5. – P. 647–672.
14. Nieman, L.K. Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome / L.K. Nieman // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 970, № 1. – P. 112–118.
15. Nieman, L.K. The Diagnosis of Cushing's Syndrome. An Endocrine Society Clinical Practice Guideline / L.K. Nieman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93, № 5. – P. 1526–1540.
16. Papanicolaou, D.A. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome / D.A. Papanicolaou [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 10, № 10. – P. 4515–4521.
17. Pearson, Murphy B.E. Lack of Specificity of Urinary Free Cortisol Determinations: Why Does It Continue? / B.E. Pearson Murphy // J. Clin. End. ocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 6. – P. 2258–2259.
18. Penning, T.M. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) of steroid hormone metabolites and its applications / T.M.

Penning [et al.] // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 121, № 3–5. – P. 546–555.

19. Reincke, M. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal «incidentaloms» comparison with adrenal Cushing's syndrome / M. Reincke [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol. 75, № 3. – P. 826–832.
20. Roelfsema, F. Impact of Adiposity and Fat Distribution on the Dynamics of Adrenocorticotropin and Cortisol Rhythms// F. Roelsema [et al.] // Curr. Obes. Rep. – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 387–395.
21. Rossi, R. Subclinical Cushing's syndrome in Patients with Adrenal Incidentaloma: Clinical and Biochemical Features / R. Rossi [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – Vol. 85, № 4. – P. 1440–1448.
22. Stewart, P.M. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-cortisol conversion in subjects with central adiposity / P.M. Stewart [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84, № 3. – P. 1022–1027.
23. Suda, T. Adrenal preclinical Cushing s syndrome / T. Suda // JMAJ. – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 172–174.
24. Varughese, A.G. Hypercortisolism in Obesity-Associated Hypertension /A.G. Varughese [et al.] // Curr. Hypertens. Rep. – 2014. – Vol. 16, № 7. – P. 323–327.
25. Viardot, A. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortysolism compared with urinary free cortisol and overnightdexamethasone suppression test / A.Viardot [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2005. – Vol. 90, № 10. – P. 5730–5736.

K.Kh. Grigoryan, Z.R. Shafigullina, E.A. Kukhianidze, N.V. Vorokhobina, L.I. Velikanova, S.B. Shustov, E.G. Strelnikova, A.V. Kuznetsova

Combination of classical tests and high performance liquid chromatography for glucocorticoids determination in the subclinical Cushing's syndrome diagnostics

Abstract. *Analysis of biological fluids steroid profiling, obtained by combination of high performance liquid chromatography with classical tests in 151 patients with adrenal incidentalomas, is presented in this article. Subclinical Cushing's syndrome is diagnosed by the combination of following criteria: urinary excretion of free cortisol and free cortisone more than the lowest value of reference range after 2 mg dexamethasone suppression test with the blood cortisol level more than 90 nmol/l after 1 mg dexamethasone suppression test. Increased ratio of corticosterone/11-dehydrocorticosteron and urinary free cortisol/ urinary free cortisone as well as decreased ratio of 6β-hydroxycortisol/ urinary free cortisol obtained in patients with subclinical Cushing's syndrome , might be used as an additional diagnostic criteria of this disease. The investigation of steroid profiles in biological liquids by high performance liquid chromatography for patients suffer from the adrenal incidentaloma has a great significance when blood cortisol level after the dexamethasone suppression test lays in the range from 50 to 90 nmol/l, which can be called as «the grey zone». The combination of subclinical symptoms of Cushing's syndrome, obtained by classical samples and high performance liquid chromatography improves sensitivity and improves the diagnosis of disease.*

Key words*: high-performance liquid chromatography, adrenal incidentaloma, subclinical Cushing's sydndrome, obesity, free urinary cortisol, free saliva cortisol, 1mg and 2 mg dexamethasone suppression tests, intermediate products of steroidogenesis.*

Контактный телефон: +7-921-379-32-95; e-mail: velikanovali@hotbox.ru

УДК 616–002,5:616.428:616–072.5:672.82:61

Н.Ж. Човдурбаев[1], Ж.К. Исмаилов[1], В.И. Ионцев[2]

Применение атравматической иглы для пункционной биопсии при туберкулезе периферических лимфатических узлов

[1]Национальный центр проблем туберкулеза, Алматы
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *При внелегочном туберкулезе, в частности туберкулезе периферических лимфоузлов, получение ткани для гистологического и бактериологического исследования представляет определенные трудности. В настоящее время эта проблема решается путем получения пунктата или же исследованием иссеченной лимфоидной ткани. Однако исследование пунктата, как правило, мало информативно, тогда как иссечение лимфоузлов не всегда доступно из-за высокой травматичности метода и формирования в последующем достаточно грубых рубцов на открытых участках тела. Показано, что проведение стандартной биопсии больным с подозрением на туберкулезный лимфаденит позволяет верифицировать диагноз путем исследования пунктата только в 75,9% случаев. Причинами этого является невозможность забора достаточного количества материала для проведения гистологических, бактериологических и молекулярно-генетических исследований, являющихся наиболее информативными. Из-за этого в контрольной группе 24,1% больным потребовалось проведение повторной диагностической операции – иссечения ткани лимфоузлов. Выявлено, что в общей популяции процент пациентов, которым требуется данная операция, может составлять от 14,7 до 33,5% всех больных. Задача снижения этого количества больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, была решена путем разработки атравматической иглы (инновационный патент №67431). Расчет общей чувствительности пункционной биопсии атравматической иглой в опытной группе показал, что ее величина в случае применения атравматической иглы составила 61,8%, что было в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$). Использование специально разработанной иглы вместо традиционного разреза лимфатического узла позволяет добиться излечения больного с минимальными остаточными изменениями на коже.*

Ключевые слова: *диагностика внелегочного туберкулеза, атравматическая игла, пункция лимфатического узла, туберкулез периферических лимфатических узлов, тонкоигольная биопсия, гистологическая верификация туберкулеза, лимфатическая система, микобактерии туберкулеза, молекулярно-генетическое исследование лимфоидной ткани.*

Введение. Основным и немаловажным методом диагностики туберкулеза периферических лимфатических узлов (ТПЛУ) является гистологическое исследование ткани лимфатического узла. В целях изучения клеточного состава E. Kulchavenya [9] указывает на возможность биопсии узла тонкой иглой. Диагностическая эффективность пункционной биопсии составляет 10–25,5% [1, 7]. В некоторых работах широко используется метод тонкоигольной аспирационной биопсии, где рекомендуется пункция каждого лимфатического узла в нескольких направлениях с раздельным цитологическим и бактериологическим изучением содержимого иглы с исследованием при этом до 20 микропрепаратов [5]. U. Handa [8] с целью диагностики ТПЛУ на основании тонкоигольных аспираций, проведенных у 1349 больных, установил специфичность пункционного метода, равную 93%, при чувствительности, равной 77%. Такие же данные предоставляет E. Asimacopoulos et al. [4] – 93 и 80% соответственно S. Fukui et al. [6] утверждают обратное и считают аспирацию малоэффективной процедурой, эффективность которой составляет около 10% случаев.

Б.В. Норейко, Т.М. Шумляева, Е.Е. Садовник [2] подчеркивают, что к характерным клеточным реакциям, развивающимся при туберкулезном воспалении, относится прежде всего появление специфических эпителиоидных клеток и клеток Пирогова – Лангханса, которые участвуют в образовании туберкулезных гранулем. Большой диагностической ценностью обладают и методы обнаружения микобактерии туберкулеза (МБТ) в тканях, позволяющие установить этиологию заболевания. Получение положительных результатов гистологических и бактериологических исследований лимфоидной ткани облегчает постановку диагноза ТПЛУ с позиций доказательной медицины и позволяет своевременно назначить правильное лечение с учетом лекарственной чувствительности возбудителя. Однако получение материала для проведения этих исследований представляет определенные сложности,

связанные с необходимостью проведения инвазивных вмешательств, которые даже при проведении пункционной биопсии могут быть недостаточно информативными из–за особенностей забора материала, а в ряде случаев требуют иссечения лимфоидной ткани.

Цель работы. Разработать малотравматичный способ забора материала из пораженных лимфоузлов без проведения хирургического вмешательства.

Задача исследования. Оценить диагностические возможности атравматической иглы для пункционной биопсии при туберкулезном лимфадените.

Материалы и методы. Больным первой группы (контрольная, n=83 человека) пункцию лимфоузлов для получения патологического материала проводили по стандартной методике. После обработки кожи над пораженным лимфоузлом растворами антисептика проводили местную анестезию 2–3 мл 0,25% раствора новокаина, пораженный лимфоузел фиксировали указательным и большим пальцами левой руки. Второй рукой брали шприц с короткой толстой иглой и физиологическим раствором в количестве 1–2 мл. Иглу вкалывали в верхний или нижний полюс увеличенного лимфатического узла и проверяли, находится ли игла в узле (при движении иглы должен двигаться и узел). После этого в лимфоузел вводили физиологический раствор в количестве 0,5–2 мл (в зависимости от степени деструкции лимфоузла, из которого по необходимости удаляли гнойное содержимое) и в течение 1–2 мин массировали лимфатический узел, слегка переминая ее. Затем медленно вытягивали поршень шприца, за которым всасывался пунктат. Если жидкость не показывалась, прием повторяли или укол проводили в другом месте. Полученный пунктат выдавливали из шприца на предметные стекла.

Эффективность пункционной биопсии атравматической иглой была изучена во второй группе больных (опытная) с поражением периферических лимфоузлов (n=85 человек). Среди них мужчин было 39 (45,9%), женщин – 46 (54,1%). Средний возраст больных составлял 43,4±7,8 лет. Биопсия осуществлялась с помощью специальной иглы, на разработку которой был получен патент на изобретение № 67431 [3]. При этом процедура забора материала проводилась следующим образом. Больного укладывали на спину, подложив под шейно-лопаточную область валик. Голову слегка поворачивали в противоположную от поражения сторону. Кожу над подлежащим исследованию лимфатическим узлом обрабатывали раствором спирта и проводили местную анестезию 3–5 мл 0,25% раствора новокаина. Пальцами левой руки фиксировали исследуемый лимфатический узел, а правой рукой его прокалывали атравматической иглой. При попадании иглы в лимфатический узел в просвет иглы вводили вторую иглу, меньшего диаметра, сопоставляли отверстия на обеих иглах, ориентируясь на ограничительную отметку и маркировку положения бокового отверстия.

Далее внутреннюю иглу поворачивали на 180°, тем самым срезая острыми краями боковых отверстий ткань лимфатического узла, которая оказывалась «закрытой» внутри иглы, что и позволяло предотвратить потерю полученного материала. По окончании процедуры иглу вынимали из лимфатического узла. В случае необходимости получения большего количества материала для исследования можно было, не извлекая первую иглу из ткани лимфоузла, повторить процедуру взятия материала еще 2–3 раза. Полученный таким образом материал переносили в пробирки и передавали на гистологическое, бактериологическое и молекулярно-генетическое исследование, последнее включало методику GeneXpert MTB/RIF или Хайн-пробу.

Результаты и их обсуждение. Из-за невозможности получения достаточного количества материала не всем больным контрольной группы проводились все возможные методики исследования. Так, в 100% случаев материал направлялся только на цитологическое и микробиологическое (микроскопия мазка на МБТ) исследование. Для проведения посева и молекулярно-генетических методик исследуемого материала в большинстве случаев было недостаточно, из-за чего данные методы исследования были проведены только у 41 и 15,7% больных соответственно (табл. 1). В свою очередь гистологическое исследование не было проведено ни одному больному, что объяснялось особенностями полученного материала – в ходе исследования возможно было получение только пунктата, но не тканевых образцов.

Однако не только количество, но и информативность проведенных исследований как в целом, так

Таблица 1

Частота подтверждения диагноза туберкулеза различными методиками исследования в контрольной группе

Методика	Количество проб, взятых на исследование		Положительный результат исследования		95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Микроскопия мазка на МБТ	83	100	11	13,3	5,9–20,7
Посев на МБТ	34	41	34	100	57,5–73,3
Молекулярно-генетическая	13	15,7	13	100	41,7–71,3
Цитологический	83	100	5	6	3,3–8,7

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

Таблица 2

Частота подтверждения диагноза туберкулеза различными методиками исследования в опытной группе

Методика	Количество проб, взятых на исследование		Положительный результат исследования		95% ДИ
	абс.	%	абс.	%	
Микроскопия мазка на МБТ	85	100	9	10,6	9,4–9,8
Посев на среду Л–Й	85	100	81	95,3	0,59–0,51
Посев на Бактек					
GeneXpert MTB/RIF	85	100	85	100	0–0,3
Хайн-проба					
Гистологическая	85	100	85	100	0,1–0,3
Цитологическая	85	100	7	8,2	5,2–11,2

и по отдельным методикам, оказалась невысокой. Так, положительные результаты на туберкулез в этой группе были получены у 63 больных, что составило 75,9% от числа всех обследованных. При этом наибольшей информативностью обладали бактериологические и молекулярно-генетические методики исследования. Они позволили подтвердить диагноз ТПЛУ в 100% случаев у 41 и 15,7% больных соответственно, причем с определением лекарственной чувствительности МБТ. Достоверно более низкую информативность показало микроскопическое исследование пунктата: в мазке удалось обнаружить МБТ только у 11 больных (13,3%) ($p \geq 0,05$). Цитологическая методика еще раз подтвердила свою малую информативность для верификации специфического процесса – с ее помощью диагноз туберкулеза был подтвержден только у 5 (6%) больных с казеозным расплавлением лимфоузлов.

В ходе исследования всем больным опытной группы проводили те же исследования для подтверждения диагноза туберкулеза, что и больным контрольной группы. Полученные результаты представлены в таблице 2.

В результате использования атравматической иглы количество проведенных исследований в опытной группе было в 2 раза больше, чем в контрольной. Стала доступной гистологическая методика исследования, так как с помощью атравматической иглы можно было извлекать не пунктат, а лимфоидную ткань. Достоверно повысилось количество положительных результатов исследования патологического материала бактериологическими и молекулярно-генетическими методиками – количество положительных посевов увеличилось с 34 (41%) до 81 (95,3%) ($p \leq 0,05$), а молекулярно-генетическими – с 13 (15,7%) до 85 (100%) ($p \leq 0,05$), что можно объяснить особенностями расположения возбудителя в пораженной ткани. Известно, что МБТ – это возбудитель, располагающийся в тканях преимущественно внутриклеточно, поэтому обнаружение его в пунктате имеет низкую вероятность, тогда как при исследовании пораженных тканей наблюдается обратная картина. Неизменными в опытной группе остались только результаты цитологического и микроскопического исследования: достоверных различий в количестве полученных ими результатов не было, и они по-прежнему были малоинформативными. Так, положительные результаты микроскопии в опытной группе составили всего 10,6%, тогда как в контрольной группе – 13,3% ($p \geq 0,05$). Малоинформативной осталась в опытной группе и цитологическая методика: диагноз туберкулеза установить с ее помощью оказалось возможным лишь в 8,2% случаев ($p \geq 0,05$). Сравнение величины 95% ДИ в этой группе показало, что, как и в контрольной группе, достоверная ($p \leq 0,05$) разница имелась между микроскопией и посевом на питательные среды, между микроскопией и молекулярно-генетическими методиками, а также между микроскопией и гистологическими исследованиями. Расчет общей чувствительности пункционной биопсии атравматической иглой в опытной группе показал, что величина пункционной биопсии в случае применения атравматической иглы составила 61,8%, что было в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Заключение. Показано, что проведение стандартной биопсии больным с подозрением на туберкулезный лимфаденит позволяет верифицировать диагноз путем исследования пунктата только в 75,9% случаев. Причинами этого является невозможность забора достаточного количества материала для проведения гистологических, бактериологических и молекулярно-генетических исследований, являющихся наиболее информативными. Из-за этого в контрольной группе 24,1% больных потребовалась проведение повторной диагностической операции – иссечения ткани лимфоузлов. Расчет 95% ДИ показал, что в общей популяции процент пациентов, которым требуется данная операция, может составлять от 14,7 до 33,5% всех больных. Задача снижения количества больных, нуждающихся в хирургическом вмешательстве, была решена путем разработки атравматической иглы (инновационный патент № 2009/0336.1). Пункционная биопсия периферических лимфатических узлов, проводимая атравматической иглой, повысила общую чувствительность методики с 29,6 до 61,8%.

Литература

1. Зайков, С.В. Дифференциальная диагностика синдрома лимфаденопатии / С.В. Зайков // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2012. – № 4. – С. 54–59.
2. Норейко, Б.В. Случай туберкулеза периферических лимфатических узлов у подростка / Б.В. Норейко, Т.М. Шумляева, Е.Е. Садовник // Запорожский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 23–27.
3. Пат. № 2009/0336.1 Республика Казахстан. Атравматическая игла для пункционной биопсии / Н.Ж. Човдурбаев, С.О. Туткышбаев. – Опубл. 11.03.2009. – Алматы: Би № 4. – С.14–15.
4. Asimacopoulos, E. The diagnostic efficacy of fine–needle aspiration using cytology and culture in tuberculous lymphadenitis / E. Asimacopoulos [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2010. – № 1. – P. 93–98.
5. Fontanilla, J. Current diagnosis and management of peripheral tuberculous lymphadenitis / J. Fontanilla, A. Barnes, C. Reyn // Clin. Infect. Dis. – 2011. – № 6. – P. 555–562.
6. Fukui, S. Tuberculous lymphadenitis and the appearance of Behcets disease-like symptoms / S. Fukui [et al.] // Intern. Med. – 2014. – № 7. – P. 805–808.
7. Guinchard, A.S. Periferal tuberculous lymphadenitis: diagnosis and management / A.S. Guinchard, P. Pasche // Rev. Med. Suisse. – 2012. – № 8 (356). – P. 1860–1862.
8. Handa, U. Nodal tuberculosis revisited: a review / U. Handa, I. Mundi, S. Mohan // J. Infect Dev Ctries. – 2012. – № 1. – P. 6–12.
9. Kulchavenya, E. Epidemiology of urogenital tuberculosis in Siberia AJIC / E. Kulchavenya // Amer. J. Infect. Control. – 2013. – Vol. 41, Issue 10. – P. 945–946.

N.Zh. Chovdurbaev, Zh.K. Ismailov, V.I. Iontcev

The application of atraumatic needle for puncture biopsy in tuberculosis of peripheral lymph nodes

Abstract. *In extrapulmonary tuberculosis, especially tuberculosis of peripheral lymph nodes, the obtaining tissue for histological and bacteriological study presents certain difficulties. Currently, this problem is solved by obtaining of punctate or examination of excised lymphoid tissue. However, punctate examination is usually less informative, whereas lymph node excision is not widely available because of high traumaticity of method and subsequent formation of sufficiently coarse scars on open areas of the body. It is shown that the conduct of a standard biopsy in patients with suspected of tuberculous lymphadenitis allows you to verify the diagnosis by examining the punctate only in 75,9% of cases. The reasons for this is the impossibility of intake sufficient material for histological, bacteriological and molecular genetic studies, which are the most informative. Because of this, in the control group 24,1% of patients require repeat diagnostic operation – excision of lymph nodes tissue. The calculation of the 95% confidence interval showed that the percentage of patients in the general population who require this operation may range from 14,7 to 33,5% of all patients. The challenge of reducing the number of patients who need surgical intervention, was solved by the development of atraumatic needle (innovative patent number 67431). Calculation of overall sensitivity of atraumatic biopsy needle in the experimental group showed that its value in the case of atraumatic needle was 61,8%, which was 2,5 times higher than in the control group (p≤0,05). Using a specially designed needle instead of the traditional cut lymph node allows to achieve cure of patients with minimal residual skin changes.*

Key words**:** *diagnosis of extrapulmonary tuberculosis, atraumatic needle, puncture lymph node, tuberculosis of peripheral lymph nodes, fine-needle biopsy, histological verification of tuberculosis, lymphatic system, mycobacterium tuberculosis, molecular genetic study of lymphoid tissue.*

Контактный телефон: 8-747-909-29-61; e-mail: nur_leo@mail.ru

УДК 616.831-009.7:616.151.5-055.2:616-073.7

Д.Д. Гайнетдинова, С.И. Тухфатуллина

Клинико-лабораторное сопоставление и показатели транскраниальной допплерографии у женщин, страдающих головными болями и антифосфолипидным синдромом

Казанский государственный медицинский университет, Казань

Резюме. *Обследовано 52 пациентки, страдающие головными болями (мигрень – 21, головные боли напряжения – 31), ассоциированными с антифосфолипидным синдромом, и 47 условно здоровых женщин. Выявлены отчетливые различия между показателями условно здоровых женщин (контрольная группа) и пациенток, страдающих головными болями и антифосфолипидным синдромом (основная группа). У всех пациенток основной группы отмечались изменения в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Практически все скоростные показатели кровотока во всех исследуемых артериях были достоверно выше в основной группе. При этом скорость кровотока в средней мозговой артерии в обеих группах характеризовалась наибольшей разностью значений в церебральных артериях. Пиковая скорость кровотока в средней мозговой артерии увеличивалась по мере усиления степени тяжести головной боли по визуально-аналоговой шкале. Индекс пульсации, напротив, имел низкие значения в основной группе, что отражало снижение сосудистого сопротивления и упруго-эластических свойств сосудов. Выявлена тенденция к более выраженным изменениям в гемостазиограмме и более ярким клиническим проявлениям у пациенток в возрасте 31–41 года, чем среди пациенток в возрасте 20–29 лет. У пациенток с различной формой головной боли и антифосфолипидным синдромом выявлено статистически значимое различие значений уровня D-димера и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов. Повышение уровня фибриногена обнаружено только среди пациенток основной группы в возрасте 30–41 года. Показано, что высокие значения фибриногена, резистентность V фактора, пиковая скорость кровотока в средней мозговой артерии оказывают прямое влияние на тяжесть головной боли.*

Ключевые слова: *центральная нервная система, антифосфолипидный синдром, гиперкоагуляция, головные боли, клинические проявления, транскраниальная допплерография, неврологические проявления, мигрень.*

Введение. Головные боли являются самым распространенным расстройством нервной системы. По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность головной боли среди взрослых людей (с клиническими проявлениями по меньшей мере один раз на протяжении последнего года) составляет 47% [1]. В связи с широкой полиэтиологичностью головной боли врачи часто испытывают трудности с постановкой диагноза и выявлением истинной ее причины. В патогенезе головной боли немаловажную роль играют реологические свойства крови, в частности гиперкоагуляционные состояния.

Наиболее распространенной формой гиперкоагуляционного синдрома является антифосфолипидный синдром (АФС), представляющий собой аутоиммунное заболевание, характеризующееся артериальными и венозными тромбозами, в том числе и в церебральных сосудах, тромбоцитопенией и циркуляцией антифосфолипидных антител (аФЛ) в крови [2]. АФС чаще заболевают женщины (81%), это объясняется особенностью их гормонального фона, благоприятствующего развитию иммунопатологического процесса и прокоагулянтного состояния. К самым распространенным проявлениям АФС со стороны нервной системы относятся головные боли (включая мигрень) и ишемические инсульты [5, 6]. При этом головная боль при первичном АФС в большинстве случаев дебютирует в детском и молодом возрасте [6]. К моменту ее появления у некоторых больных уже имеются другие клинические проявления первичного АФС – невынашивание беременности у женщин и сетчатое ливедо [6]. У других пациентов АФС проявляется лишь головными болями, которые соответствуют чаще всего головной боли напряжения либо мигрени без ауры, реже с аурой. Тяжесть головной боли различна, у трети пациентов наблюдаются тяжелые мигренозные приступы с частотой приступов от редких до ежедневных. Как правило, возникновение головных болей при первичном АФС прослеживается в подростковом периоде, затем головные боли могут исчезать на 10–20 лет с повторным возникновением в 30–40 лет [7]. Наследственная предрасположенность к головным болям, мигрени при АФС отмечается у большинства пациентов. Ишемические инсульты у больных с первичным АФС в основном возникают вне приступа головной боли [5, 6].

Бассейн средней мозговой артерии чаще всего затронут сосудистым поражением при АФС, что воз-

можно связано с ее функциональной значимостью: в бассейны средней мозговой артерии с обеих сторон поступает около 55% от общего объема крови [5]. Использование транскраниальной допплерографии с целью изучения церебральной гемодинамики показало, что значительное изменение скоростных показателей в средней мозговой артерии предшествует появлению головокружения, головных болей и ишемических поражений мозга [7].

За годы изучения АФС появились данные, в которых найдено расхождение клинических показателей АФС с лабораторными: пациенты со значительными изменениями в гемостазиограмме могут не предъявлять жалоб на нарушение самочувствия, в то время как у лиц с яркой клиникой гиперкоагуляционного синдрома отмечаются незначительные изменения в гемостазиограмме [2]. Актуальность «молодых» инсультов, различные, порой противоречивые, сведения об особенностях церебральной гемодинамики, показателей гемостазиограммы при головных болях на фоне АФС определили направленность нашего исследования.

Цель исследования. Выявить особенности клинико-анамнестических, допплерографических и лабораторных показателей у женщин, страдающих головными болями и АФС для совершенствования критериев ранней диагностики нарушений церебрального кровообращения.

Материалы и методы. Обследованы 52 женщины с первичным АФС, страдающие головными болями (клинически проявляющимися как мигрень или головная боль напряжения) и синдромом потери беременности, в возрасте от 20 до 41года (основная группа) и 47 условно здоровых женщин от 20 до 41года, не предъявляющих жалоб на головные боли, без признаков АФС при клиническом и инструментальном обследовании (контрольная группа).

Все обследуемые подвергались стандартному неврологическому осмотру, сбору анамнеза с помощью анкет для оценки гипергоакуляционного синдрома и головной боли, визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) Huskisson [8]. Диагноз первичного АФС устанавливался на основе международных клинических и лабораторных критериев [2]. Диагноз головной боли устанавливался согласно международной классификации ICHD-3 [8]. Ультразвуковой метод проводился с использованием транскраниального цветового дуплексного сканирования на ультразвуковом аппарате «Samsung Medison A-30» (Корея).

Исследовались основные показатели гемостазиограммы: тромбиновое время (ТВ); растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК); XIIa-зависмый фибринолиз; концентрация фибриногена; активность протеина С, протеина S; уровень плазминогена; активность антитромбина III (АТ-III); спонтанная агрегация тромбоцитов, индуцированная агрегационная способность тромбоцитов: индуктор АДФ; D-димер; резистентность V фактора; оценка генетического паспорта с поиском мутаций с использованием полимеразно-цепной реакции; определялся волчаночный антикоагулянт (с использованием времени разведенного яда гадюки Рассела с последующими подтверждающими пробами), антифосфолипидные антитела ELISA-методом [2].

Статистическая обработка материала проводилась с использованием аналитической программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у 31 (59,61%) пациентки наблюдалась головная боль по типу головной боли напряжения (ГБН) (у 23 (44,23%) – хроническая, у 8 (15,38%) – эпизодическая форма). По типу мигрени головная боль отмечалась у 21 (40,38%) пациентки: 7 (13,46%) страдали головной болью по типу мигрени с аурой (у 5 – зрительная аура, у 2 – сочетание зрительной и парестетической ауры), 14 (26,92%) – мигренью без ауры. При этом головная боль по типу мигрени встречалась только среди пациенток в возрасте 30–41 года. У обследованных женщин частота приступов варьировала от редких (у 21 (40,38%) пациентки, страдающей мигренью, и 22 (42,31 %) пациенток, страдающих ГБН) до ежедневных (у 9 (17,31%) пациенток с хронической формой ГБН). Наследственная предрасположенность прослеживалась у всех пациенток, страдающих головной болью по типу мигрени: у 17 (32,69%) по материнской линии и у 4 (7,69%) по линии отца. Давность головных болей среди пациенток, страдающих головной болью по типу мигрени составила от 5 до 10 лет (7,5±2,5), у больных, страдающих головной болью по типу ГБН от 2 до 20 лет (11,2±3,4). Интенсивность головной боли по ВАШ у 16 (30,77%) соответствовала 8 баллам, еще у 16 (30,77%) – 6 баллам и у 20 (38,46%) – 5 баллам. При этом у 21 пациентки, страдающей головной болью по типу мигрени, интенсивность головной боли по ВАШ была от 6 до 8 баллов, у 31 женщины, страдающейголовной болью по типу ГБН, – от 5 до 6 баллов.

У всех пациенток основной группы отмечались изменения в системе плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза. У 41 (78,85%) пациентки было диагностировано носительство протромботических полиморфизмов (F13, F7, ITGA2, ITGB3, PAI-1, FGB), что является усугубляющим признаком течения гиперкоагуляционного синдрома. Циркуляция волчаночного антикоагулянта была выявлена также у всех пациенток основной группы. У 12 (23,08%) пациенток были обнаружены повышенные титры аФЛ: антитела к аннексину IgG/M у 9,61% (n=5), к B2GP1 IgG/M у 13,46% (n=7).

Высокий уровень фибриногена чаще отмечался у пациенток, страдающих головной болью по типу ГБН (21,42%), а повышенный уровень D-димера – у пациенток, страдающих головной болью по типу мигрени (18,75%) ($p<0,05$). При этом у всех женщин, страдающих головной болью по типу мигрени, выявлено повышение спонтанной агрегации тромбоцитов, что, вероятно, может быть взаимосвязано с особенностями биохимических реакций у этой группы больных: при повышенной агрегации тромбоцитов происходит высвобождение большого количества серотонина из них (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели пациенток, страдающих головной болью и АФС

Показатель	Контрольная группа (n=47)		Головная боль по типу мигрени[1] (n=21)		Головная боль по типу ГБН[2] (n=31)		p ([1]/[2])
	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР	
Фибриноген, г/л	2,1	1,9–2,4	2,7	2,61–3	2,86	2,63–3,11	0,865
Спонтанная агрегация тромбоцитов, отн.ед/мин	0,35	0–0,05	0,065	0,06–0,065	0,065	0,06–0,065	1
Индуцированная агрегационная активность тромбоцитов, %	63	55–67	71,05*	68–74,1	67,5*	62–73,0	0,05
Резистентность V фактора, НО***	0,92	0,81–1,02	0,8	0,76–0,97	0,77	0,77–0,79	0,166
D-димер, нг/мл	331	227–475	995,5**	559–1432	140**	131–315	0,006

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,05; ***НО=k×(АЧТВ иссл. акт.×АЧТВ станд.)/(АЧТВ станд. акт.×АЧТВ иссл.), где k – коэффициент, равный значению НО – нормализованное отношение для стандартной контрольной плазмы (указывается в паспорте набора), АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; Me – медиана; ИКР – интерквартильный размах.

Высокие значения D-димера и индуцированной агрегационной активности тромбоцитов у пациенток, страдающих головной болью по типу мигрени отражают выраженно значимую тромбофилию и высокий риск тромботических осложнений.

Повышение уровня фибриногена обнаружено только среди пациенток с АФС в возрастной группе 30–41года (n=19). Именно в этой возрастной группе наблюдалась головная боль по типу мигрени и ГБН, тогда как у лиц моложе 30 лет (n=27) встречалась головная боль только по типу ГБН.

Для изучения взаимосвязи лабораторных показателей крови и возраста пациенток проведен корреляционный анализ, который выявил статистически значимую связь только для двух лабораторных показателей: уровня фибриногена и резистентности V фактора. Коэффициент корреляции Пирсона для зависимости уровня фибриногена и возраста пациенток составил 0,727, что по шкале Чеддока соответствует высокой тесноте связи. Наблюдаемая корреляционная связь является статистически значимой (p=0,003): чем старше женщина, тем выше уровень фибриногена. При изучении зависимости уровня резистентности V фактора и возраста пациенток коэффициент корреляции Пирсона составил 0,439, что по шкале Чеддока соответствует умеренной тесноте связи (p=0,116). Это в очередной раз доказывает, что функционирование системы гемокоагуляции и ее регуляторные механизмы существенно меняются с возрастом: повышаются тромбопластические свойства крови, растет концентрация антигемофилического глобулина и фибриногена, усиливаются агрегационные и адгезивные свойства тромбоцитов [3]. Наряду с повышением концентрации общего фибриногена увеличивается содержание патологического фибриногена Б и комплекса фибрин-мономера, а также продуктов деградации фибрина и фибриногена; это косвенно свидетельствует о хронической активации системы свертывания крови и является непосредственной причиной увеличения активности фибринолитической системы, наблюдаемого у лиц старшей возрастной группы. Это ослабляет надежность системы гемокоагуляции и способствует тромбообразованию.

Выявлена тенденция к более выраженным изменениям в гемостазиограмме и более ярким клиническим проявлениям у пациенток, страдающих головными болями и АФС, в возрасте 31–41 года (у 30% больных головные боли наблюдались в течение 15–20 лет, у 45% – в течение 10–15 лет, у 15% – в течение 2–4 лет, у 10% – в течение 5–10 лет), чем среди пациенток в возрасте 20–29 лет, что связано, вероятно, с более длительным течением заболевания и, как следствие, прогрессированием патологического процесса при отсутствии терапии гиперкоагуляционного синдрома. Повреждение нервной системы с проявлением клинической симптоматики в виде головных болей может возникать на фоне антифосфолипидной васкулопатии.

Выявлено, что показатели церебральной гемодинамики существенно различаются у пациенток контрольной и основной групп. Практически все скоростные показатели кровотока (Vps, Ved, Vmean) во всех исследуемых артериях статистически были значимо выше в основной группе, чем в контрольной (табл. 2).

Скорость кровотока в средней мозговой артерии характеризуется наибольшей разностью значений в исследованных церебральных артериях у женщин контрольной и основной групп. Индекс пульсации, напротив, имеет низкие значения в основной группе, что отражает снижение сосудистого сопротивления и упруго-эластических свойств сосудов, что может быть связано с состоянием гиперкоагуляции крови у пациенток основной группы. Стенки сосудов уплотняются за счет адгезии и агрегации тромбоцитов, что может привести к склеродермической микроангиопатии. В результате этих изменений происходит снижение индекса пульсации как отражение нарушения пульсации плотных тканей. При этом различия данного показателя оказались статистически значимыми для передней мозговой и основной артерии.

Пиковая скорость кровотока в СМА увеличивается по мере усиления степени тяжести головной боли по ВАШ. При проведении парных сравнений с помощью апостериорного критерия Тьюки установлены статистически значимые различия пиковой скорости

Таблица 2

Показатели транскраниального цветового дуплексного сканирования у обследованных женщин

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
СМА, Vps	174,7±9,6	113,5±0,7	<0,01
СМА, Ved	88,8±7,7	51,5±0,7	<0,01
СМА, Vmean	134,0±8,4	74,5±2,1	<0,01
СМА, Pi	0,78±0,04	0,8±0,01	>0,05
ПМА, Vps	102,7±5,7	92,0±1,4	>0,05
ПМА, Ved	53,9±3,7	42,5±0,7	<0,01
ПМА, Vmean	79,9±5,1	59,5±3,5	<0,01
ПМА, Pi	0,71±0,03	0,82±0,01	<0,01
ЗМА (P1), Vps	86,2±3,9	83,0±1,4	>0,05
ЗМА (P1), Ved	42,8±2,5	36,1±1,3	<0,05
ЗМА (P1), Vmean	64,5±3,0	51,5±0,8	<0,01
ЗМА (P1), Pi	0,75±0,04	0,84±0,03	>0,05
ЗМА (P2), Vps	93,0±4,7	74,5±2,1	<0,01
ЗМА (P2), Ved	46,5±3,0	48,5±0,7	>0,05
ЗМА (P2), Vmean	69,8±3,8	46,0±1,4	<0,01
ЗМА (P2), Pi	0,75±0,03	0,80±0,01	>0,05
ОА, Vps	101,8±3,7	77,3±1,1	<0,01
ОА, Ved	52,5±2,6	35,4±0,6	<0,01
ОА, Vmean	77,1±3,0	49,0±1,4	<0,01
ОА, Pi	0,72±0,03	0,85±0,01	<0,01
ПА, Vps	89,3±4,8	67,0±1,4	<0,01
ПА, Ved	44,9±3,0	29,5±0,9	<0,01
ПА, Vmean	68,5±4,3	45,5±2,1	<0,01
ПА, Pi	0,75±0,03	0,82±0,02	>0,05

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия; ОА – основная артерия; ПА – позвоночная артерия; Vps – пиковая систолическая скорость кровотока (см/с); Ved – конечная диастолическая скорость кровотока (см/с); Vmean – усредненная по времени средняя скорость кровотока (см/с); Pi – индекс пульсации.

кровотока в СМА между подгруппой пациентов с интенсивностью головной боли по ВАШ, равной 8 баллам (p=0,051), и подгруппами пациентов с тяжестью головной боли, составляющей 4 и 5 баллов (p=0,034; p=0,041 соответственно).

Для количественного показателя тяжести головной боли по ВАШ оценка связи «выраженности боли» с клинико-лабораторными факторами проводилась при помощи метода множественной линейной регрессии. В результате было получено следующее уравнение:

$$Y_{ВАШ} = -2{,}01 + 0{,}98 \times x_1 + 2{,}26 \times x_2 + 0{,}02 \times x_3,$$

где $Y_{ВАШ}$ – степень тяжести головной боли по ВАШ (в баллах), x_1 – содержание фибриногена в крови (г/л), x_2 – показатель резистентности V фактора, x_3 – пиковая скорость кровотока в СМА (см/с).

Исходя из значений коэффициентов регрессии, все вошедшие в итоговую формулу независимые факторы оказывают прямое влияние на тяжесть головной боли по ВАШ. Полученная регрессионная модель характеризовалась коэффициентом корреляции r_{xy} Пирсона, равным 0,641. Наблюдаемая корреляционная связь является статистически значимой (p=0,033).

Таким образом, выраженность головной боли зависит от реологических свойств крови, причем наличие гиперкоагуляционного состояния крови не только вызывает приступ головной боли, но и усиливает его. Полученные результаты свидетельствуют о значимом влиянии реологии крови на мозговой кровоток и, как следствие, выраженность головных болей.

Между пульсаторным индексом (Pi) и спонтанной агрегацией тромбоцитов установлена статистически значимая обратная корреляционная связь (p=0,007). Коэффициент корреляции Пирсона составил $r_{xy} = -0{,}579$, что свидетельствует о наличии заметной связи по шкале Чеддока.

Исследование лабораторных показателей, состояния мозговой гемодинамики в покое с помощью ультразвукового метода выявили отчетливые различия между показателями условно здоровых женщин контрольной группы и пациенток, страдающих головными болями и АФС. Так, у пациенток основной группы все скоростные показатели мозгового кровотока были повышены в сравнении с контрольной группой, в то время как пульсаторный индекс наоборот принимал низкие значения в основной группе. Выраженное повышение пиковой систолической скорости наблюдалось у всех пациенток, страдающих головными болями и АФС, в средней мозговой артерии. Не исключено, что повышение скоростных показателей кровотока у женщин с неврологическими осложнениями первичного АФС в форме головных болей обусловлено прогрессированием васкулопатии на фоне течения АФС без соответсвующей патогенетической терапии гиперкоагуляционного состояния [4].

Вероятнее всего, церебральный вазоспазм, обусловленный АФС-васкулопатией, может являться одной из причин повышения линейных скоростей мозгового кровотока у женщин, страдающих головными болями и АФС, ассоциированными с первичным АФС. Спастическая реакция, по всей видимости, возникает в результате сочетанного участия всех механизмов регуляции тонуса сосудов головного мозга, включая миогенный, эндотелиальный, гуморальный, невроген-ный и, возможно, метаболический. Как следствие, формируется сужение просветов церебральных артерий и артериол диффузного характера, причем степень первичного спазма пропорциональна количеству гладкомышечных элементов сосудистой стенки [4]. В связи с этим констрикция крупных артериальных стволов, являющихся артериями мышечно-эластического типа, оказывается минимальной, а интракраниальных артерий, содержащих большое количество мышечных элементов и относящихся к артериям резистивного типа, – максимальной. Это приводит к увеличению пиковой систолической скорости кровотока. В то же время лабораторные показатели, клинические проявления и церебральная гемодинамика у пациенток, страдающих первичными головными болями и АФС, в возрасте 30–41 года по сравнению с контрольной

группой имели достоверно более значимые изменения, что может быть объяснено прогрессированием антифосфолипидной васкулопатии.

Заключение. Выявлена необходимость комплексной лабораторно-инструментальной диагностики пациентов, страдающих головными болями, протекающими под «маской» первичных головных болей, с целью назначения своевременной, корректной патогенетической терапии. В этой связи дальнейшее транскраниальное дуплексное исследование особенностей мозговой гемодинамики у молодых женщин, страдающих головными болями, клинически проявляющимися мигренью и головной болью напряжения, поможет разработать алгоритмы ранней диагностики допплерографических признаков сосудистых повреждений и профилактики нарушений церебрального кровообращения.

Литература

1. Медведева, Л.А. Анализ обращаемости пациентов с головными болями к неврологу клиники боли / Л.А. Медведева, О.И. Загорулько, Г.Е. Шевцова // Росс. журн. боли. – 2016. – № 2. – С. 137–138.
2. Ardila-Suarez, O. Laboratory and diagnosis of antiphospholipid syndrome: From an historical perspective to the emergence of new autoantibodies / O. Ardila-Suarez, J.A. G mez-Puerta, M.A. Khamashta // Med. Clin. (Barc). – 2016. – № 146 (12). – P. 555–560.
3. Berman, H. Can inherited thrombophilia modulate the clinical phenotype of patients with antiphospholipid syndrome? / H. Berman [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2013. – № 31 (6). – P. 926–932.
4. Gupta, S. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) in antiphospholibid antibody syndrome (APLA): the role of centrally acting vasodilators. Case series and review of literature / S. Gupta [et al.] // Clin. Rheumatology. – 2014. – № 33 (12). – P. 1829–1833.
5. Medina, G. Cerebral blood flow abnormalities in neurologically asymptomatic patients with primary antiphospholipid syndrome / G. Medina [et al.] // Lupus. – 2012. – № 21 (6). – P. 642–648.
6. Rodriques, C.E. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome / C.E. Rodriques [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2010. – № 40 (4). P. 350–359.
7. Sciascia, S. The estimated frequency of antiphospholipid antibodies in young adults with cerebrovascular events: a systematic review // S. Sciascia [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 18. – P. 2028–2033.
8. Wallasch, T.M. Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache / T.M. Wallasch, P. Beckmann, P. Kropp // Funct Neurol. – 2011. 26 (4). – P. 223–227.

D.D. Gaynetdinova, S.I. Tukhfatullina

Association of clinical and laboratory manifestations and transcranial Doppler parameters in women with headaches and antiphospholipid syndrome

***Abstract**. 52 patients with headache (migraine – 21, tension headache – 31) and 47 healthy women were examined. All women underwent neurological, laboratory and ultrasound (transcranial doppler) examinations. Blood flow and laboratory parameters were significally different between controls and patients with headache and antiphoshpolipid syndrome. All patients with antiphoshpolipid syndrome had changes in thrombotic system and plasma. Almost all blood flow parameters in all examined arteries were significally hire in patients with antiphoshpolipid syndrome than in controls. Comparing blood flow in different cerebral arteries between two groups, we found statistical significance in medium cerebral artery. Blood flow velocity in the middle cerebral artery was increased with the increasing severity of headache on a visual analogue scale. The index of pulsation, in contrast, is lower in the main group, reflecting the decrease of vascular resistance and flexibility of blood vessels. Our study revealed a trend to more pronounced changes in coagulogram and more striking clinical manifestations in patients aged 31–41 years than among patients aged 20–29 years. Comparison of laboratory parameters in patients with antiphospholipid syndrome with various forms of headache revealed a statistically significant difference between the values of the level of D-dimer and induced platelet aggregation. Increased level of fibrinogen detected only among patients of the main group aged 30–41. It is revealed that high values of fibrinogen, factor V resistance, peak flow velocity in the middle cerebral artery have a direct impact on the severity of the headache.*

***Key words:** central nervous system, antiphoshpolipid syndrome, hypercoagulability, headache, clinical features, transcranial Doppler ultrasound, neurological features, migraine.*

Контактный телефон: 8-917-886-21-21; e-mail: sonchik-525@yandex.ru

УДК 016-00655:616.8-006

В.И. Гузева[1], О.Н. Быкова[1], В.Р. Касумов[2], В.В. Гузева[1], О.В. Гузева[1], Л.Н. Маслова[2], В.В. Виноградов[1]

Особенности клинического течения аденомы гипофиза у лиц молодого возраста

[1]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург
[2]Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

***Резюме**. Изучены результаты клинического обследования и хирургического лечения 41 больного (из них 25 (60,9%) женщин и 16 (39,1%) мужчин в возрасте от 18 до 30 лет) с первично выявленными аденомами гипофиза. Установлено, что для пациентов молодого возраста характерным является длительный анамнез заболевания. Чаще диагностируются гормонально-активные (пролактисекретирующие) аденомы гипофиза. Опухоли больших и гигантских размеров у женщин имеют более высокую секрецию пролактина в сравнении с мужчинами с аналогичными размерами аденом. Наиболее часто отмечался смешанный вариант роста опухоли. Данный вариант наблюдался у большинства пациентов с гиперсекрецией пролактина. Реже отмечен односторонний латероселлярный вариант распространения опухоли. Дебют заболевания манифестирует с оптико-хиазмального синдрома. Синдром эндокринных расстройств представлен повышением уровня тропных гормонов и нарушениями в репродуктивной сфере, вариабельностью поражения нервной системы. Полагаем, что пациенты с опухолями оптико-хиазмальной области должны наблюдаться и получать лечение в специализированных медицинских центрах совместно с нейрохирургами, неврологами, нейрофтальмологами. Оказание квалифицированной медицинской помощи пациентам с аденомами гипофиза на госпитальном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде позволяет обеспечить высокое качество жизни.*

***Ключевые слова**: аденома гипофиза, молодой возраст, эндокринные нарушения, шкала Карновского, доброкачественная опухоль, оптико-хиазмальный синдром, гормональный фон, центральная нервная система.*

Введение. Аденома гипофиза (АГ) представляет собой опухоль эндокринной системы, следствием которой является гипер- или гипосекреция гормонов передней доли гипофиза. По морфологическим данным – это чаще доброкачественные, медленно прогрессирующие опухоли, их рост сопровождается эндокринными, неврологическими и офтальмологическими нарушениями, что и является причиной обращения пациентов за медицинской помощью [1, 10].

АГ занимают третье место среди всех опухолей центральной нервной системы и, по данным различных авторов, составляют от 7 до 18% всех внутричерепных новообразований [1–6]. Среди интракраниальных опухолей аденомы гипофиза занимают 3-е место, составляя от 7,3 до 18% всех верифицированных опухолей мозга [1–3]. По данным эпидемиологических исследований, распространённость клинических случаев аденом гипофиза составляет 1,6 на 100000 человек населения. Согласно статистическим данным, ежегодно в России и странах Содружества Независимых Государств выявляется около 3 тысяч вновь заболевших человек [6–10]. Чаще всего АГ проявляются в наиболее работоспособном возрасте от 20 до 50 лет, одинаково часто у мужчин и женщин. У лиц молодого возраста течение заболевания имеет ряд своих особенностей. Однако исследования в данной области немногочисленны.

Цель исследования. Выявить особенности клинического течения АГ у пациентов молодого возраста.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты клинического обследования и хирургического лечения 41 больного (из них 25 (60,9%) женщин и 16 (39,1%) мужчин в возрасте от 18 до 30 лет) с первично выявленными АГ. Эндоскопическое удаление опухоли транссфеноидальным доступом произведено 29 пациентам, открытые оперативные вмешательства – 11 больным. Все пациенты обследовались при поступлении в стационар и через 3–7 дней после оперативного вмешательства. Проводилось общеклиническое и лабораторное обследование, осмотры специалистами (невролог, нейроофтальмолог, отоларинголог), магнитно-резонансная томография, компьютерная томография хиазмально-селлярной области головного мозга, исследование гормонального фона. Оценка качества жизни проводилась по шкале Карновского [1–3]. При анализе непараметрических признаков проводилось сравнение величин с использование U-критерия Манна – Уитни. Для сравнения относительных показателей использовался χ^2 критерий. Достоверность различий переменных в выборках оценивали по t-критерию Стьюдента (различия признавались существенными при $p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. По гормональной активности оперированные аденомы распределялись следующим образом: у 20 (48,7%) пациента диагностирована пролактинсекретирующая опухоль (ПРЛ-АГ), соматотропинсекретирующая опухоль (СТГ-АГ) выявлена у 6 (14,6%) больных, адренокортикотропинсекретирующая (АКТГ-АГ) – у 5 (12,3%) пациентов, смешанные опухоли (СМ-АГ) – у 4 (9,8%), неактивные аденомы гипофиза (НА-АГ) – у 6 (14,6%) обследованных. Наиболее часто (75,6%) отмечался смешанный вариант роста опухоли. Данный вариант наблюдался у большинства

пациентов с гиперсекрецией пролактина. Реже всего (в 1 (2,5%) случае) отмечен односторонний латероселлярный вариант распространения опухоли (табл. 1).

Таблица 1

Распределение аденом гипофиза в зависимости от особенностей роста

Направление роста	Количество наблюдений	% к общему числу АГ
Преимущественно супраселлярный	3	7,3
Односторонний латероселлярный	1	2,5
Интраселлярный рост	2	4,8
Эндоселлярный рост	3	7,3
Смешанный вариант	31	75,6
Многоузловая форма	1	2,5

Большие АГ выявлены у 13 (31,7%) пациентов. У 3 (7,31%) больных диагностирована микроаденома гипофиза (табл. 2).

В таблице 3 приведены данные о размерах АГ в зависимости от гормональной активности.

Таблица 2

Распределение аденом гипофиза в зависимости от размера

Размеры опухоли, мм	Абс. число	%
Микроаденомы	3	7,3
16–25 (небольшие)	13	31,7
26–35 (средние)	8	19,6
36–59 (большие)	13	31,7
Больше 60 (гигантские)	4	9,7

Таблица 3

Размеры АГ в зависимости от гормональной активности, мм

Гормональная активность АГ	Размер опухоли
ПРЛ-АГ	42+2,1
АКТГ-АГ	16,7+3
СТГ-АГ	18,6+2
СМ-АГ	20,9+3
НА-АГ	19,7+2

Морфологический анализ выполнен в 9 случаях. Выявлены эозинофильные (в 6 случаях) и хромофобные (в 3 случаях) аденомы.

Неврологическая симптоматика обследованных больных в основном представлена оптико-хиазмальным синдромом. Снижение остроты зрения диагностировано у 29 (70,73%) больных. Снижение остроты зрения одного глаза при нормальной остроте зрения другого диагностировано у 10 (24,4%) пациентов. Односторонний амавроз выявлен у 4 (9,7%) больных. У 10 (24,4%) обследованных – битемпоральная гемианопсия. У 2 (4,8%) больных на глазном дне определялись признаки частичной атрофии зрительных нервов. Застойные диски зрительных нервов наблюдались у 1 (2,4%) пациента. Расходящееся косоглазие выявлено у 2 (2,8) обследованных. При выписке расширение полей зрения диагностировано у 4 (9,7%) пациентов. Двухсторонняя аносмия выявлена у 1 (2,5%) больного. Хронический тубоотит диагностирован у 2 (4,8%) пациентов. Пирамидная симптоматика в виде верхнего монопареза наблюдалась у 5 (12,3%) обследованных.

Эмоционально-личностные изменения (апато-абулический синдром) выявлен у 2 (4,87%) пациентов. Общемозговая симптоматика представлена синдромом хронической цефалгии у 35 (85%) больных, головокружением у 10 (24,3%) больных, чувством тошноты у 15 (36,6%) обследованных.

Синдром эндокринных нарушений наблюдался у всех пациентов. Преобладали признаки нарушения половой и репродуктивной функции. Вторичная аменорея выявлена у 8 (19,5%) пациенток, нарушение менструального цикла наблюдалось у 11 (26,83%) больных. Галакторея диагностирована у 11 (26,8%) больных. Ожирение наблюдалось у 15 (36,5%) пациентов. Синдром Иценко – Кушинга выявлен у 1 (2,5%) больного.

Особенности гормонального фона у пациентов с АГ приведены в таблице 4.

Выявлено, что опухоли небольших и средних размеров у женщин имеют более высокую секрецию гормонов в сравнении с мужчинами с аналогичными размерами аденом. При этом опухоли больших и гигантских размеров у женщин имеют более высокую секрецию ПРЛ в сравнении с мужчинами с аналогичными размерами аденом. Так, у женщин при поступлении в стационар уровень пролактина составил 150±20 нг/мл, у мужчин – 80±15 нг/мл. На момент выписки из стационара у женщин – 40±10 нг/мл, у мужчин – 20±10 нг/мл соответственно.

Средний балл качества жизни при поступлении в стационар составил 75±15 баллов. Удовлетворительное и хорошее состояние (от 70 до 90 баллов) диагностировано у 28 (68,3%) пациентов. Менее 70 баллов отмечалось у 13 (31,7%) пациентов. При выписке у всех пациентов средний балл качества жизни увеличился до 80±10. У 10 (24,39%) пациентов на 3–4 сутки после проводимого хирургического лечения выявлена назальная ликворея. Эпизоды несахарного диабета диагностированы у 2 (4,87%) пациенток на 2 сутки после проводимого оперативного вмешательства.

Заключение. Выявлено, что для пациентов молодого возраста характерен прогредиентный анамнез заболевания (для проведения хирургического лечения от момента первого обращения к врачу понадобилось в среднем 2,1±0,6 года). Несмотря на длительный анамнез заболевания, качество жизни оставалось в хорошем состоянии. Дебют заболевания манифестирует с оптико-хиазмального синдрома. Чаще выявлялись пролактинсекретирующие большие и гигантские АГ, в большинстве случаев у молодых женщин. В клинической картине чаще выявляется оптико-хиазмальный синдром и эндокринные нарушения (преобладали нарушения половой и репродуктивной функции). Полагаем, что пациенты с опухолями оптико-хиазмальной области должны наблюдаться и получать лечение в специализированных медицинских центрах совместно с нейрохирургами,

Таблица 4

Половые особенности гормонального фона у пациентов с АГ

Показатель	Гормон, норма					
	ТТГ	Т4	Т3	СТГ	АКТГ	Кортизол
	0,4–4, Ед/л	0,8–1,9, нмоль/л	1,5–4,1, пг/мл	0,01–4, нг/мл (мужчины) 0,05–10, нг/мл (женщины)	0,0–46, пг/мл	5–25, мкг/мл
ПРЛ-АГ						
Женщины	1,3+0,6*	1,2+0,8	1,9+0,3	1,2+0,5	26+0,5	13+0,5
Мужчины	1,1+0,6	1,1+0,4	1,8+0,3	1,1+0,3	23+0,4	11+0,6
АКТГ-Г						
Женщины	1,2+0,3	0,9+0,2	1,8+0,2	2,3+0,2	80+0,8	33+0,4
Мужчины	0,9+0,1	0,8+0,1	1,9+0,3	3,2+0,3	60+0,5	34+0,4
СТГ-АГ						
Женщины	2,9+0,7	1,2+0,3	2,2+0,2	9,4+0,1	30+0,3	10±0,8
Мужчины	3,6+0,5	1,7+0,1	1,9+0,5	9,0+0,3	43+0,5	11+0,3
СМ-АГ						
Женщины	80+2,5	1,7+0,5	6,7+0,2	8,2+0,1	28+0,5	12,1+0,6
Мужчины	86+3,4	1,5+0,4	8,9+0,5	6,0+0,5	30+0,4	11+0,7
НА-АГ						
Женщины	0,9+0,1	1,7+0,5	2,0+0,5	2,3+0,2	24+0,4	10,1+0,8
Мужчины	1,3+0,2	1,5+0,4	1,7+0,5	3,0+0,6	33+0,3	11,1+0,3

Примечание: * – различие между мужчинами и женщинами, $p<0,05$.

неврологами, нейрофтальмологами. Комплексный подход к диагностике и участие смежных специалистов позволяет обеспечить оказание квалифицированной медицинской помощи пациентам с АГ на госпитальном этапе и в отдаленном послеоперационном периоде.

Литература

1. Кадашев, Б.А. Аденомы гипофиза: клиника, диагностика, лечение / Б.А. Кадашева. – М.: Гиппократ, 2007. – 368 с.
2. Калинин, П.Л. Методика эндоскопической эндоназальной транссфеноидальной аденомэктомии / П.Л. Калинин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. – 2007. – № 4.– С. 42–45.
3. Кутин, М.А. Расширенные эндоскопические эндоназальные транссфеноидальные доступы в хирургии основания черепа / М.А. Кутин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. – 2008. – № 4. – С. 47–49.
4. Черебилло, В.Ю. Эндоскопическая транссфеноидальная хирургия опухолей гипофиза / В.Ю. Черебилло [и др.] // Нейрохирургия. – 1998.– № 2.– С. 17–21.
5. Улитин, А.Ю. Диагностика и лечение аденом гипофиза. Оценка и выбор хирургических и нехирургических методов лечения: пособие для врачей / В.Ф. Мелькишев, В.Е. Олюшин, А.Ю. Улитин. – СПб., 2004. – С. 58.
6. Katznelson, L. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of acromegaly/ L. Katznelson [et al.] // Endocrine practice. – 2011. – Vol. 17. – P. 45.
7. Cappabianca, P. Endoscopic endonasal transsphenoidal approach to the sella: towards functional endoscopic pituitary surgery (FEPS) / P. Cappabianca [et al.] // Minim Invasive Neurosurg. – 1998. – Vol. 41. – P. 73.
8. Cappabianca, P. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery / P. Cappabianca [et al.] // Neurosurgery. – 2004. – Vol. 55. – P. 933.
9. Casanueva, F. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas Clinical / F. Casanueva [et al.] // Endocrinology. – 2006. – Vol. 65. – P. 265–273.
10. Divitiis, L. Extended endoscopic endonasal transsphenoidal approach for the removal of suprasellar tumors / L. Divitiis [et al.] // Neurosurgery. – 2007. – Vol. 60. – P. 46–59.

B.I. Guzeva, O.N. Bykova, B.R. Kasumov, V.V. Guzeva, O.V. Guzeva, L.N. Maslova, V.V. Vinogradov

Clinical features of pituitary adenomas in persons of young age

Adstract. *We studied the results of the clinical examination and surgical treatment of 41 patients (25 (60,9%) women and 16 (39,1%) of men aged 18 to 30 years) with newly detected adenomas of the pituitary gland. It was found that for young patients characteristic is the long history of the disease. More likely to be diagnosed hormonally active (prolactinsecreting) pituitary adenoma. Tumors of the large and giant size women have higher secretion of prolactin compared to men with the same size of adenomas. The most frequently mentioned, a mixture of tumor growth. This variant was observed in most patients with hypersecretion of prolactin. Less marked unilateral laterocellar variant of tumor spread. The onset of the disease has manifested with optic-chiasm syndrome. Syndrome endocrine disorders presented increased levels of tropic hormones and disorders in the reproductive field, variability of lesions of the nervous system. We suggest that patients with tumors of the optic-chiasmal area should be observed and receive treatment in specialized medical centers together with neurosurgeons, neurologists, neuroophthalmologists. The provision of qualified medical care for patients with pituitary adenomas at the hospital stage and in the late postoperative period allows to ensure a high quality of life.*

Key words**:** *pituitary adenoma, young age, endocrine disorders, Karnovsky's scale, a benign tumor, optic-chiasm syndrome, hormonal, central nervous system.*

Контактный телефон: +7-967-562-59-15; e-mail: nevroloq_o25@mail.ru

УДК 616.230.5 – 005.4

А.К. Иорданишвили[1], П.В. Мороз[2]

Эндодонтопародонтальные поражения у взрослых

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[2]Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону

Резюме. *На основании проведённого клинико-рентгенологического обследования 1525 (843 (55,28%) мужчин и 682 (44,72%) женщин) разных возрастных групп установлена частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей. Среди обследованных было 456 пациентов молодого, 523 – среднего, 329 – пожилого и 217 человек старческого возраста. Для оценки гигиенического состояния полости рта применяли индекс гигиены Фёдорова – Володкиной, оценку интенсивности течения патологии пародонта осуществляли с помощью комплексного периодонтального индекса. Показано, что частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей у взрослых людей различных возрастных групп составляет 24,13% и увеличивается с возрастом. У лиц молодого и среднего возраста эндодонтопародонтальные поражения челюстей диагностировались в 1,97 и 18,74% случаев соответственно, у лиц пожилого и старческого возраста в 34,35 и 68,2% случаев соответственно. Установлено, что независимо от возраста частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей выше у женщин. Отмечается, что в молодом и среднем возрасте эндодонтопародонтальные поражения челюстей протекают на фоне удовлетворительного индивидуального ухода за полостью рта при лёгкой или средней степени тяжести патологии пародонта. В старших возрастных группах независимо от пола эндодонтопародонтальные поражения челюстей протекают на фоне неудовлетворительного индивидуального ухода за полостью рта при тяжёлой степени патологии пародонта. Высокая частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей у лиц среднего, пожилого и старческого возраста обусловливает необходимость руководителям и заведующим отделениями терапевтической и хирургической стоматологии стоматологических лечебно-профилактических учреждений предусмотреть возможность выполнения у данной категории больных расширенных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий при проведении санации полости рта, а также перед зубным протезированием.*

Ключевые слова: *эндодонтопародонтальные поражения, заболевания эндодонта, пульпит, периодонтит, заболевания пародонта, пародонтит, гигиена полости рта, тяжесть течения патологии пародонта, коморбидная патология.*

Введение. Сочетание заболеваний эндодонта (пульпит, периодонтит) и пародонта у взрослых людей неуклонно возрастает [1, 4, 14], что существенно усложняет проведение стоматологических лечебно-профилактических и ребилитационных мероприятий [2, 3, 6]. Известно, что с возрастом различные клинические формы хронических периапикальных очагов одонтогенной инфекции (ХПООИ) встречаются чаще [5, 11, 13], при этом независимо от возраста ХПООИ чаще выявляются у мужчин [8], что связано с дефектами в проведении индивидуальной гигиены полости рта, а также меньшей их обращаемостью за стоматологической помощью [7, 15]. Демографическое старение населения, независимо от пола, приводит к увеличению встречаемости генерализованных форм хронического пародонтита средней и тяжелой степени тяжести [10]. Однако до настоящего времени специалистами не изучен вопрос о частоте встречаемости эндодонтопародонтальных поражений у взрослых людей. Знание этого вопроса имеет прикладное значение в связи с необходимостью проведения у таких пациентов независимо от их возраста расширенных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий при санации полости рта и перед зубным протезированием [16, 18]. Это особенно важно в аспекте сохраняющихся в практической стоматологии проблем качественного пломбирования корневых каналов зубов при эндодонтическом лечении осложненных форм кариеса зубов [11, 17], а также существующих дефектов оказания пародонтологической помощи [9].

Цель исследования. Изучить частоту встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей у взрослых людей с учётом возраста и пола.

Материалы и методы. Проведено клинико-рентгенологическое обследование 1525 (843 (55,28%) мужчин и 682 (44,72%) женщин) разных возрастных групп для выявления частоты встречаемости эндодонтопародонтальных поражений челюстей. Среди обследованных было 456 пациентов молодого, 523 – среднего, 329 – пожилого и 217 – старческого возраста. В ходе выявления эндодонтопародонтальных поражений, представляющих собой сочетание заболеваний пульпы и периодонта на фоне генерализованных форм пародонтита средней и тяжелой степени тяжести, уточняли состояние индивидуальной гигиены полости рта, а также проводили анализ интенсивности течения воспалительной патологии пародонта. Для оценки гигиенического состояния полости рта при-

меняли индекс гигиены Фёдорова – Володкиной [13], оценку интенсивности течения патологии пародонта осуществляли с помощью комплексного периодонтального индекса (КПИ) [15].

Полученный в результате клинического исследования цифровой материал обработан на персональном компьютере с использованием специализированного пакета для статистического анализа – «Statistica for Windows v. 6.0». Различия между сравниваемыми группами считались достоверными при $p \leq 0,05$. Случаи, когда значения вероятности показателя «p» находились в диапазоне от 0,05 до 0,10 – расценивали как «наличие тенденции».

Результаты и их обсуждение. Установлено, что с возрастом частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений достоверно ($p \leq 0,001$) увеличивалась как у мужчин, так и у женщин (рис. 1). Так, в молодом возрасте эндодонтопародонтальные поражения диагностированы у 5 мужчин из 308 обследованных и у 4 из 147 обследованных женщин (рис. 2). Как правило, у этих пациентов тяжесть течения хронического генерализованного пародонтита обусловливалась сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет первого или второго типа). При этом значение индекса КПИ было равно 1,92±0,21 у. е., что свидетельствовало о лёгкой степени поражения тканей пародонта. Показано, что у молодых женщин индекс гигиены полости рта равен 1,48±0,11 у. е. (хороший), у мужчин – 1,95±0,17 у. е. (удовлетворительный).

У мужчин и женщин средней возрастной группы эндодонтопародонтальные поражения были диагностированы у 57 из 312 обследованных мужчин и у 41 (19,43%) из 211 обследованных женщин соответственно (рис. 3). В этой возрастной группе, неза-



Рис. 2. Фрагмент ортопантомограммы: эндодонтопародонтальные поражения челюстей у пациентки К., 25 лет

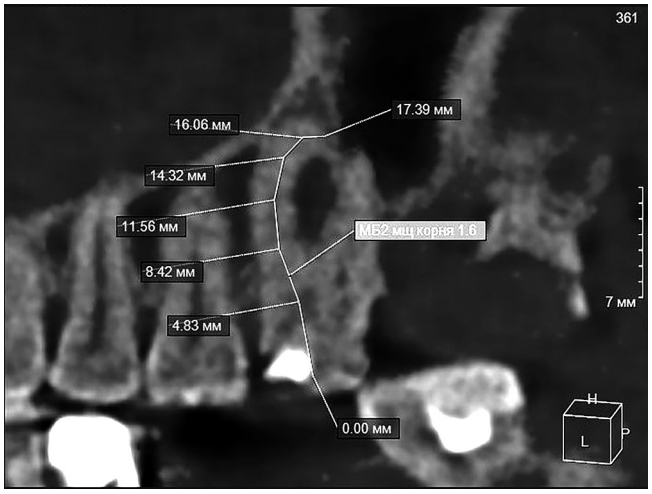


Рис. 3. Срез 3D – томограммы: эндодонтопародонтальное поражение верхней челюсти на уровне верхних левых премоляров и моляров у пациента М., 55 лет

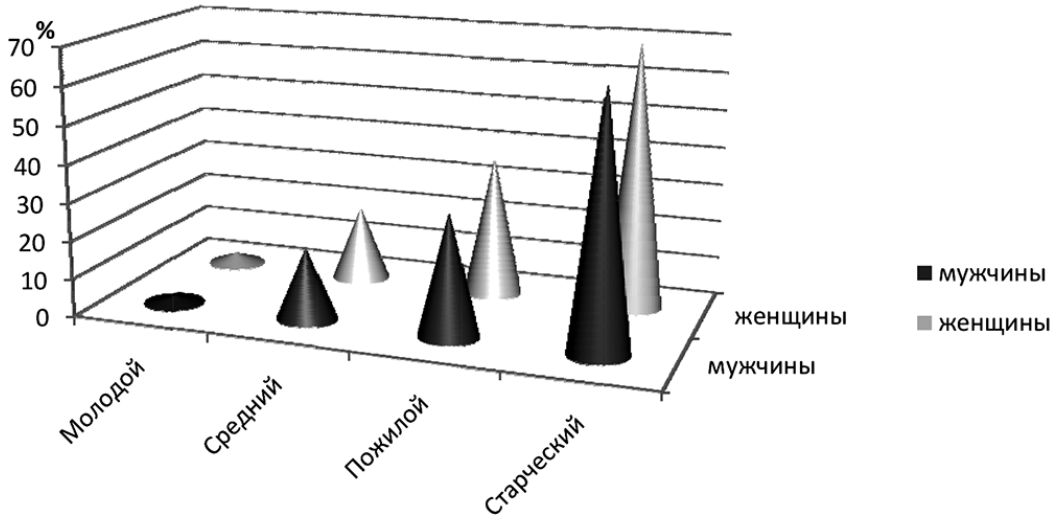


Рис. 1. Частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений у взрослых людей с учётом возраста и пола

висимо от пола, определялся удовлетворительный индивидуальный уход за полостью рта (индекс гигиены 1,97±0,17 у. е.) и средняя тяжесть течения патологии пародонта (индекс КПИ=2,43±0,25 у. е.).

Независимо от пола наиболее часто эндодонтопародонтальные поражения, встречались у лиц старших возрастных групп. Так, у лиц пожилого возраста эндодонтопародонтальные поражения были диагностированы у 45 (31,47%) из 143 обследованных мужчин и 68 (36,56%) из 186 обследованных женщин (рис. 4). В старческом возрасте (рис. 5) частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений составила у мужчин – 65,82%, у женщин – 69,57%. В этой возрастной группе эндодонтопародонтальные поражения челюстей были выявлены у 52 из 79 обследованных мужчин и 56 из 138 обследованных женщин.

При этом у лиц пожилого и старческого возраста, не зависимо от пола, отмечена неудовлетворительная гигиена полости рта (показатель индекса гигиены полости рта 2,21±0,19 и 2,45±0,21 у. е. соответственно), а также тяжелые формы протекания патологии пародонта (показатель индекса КПИ 3,69±0,24 и 3,91±0,27 у. е. соответственно). Независимо от возрастной группы частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений была достоверно ($p \leq 0,001$) выше у женщин. Эндодонтопародонтальные поражения у взрослых людей наиболее часто диагностировались у лиц, страдающих коморбидной патологией или на фоне эндокринных заболеваний, особенно при сахарном диабете.

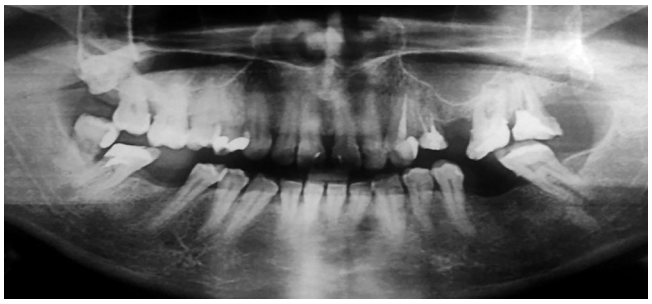


Рис. 4. Фрагмент ортопантомограммы: эндодонтопародонтальные поражения челюстей у пациентки К., 62лет



Рис. 5. Фрагмент ортопантомограммы: эндодонтопародонтальные поражения челюстей сочетающиеся с периимплантитом у пациента Е., 76 лет

Заключение. Выявлено, что встречаемость эндодонтопародонтальных поражений у взрослых людей различных возрастных групп составляет 24,13% и увеличивается с возрастом. Если у лиц молодого и среднего возраста эндодонтопародонтальные поражения диагностируются в 1,97 и 18,74% случаев соответственно, то у лиц пожилого и старческого возраста – в 34,35 и 68,2%. Независимо от возраста частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений была выше у женщин. В молодом и среднем возрасте эндодонтопародонтальные поражения протекают на фоне удовлетворительного индивидуального ухода за полостью рта при лёгкой или средней степени тяжести патологии пародонта. В старших возрастных группах, независимо от пола, эндодонтопародонтальные поражения протекают на фоне неудовлетворительного индивидуального ухода за полостью рта при тяжёлой степени тяжести патологии пародонта. Высокая частота встречаемости эндодонтопародонтальных поражений у лиц среднего, пожилого и старческого возраста обусловливает необходимость руководителям и заведующим отделениями терапевтической и хирургической стоматологии стоматологических лечебно-профилактических учреждений, предусмотреть возможность выполнения у данных категорий больных расширенных стоматологических лечебно-профилактических мероприятий при проведении им санации полости рта, а также перед зубным протезированием.

Литература

1. Абрамов, Д.В. Стоматологические конструкционные материалы: патофизиологическое обоснование к оптимальному использованию при дентальной имплантации и протезировании / Д.В. Абрамов, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 162 с.
2. Бабич, В.В. Организация диагностики и лечения заболеваний височно-нижнечелюстного сустава с учётом адаптационных возможностей организма / В.В. Бабич [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2016. – 77. с.
3. Бельских, А.Н. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии / А.Н. Бельских, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2016. – 132 с.
4. Иорданишвили, А.К. Стоматологические заболевания у лётного состава / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Ривьера, 1996. – 76 с.
5. Иорданишвили, А.К. Хирургическое лечение периодонтитов и кист челюстей / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 1996. – 218 с.
6. Иорданишвили, А.К. Клиническая ортопедическая стоматология / А.К. Иорданишвили. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 248 с.
7. Иорданишвили, А.К. Возрастные изменения жевательно-речевого аппарата / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Человек, 2015. – 140 с.
8. Иорданишвили, А.К. Геронтостоматология / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Человек, 2015. – 242 с.
9. Иорданишвили, А.К. Лечение пародонтита в пожилом и старческом возрасте / А.К. Иорданишвили [и др.]. – СПб.: Нордмедиздат, 2011. – 128 с.

10. Иорданишвили, А.К. Стоматологическое здоровье нации и пути его сохранения / А.К. Иорданишвили [и др.] // Пародонтология. – 2015. – № 1 (74). –С. 78 – 80.

11. Иорданишвили, А.К. Эндодонтия: эффективность и качество лечения / А.К. Иорданишвили, И.Б. Салманов. – СПб.: Человек, 2016. – 136 с.

12. Музыкин, М.И. Периоститы челюстей и их лечение / М.И. Музыкин, А.К. Иорданишвили, Г.А. Рыжак. – СПб.: Человек, 2015. – 112 с.

13. Тытюк, С.Ю. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника / С.Ю. Тытюк, А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмедиздат, 2016. – 144 с.

14. Филиппова, Е.В. Заболевания слизистой оболочки полости рта у людей пожилого и старческого возраста / Е.В. Филиппова, А.К. Иорданишвили, Д.А. Либих // Пародонтология. – 2013. – № 1 (66). – С. 60 – 63.

15. Щербо, А.П. Стоматологическое здоровье работников, занятых в производстве синтетических моющих средств / А.П. Щербо, В.В. Пирожинский, А.К. Иорданишвли. – СПб.: Нордмедиздат, 2010. – 120 с.

16. Fujii, T. An endodontic-periodontal lesion with primary periodontal diases: a case report on its bacterial profile / T. Fujii [et al.] // Bull. Tokyo Dent. Coll. – 2014. – № 55 (1). – P. 33–37.

17. Rjtstein, I. The endo-perio lesion: a critical appraisal of the diseases condition / I. Rjtstein, J.H. Simon // Endodontic Topics. – 2006. – № 13. – P. 34–56.

18. Sunita, R.V. The periodontal – endodontic continuum: a review / R.V. Sunita [et al.] // J. Conserv. Dent. – 2008. –№ 11 (2). – P. 54–62.

A.K. Iordanishvili, P.V. Moroz

Endodontic-parodontal diseases at adults

Abstract. *The frequency of occurrence of endodontic-parodontal lesion of jaws is established based on the carried-out clinicoradiological inspection of 1525 (843 (55,28%) men and 682 (44,72%) women) adults of different age groups. There were 456 people young age, 523 – an average age, 329 – elderly and 217 people of senile age among surveyed. Fyodorov – Volodkina index is used for the assessment of a hygienic condition of an oral cavity, assessment of intensity of a course of pathology of a parodont is carried out with using complex parodontal index. It is shown in work that the frequency of occurrence of endodontic-parodontal lesion at adults of various age groups – 24,13% and it is getting higher with age. The endodontic-parodontal lesion at persons of young and average age was, respectively, in 1,97% and 18,74% of cases, and at persons of advanced and senile age the frequency of occurrence of endodontic-parodontal lesion reached, respectively, 34,35% and 68,2% in the corresponding age groups. It is shown that endodontic-parodontal lesion despite of age, but the frequency of occurrence of endodontic-parodontal lesion higher at women. It becomes perceptible that endodontic-parodontal lesion at young and average age come with satisfactory individual care of an oral cavity at mild or moderate severity of parodont pathology. In the senior age groups, despite of sex, endodontic-parodontal lesion come with unsatisfactory individual care of an oral cavity at serious severity of parodont pathology. It is emphasized that the high frequency of occurrence of endodontic-parodontal lesion at middle-aged persons, and also at people of the senior age groups causes need to principals and managers of units of a therapeutic and surgical odontology of stomatologic treatment and prevention facilities, to provide a possibility of performance of expanded dental treatment-and-prophylactic actions when carrying out sanation of an oral cavity, and also before a denture.*

Key words**:** *endodontic-parodontal lesion, diseases of an endodont, pulpitis, periodontitis, diseases of a parodont, periodontal disease, hygiene of an oral cavity, severity of course of parodont pathology, comorbid pathology.*

Контактный телефон: +7-981-817-09-75; e-mail: mdgrey@bk.ru

УДК 618.14-006-08:614.5-055.2

Н.И. Вишняков, Л.В. Кочорова, Б.Л. Цивьян

Повышение информированности пациенток как важный компонент лечения миомы матки

Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

***Резюме**. Представлен опыт работы по повышению информированности пациенток женских консультаций Санкт-Петербурга, страдающих миомой матки. В целях уточнения психологических проблем женщин, возникающих при выявленном диагнозе лейомиомы матки, в 2012–2015 гг. на базе женских консультаций Санкт-Петербурга проведено комплексное исследование, включающее в себя социологический опрос 635 пациенток, страдающих доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы, и 165 врачей акушеров-гинекологов женских консультаций. Выявлен значительный объем проблемы психологического дискомфорта у женщин, страдающих доброкачественными заболеваниями гинекологической сферы: только каждая третья женщина указала, что необходимость лечения никак не повлияла на её психологическое состояние. Наиболее часто (48,9%) женщин тревожит необходимость проведения хирургического лечения, появившееся ощущение неуверенности в своем «женском здоровье» (25%), около 30% пациенток ощущают тревогу по поводу неясности прогноза заболевания в связи с недостаточностью информации. Среди способов преодоления психологического дискомфорта женщины в 68,9% случаев выбрали повышение эффективности взаимодействия с медицинскими работниками, а именно подробные разъяснения о диагнозе и лечении. Большинство пациенток женских консультаций испытывают недостаток в информации, полученной от лечащего врача и прочего медицинского персонала по вопросам собственного лечения. 70,2% врачей акушеров-гинекологов указали, что эффективное проведение женской консультацией работы с больными, страдающими доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, затрудняет недостаточная санитарная грамотность пациенток. Авторами разработана методика индивидуального информирования женщин по вопросам профилактики и лечения миомы матки: о причинах возникновения, способах выявления, наблюдении, оперативных и консервативных методах лечения, а также о методах профилактики данного заболевания. Повышение информированности женщин следует считать одним из основных направлений повышения доступности медицинской помощи.*

***Ключевые слова:** миома матки, доброкачественные новообразования органов женской половой сферы, репродуктивное здоровье, информационно-разъяснительные материалы, гинекологическая медицинская помощь, доступность медицинской помощи.*

Введение. Одним из значимых направлений укрепления здоровья населения следует считать лечение и профилактику заболеваний гинекологической сферы, в том числе доброкачественных новообразований, как наиболее распространенных и оказывающих большое влияние на репродуктивное здоровье женщин [4, 6]. По мере прогрессирования доброкачественного новообразования у пациенток наблюдается повышение уровня тревожности, снижение уверенности в себе. Даже при сохранении социальной занятости, несмотря на доброкачественность опухолевого процесса, женщины часто чувствуют себя неполноценными, осознают риск удаления матки или яичников, что является для них серьезным испытанием. Процесс лечения сопровождается возникновением страхов развития злокачественных новообразований, проведения оперативных вмешательств. Все это оказывает существенное влияние на женское здоровье [1–3].

Цель исследования. Предложить способы повышения оказания первичной специализированной гинекологической медико-санитарной помощи и ее доступности при лечении доброкачественных новообразований органов женской половой сферы.

Материалы и методы. В 2012–2015 гг. на базе женских консультаций Санкт-Петербурга проведено комплексное исследование вопросов оказания бесплатной медицинской помощи женщинам, страдающим доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы. Путем формализованного интервью по специально разработанной для этих целей анкете опрошено 635 пациенток с установленным диагнозом лейомиомы матки. Возрастной состав выборки рассчитан в соответствии с генеральной совокупностью, полученной на основе анализа сведений об оплате случаев оказания медицинской помощи пациенткам в изучаемый период в системе обязательного медицинского страхования.

Мнение 165 врачей-акушеров-гинекологов, осуществляющих трудовую деятельность в женских консультациях, изучено сплошным методом. Для этого также была разработана анкета, позволяющая врачам высказать замечания по ведению пациенток с установленным диагнозом доброкачественного новообразования. Полученные результаты были статистически обработаны, для чего был осуществлен расчет интенсивных и экстенсивных показателей.

Результаты и их обсуждение. Опрос женщин, страдающих доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы, подтвердил проблему психологического дискомфорта. Так, каждая третья участница опроса указала, что необходимость лечения по поводу доброкачественного новообразования никак не повлияла на её психологиче-

ское состояние. Наиболее часто (48,9%) женщин тревожит необходимость проведения хирургического лечения. Четверть опрошенных указала на появившееся ощущение неуверенности в своем «женском здоровье», около 30% пациенток женских консультаций отметили, что ощущают тревогу по поводу неясности прогноза заболевания в связи с недостаточностью информации.

По вопросу о способах преодоления психологического дискомфорта женщины высказались не столько в пользу помощи психолога (только каждая десятая указала на это), сколько в пользу повышения эффективности взаимодействия с медицинскими работниками (68,9% женщин указали, что успокоить их могли бы подробные разъяснения о диагнозе и лечении). 27,5% опрошенных врачей считают работу женских консультаций в части организации лечебно-профилактической помощи женщинам, страдающим гинекологическими новообразованиями, недостаточно эффективной. Основными причинами неэффективной работы женских консультаций с пациентками, страдающими доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы, врачи – акушеры-гинекологи считают недостаточную ответственность женщин и их низкую активность в вопросах контроля своего здоровья, обусловленные их неудовлетворительной информированностью. Так, 95% врачей указали на несвоевременное обращение женщин за медицинской помощью. Данный фактор напрямую зависит от санитарной грамотности пациенток, наличия у них доступной информации о необходимости лечения, о возможных последствиях невнимательного отношения к своему здоровью. 70,2% акушеров-гинекологов указали, что недостаточная санитарная грамотность пациенток затрудняет эффективное проведение женской консультацией работы с больными, страдающими доброкачественными новообразованиями органов женской половой сферы.

Полученные показатели не с лучшей стороны характеризуют работу женской консультации. При этом одной из функций женской консультации является проведение мероприятий по информированию и повышению санитарной культуры населения по различным аспектам здорового образа жизни и сохранения репродуктивного здоровья женщин, а проведение санитарно-гигиенического образования среди прикрепленного женского населения – это одна из обязанностей врача – акушера-гинеколога. Таким образом, низкая санитарная грамотность пациенток свидетельствует о недостаточной работе женской консультации по информированию и санитарному просвещению населения.

Большинство женщин испытывают недостаток в информации, полученной от лечащего врача и другого медицинского персонала по вопросам собственного лечения. Практика показала, что женщины не всегда могут верно оценить причинно-следственные связи развития своего заболевания и, как следствие, своевременно элиминировать негативные факторы, способствующие его усугублению. Установлено, что каждая пятая пациентка женской консультации не имеет представлений о возможных причинах развития заболевания. Особенно негативно это выглядит на фоне того, что пациентки, как правило, достаточно длительно наблюдаются в женской консультации и имеют неоднократные контакты с медицинским персоналом. Десятая часть женщин отмечает отсутствие свободных источников необходимой достоверной информации, изложенной в доступной форме. Наряду с этим ими отмечена потребность в получении знаний о течении, диагностике, лечении, прогнозе и профилактике своего заболевания. Это, безусловно, порождает дополнительный уровень тревожности пациенток. Опрошенные женщины указали, что помочь в преодолении полученных психологических проблем им помогла бы доступная научно-популярная литература, специально подготовленная по поводу их заболевания.

Повышение информационной доступности медицинской помощи женщинам, страдающим доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы, может быть достигнуто путем внедрения комплекса мер, в том числе усиления контроля руководителей женских консультаций за работой врачей – акушеров-гинекологов по осуществлению санитарно-гигиенического образования среди прикрепленного женского населения.

В Курортном районе Санкт-Петербурга успешно применяется методика информирования женщин с впервые выявленной миомой матки. Основу методики составляют актуальные информационно-разъяснительные материалы, которые в доступной и наглядной форме представляют сведения о выявлении, способах лечения и профилактике доброкачественных новообразований гинекологической сферы. Организация систематического индивидуального и публичного информирования женщин, страдающих доброкачественными новообразованиями гинекологической сферы, включает эффективное информационное взаимодействие врача и пациента, а также предоставление пациенткам с впервые выявленным заболеванием тематического буклета (рис.), размещение информационно-разъяснительных материалов на территории и официальных сайтах женских консультаций в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет».

Заключение. Согласно современным представлениям об обеспечении доступности медицинской помощи, гарантированной государством [5], информирование граждан по вопросам ее предоставления является важным компонентом этого процесса. В этой связи повышение информированности женщин о доброкачественных новообразованиях органов женской половой сферы следует считать одним из основных направлений повышения доступности медицинской помощи пациенткам гинекологического профиля. Это должно быть учтено руководителями медицинских учреждений и органов



Рис. Буклет «Здоровье женщины. Что нужно знать про миому матки»

исполнительной власти в сфере здравоохранения при планировании мероприятий, направленных на повышение эффективности их работы с населением.

Литература

1. Аржаненкова, Л.С. Социально-психологический портрет онкогинекологических больных / Л.С. Аржаненкова, Г.А. Сидоров, М.Д. Сычов // Кубан. науч. мед. вестн. – 2007. – № 1 – 2. – С. 15–16.
2. Коротовских, Л.И. Собственный опыт амбулаторной хирургии в гинекологической практике / Л.И. Коротковских [и др.] // Журн. акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. 58, № 5. – С. 6–7.
3. Маркова, М.В. Система медико-психологической реабилитации женщин, перенесших оперативные вмешательства на внутренних половых органах: мишени, этапы, эффективность / М.В. Маркова, Е.В. Кришталь, В.В. Сидорова // Психиатрия, психотерапия и клинич. психология. – 2012. – № 3. – С. 35–45.
4. Сенькина, Е.Л. Гинекологические заболевания у женщин репродуктивного возраста как медико-социальная проблема (распространенность, факторы риска, прогнозирование и профилактика): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.Л. Сенькина. – Рязань: РГМУ им. И.П. Павлова. – 2003. – 24 с.
5. Строгонова, О.Б. Информированность жителей Санкт-Петербурга о возможностях системы обязательного медицинского страхования / О.Б. Строгонова // Экология человека. – 2010. – № 8. – С. 46–51.
6. Тихомиров, А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 174 с.

N.I. Vishnyakov, L.V. Kochorova, B.L. Tsivyan

Increasing awareness of patients as an important component of treatment of uterine fibroids

Abstract. *The experience of informing patients with benign tumors of female genital sphere in St. Petersburg is presented. To clarify the psychological problems of women arising for the identified diagnosis of uterine leiomyoma in St. Petersburg a comprehensive study including a survey of 635 patients and 165 gynecologists of women's clinics was conducted. The study showed a significant amount of problems of psychological discomfort in women with benign diseases: only every third woman indicated that treatment had no effect on her psychological state. Most often women are concerned about necessity for surgical treatment (48,9%) are introduced a sense of uncertainty about their «women's health» (25%), about 30% of patients feel anxiety about the uncertainty of the prognosis in connection with the failure information. Among the ways of overcoming the psychological discomfort women chose more effective engagement with health professionals, namely a detailed explanation about diagnosis and treatment (68,9%). Most patients of women's clinics lack information of physician and other medical personnel on issues of their own treatment. The majority of gynecologists (70,2%) indicated that effective implementation with patients suffering from benign tumors makes it difficult to inadequate health care literacy of patients. The author developed a method of individual educate women on prevention and treatment of uterine fibroids: causes, methods of detection, surveillance, operative and conservative methods of treatment and methods of prevention of this disease. The awareness raising should be considered as one of the main ways of increasing the accessibility of medical care.*

Key words: *uterine fibroids, benign tumors of the female genital sphere, women's reproductive health, advocacy materials, gynecological medical care, availability of medical care.*

Контактный телефон: 8-921-933-95-90; e-mail: larisakochorova@yandex.ru

УДК 616.12–008.331.1–008.46

Ю.С. Малов, А.Б. Изотова

Нарушение фаз сердечного цикла у больных сердечной недостаточностью

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Установлено, что у здоровых людей в покое и при максимальной физической нагрузке соотношение временных показателей систолы, диастолы желудочков и кардиоцикла находятся в золотой пропорции. Физическая нагрузка изменяла эти отношения. При возвращении сердца в режим оптимального функционирования данные пропорции восстанавливались. Выявлен факт нарастания частоты сердцебиений при физической нагрузке по принципу золотой пропорции в геометрической прогрессии. Частоты сердечных сокращений, при которых сохраняется принцип работы сердца, являются пределами физиологического функционирования органа. У больных хронической сердечной недостаточностью наблюдалось удлинение систолы и укорочение диастолы по сравнению с контролем, что привело к нарушению отношений между систолой и диастолой желудочков, а также между ними и кардиоциклом. Выявлена прямая зависимость изменений временных параметров фаз сердечного цикла от степени выраженности сердечной недостаточности. Чем выше функциональный класс сердечной недостаточности, тем больше нарушения этих показателей. Систола желудочков у больных хронической сердечной недостаточностью при одинаковом росте числа сердечных сокращений уменьшается медленнее, чем у здоровых людей. Поэтому отношение систолы к кардиоциклу у больных увеличивается. Диастола при нарастании числа сердцебиений уменьшается быстрее кардиоцикла. Это приводит к уменьшению отношения её к кардиоциклу и систоле. Не существует отдельно взятой систолической или диастолической дисфункции желудочков. Сердечная недостаточность проявляется дисфункцией обеих фаз сердечного цикла.*

Ключевые слова: *кардиоцикл, систола, диастола, сократимость миокарда, сердечная недостаточность, золотая пропорция, миокард, электрокардиография, интервал Q–T.*

Введение. Сократительная (насосная) функция миокарда состоит из двух взаимозависимых фаз: систолы (сокращения) и диастолы (расслабления). Благодаря этим действиям сердце перемещает кровь из венозного русла в артериальное, обеспечивая органы и ткани кислородом и питательными веществами. Неразрывная связь этих фаз сердечного цикла проявляется в симметричности изоволюмического расслабления и сокращения. Чем больше диастола наполнения, тем больше сила сокращения (проявление механизма Франка – Старлинга). Удлинение систолы приводит к увеличению времени изоволюмического расслабления. Продолжительность диастолы желудочков определяет необходимое условие диастолического наполнения [4]. У здоровых людей в период покоя их временные отношения составляют золотую пропорцию (ЗП), продолжительность диастолы превышает длительность систолы в 1,618 раза [5, 6, 15].

Физическая нагрузка укорачивает время систолы и диастолы. Продолжительность диастолы желудочков при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) уменьшается быстрее, чем длительность систолы. Подтверждением этого могут служить данные, полученные на изолированном сердце М.Г. Удельновым [12] и свидетельствующие о том, что диастола желудочков уменьшалась в 2,5 раза быстрее, чем систола без нарушения кровообращения (ритмодиастолическая зависимость).

Увеличение ЧСС влечет за собой уменьшение продолжительности кардиоцикла, которое происходит за счет сокращения времени систолы и особенно диастолы. На неразрывность этих фаз сердечного цикла указывали исследователи прошлого столетия [16, 19]. Их данные были подтверждены в настоящее время [13].

В последние годы все больше преобладает мнение о том, что систола и диастола являются самостоятельными функциями сердечной мышцы. Такое представление возникло в период применения эхокардиографии (ЭХОКГ), когда появилась возможность определять объемы камер сердца и устанавливать их соотношения. Отношение ударного объема к конечному диастолическому, помноженное на 100, получило название фракция выброса (ФВ). Данный параметр широко использовался в качестве оценки сократительной функции миокарда [11], хотя таковой не является [2]. Значительное уменьшение ФВ действительно свидетельствует о тяжелых формах сердечной недостаточности (СН) и считается признаком неблагоприятного прогноза для больного.

В дальнейшем выяснилось, что нормальная ФВ выявляется у 40–50% больных СН [1, 18]. Это расценивалось как отсутствие нарушений систолической функции (СФ) у данной категории больных. Исходя из этого, последовало предположение, что развитие хронической сердечной недостаточности

(ХСН) связано с нарушением диастолы желудочков (диастолической функции) [1, 18, 19]. Эта концепция нашла широкую поддержку многих исследователей. Более того, было введено понятие диастолическая сердечная недостаточность (ДСН), в основе которой лежит диастолическая дисфункция желудочков (ДД). К сожалению, эта виртуальная концепция построена на показателях, которые лишь косвенно отражают диастолическую функцию желудочков.

В настоящее время доказано, что ФВ нельзя считать показателем систолической функции миокарда, что зафиксировано в Рекомендациях Европейского общества кардиологов [2]. Там же заявлено, что есть ХСН с сохраненной ФВ (ХСН-сФВ), а не ДСН. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН этот термин сохранен [10]. По ФВ левого желудочка можно судить только об отношении ударного объёма (УО) к конечному диастолическому (КДО) и не более.

При симметрийном подходе к изучению этого вопроса удалось установить, что ФВ у здоровых людей колеблется в пределах от 58 до 65%. Характер изменений ФВ у больных ХСН зависит от её выраженности. У больных ХСН I функционального класса (ФК) она увеличивается, III, IV ФК – уменьшается [6].

Для постановки диагноза ДСН согласно указанным ранее рекомендациям требуются отчетливые признаки СН и наличие ДД. Клинические признаки, безусловно, свидетельствуют о выраженных формах СН (II–IV ФК). К сожалению, нет надежных инструментальных методов исследования, позволяющих диагностировать ДД левого желудочка. Чаще всего диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивают по увеличению времени изоволюмического расслабления (ВИВР), якобы отражающему нарушение податливости миокарда желудочков; по характеру изменения трасмитрального кровотока, который несет в себе информацию в системе ЛП – ЛЖ, но не о диастолической функции; по отношению скорости раннего диастолического трансмитрального кровотока к ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца. Используемые методы не дают полного представления о нарушении диастолы ЛЖ [3, 6].

Увеличение ВИВР наблюдается у больных с мало выраженной СН, при тяжелых формах оно уменьшается и не подтверждает снижения податливости стенок ЛЖ. Считается, что отношение скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения и в период систолы левого предсердия отражает степень выраженности нарушения жесткости стенки ЛЖ. Однако этот показатель оказался слишком вариабельным при различных заболеваниях системы кровообращения, не может быть критерием ДД и использован для диагностики ДСН. Не дает четкого представления о нарушении наполнения левого желудочка и отношение скорости раннего трансмитрального кровотока к ранней диастолической скорости фиброзного кольца.

Данные показатели лишь косвенно могут указывать на нарушение ДФ ЛЖ, но не имеют никакого отношения к характеристике систолы. На этом основании говорить о нормальной сократительной функции ЛЖ только по сохраненной ФВ неправильно. Трудно себе представить, что изменение ДФ не влекло бы за собой нарушение систолической функции (СФ). Не может быть нормального сокращения сердечной мышцы без её полного расслабления. Нарушение релаксации мышцы сердца приводит к снижению силы и скорости сокращения миокарда.

Нами [5, 6] ранее установлено, что у больных ХСН, по данным ЭКГ, при нормосистолии происходит удлинение систолы и укорочение диастолы относительно кардиоцикла. Эти изменения зависели от выраженности сердечной недостаточности. У больных ХСН III–IV ФК диастола оказалась короче систолы. У здоровых пациентов при этой же ЧСС продолжительность диастолы превышала длительность систолы.

Дальнейшие исследования показали, что соотношение продолжительности систолы к диастоле желудочков у больных ХСН достоверно возрастает, что указывает на нарушение как систолы, так и диастолы. Нарастание величины данного отношения находится в прямой зависимости от выраженности СН. Чем выше класс СН, тем больше величина отношения длительности систолы к диастоле. У больных ХСН IV ФК она увеличивается в разы [6].

Выявлена прямая зависимость между степенью выраженности СН и величинами удлинения систолы и укорочения диастолы относительно кардиоцикла. Отклонение их от должных величин при ХСН I ФК составило 6 –15%, при ХСН II ФК – 16–25%, при ХСН III ФК – 26–35% и при ХСН IV ФК – более 36%.

Известно, что фазы сердечного цикла с ростом ЧСС уменьшаются, но сведений о характере изменений сердечного цикла и его фаз у здоровых и больных ХСН крайне мало.

Цель исследования. Изучить временные характеристики фаз и самого кардиоцикла у здоровых и больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в оптимальном режиме работы сердца и при физических нагрузках.

Материалы и методы. Обследованы 45 здоровых (26 мужчин и 19 женщин) и 98 больных ИБС, ГБ и сочетанием этих заболеваний, страдающих при этом ХСН I–III ФК, из них 72 мужчины и 26 женщин. Возраст здоровых составил 20–35 лет, больных – 43–68 лет.

Временные характеристики сердечного цикла и его фаз оценивались по величине интервала R–R, систолы желудочков – по продолжительности интервала Q–T, диастолы желудочков – по длительности интервала T–Q электрокардиограммы (ЭКГ). ЭКГ у здоровых людей записывалась в покое и во время максимальной физической нагрузки, у больных – в покое и при субмаксимальной физической нагрузке, проводимой для выявления скрытой ишемии миокарда.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что длительности систолы и диастолы, близкие к числам

золотой пропорции (0,382 и 0,618), наблюдались у женщин при ЧСС 65 уд/мин, у мужчин – при ЧСС 55 уд/мин. Отношения продолжительностей систолы и диастолы к кардиоциклу, соответствующие этим же числам ЗП, выявлены в покое у женщин при ЧСС 55 уд/мин, у мужчин – при 64–65 уд/мин. При этих частотах сердцебиений сердце работает в оптимальном режиме [6, 8].

Физическая нагрузка увеличивала ЧСС, уменьшала время кардиоцикла, систолы и диастолы, а соотношения продолжительности систолы к длительности кардиоцикла и диастолы увеличивались (симметрия преобразования). При ЧСС 144 уд/мин у женщин и 170 уд/мин у мужчин данные отношения приближаются к ЗП. Только длительность систолы соотносится к кардиоциклу как 0,618, а к диастоле как 1,618 (табл. 1).

Таблица 1

Изменения длительности систолы, диастолы желудочков, кардиоцикла и их отношений в зависимости от ЧСС

ЧСС, уд/мин	R–R, с	Q–T, с	T–Q, с	Q–T RR	T–Q RR	Q–T TQ
Женщины						
55	1,09	0,417	0,673	0,382	0,617	0,62
144	0,416	0,258	0,158	0,62	0,379	1,633
Мужчины						
65	0,938	0,358	0,58	0,382	0,618	0,617
170	0,353	0,219	0,134	0,619	0,38	1,634

Выявленный нами факт указывает на то, что сердце работает по принципу ЗП не только в оптимальном, но и в максимальном режиме. Эти уровни ЧСС определяют границы физиологической функции сердца человека. За их пределами, по-видимому, могут возникать патологические изменения.

При нарастании ЧСС с 55 до 144 уд/мин у женщин, т.е. в 2,618 раза, длительность кардиоцикла уменьшилась с 1,09 до 0,416 с (в 2,626 раза), продолжительность систолы желудочков сократилась с 0,417 до 0,258 с (в 1,616 раза), а время диастолы – в 4,259 раза.

Подобная картина наблюдалась и у мужчин при учащении сердцебиений от 65 до 170 уд/мин. Продолжительность систолы желудочков сократилась до 0,219 с, или в 1,619 раза, кардиоцикла – до 0,352 с (в 2,627 раза) и диастолы желудочков – до 0,158 с (в 4,264 раза).

Итак, скорость уменьшения данных параметров зависела от временной структуры сердечного цикла. Быстрее всех уменьшалась длительность диастолы, за ней следовала продолжительность кардиоцикла, медленнее всех укорачивалась систола желудочков.

Время кардиоцикла сокращалось в 1,619 раза быстрее, чем продолжительность систолы желудочков, но в 1,625 раза медленнее диастолы. По сравнению с систолой продолжительность диастолы желудочков уменьшалась быстрее в 2,62 раза.

Факт уменьшения временных параметров фаз и сердечного цикла при росте ЧСС хорошо известен, но характер этих изменений все еще нуждается в уточнении. Если рассматривать числа 1,618; 2,618; 4,236 как рациональные, то из этого последует вывод о линейном неравномерном уменьшении длительности фаз и кардиоцикла у здоровых людей. Однако эти числа иррациональные и представляют собой ЗП, возведенную в разную степень: 1,619; $1{,}62^2$ и $1{,}622^3$.

Время систолы желудочков при максимальной физической нагрузке по сравнению с покоем сократилось в 1,616 раза у женщин и 1,62 раза у мужчин, продолжительность кардиоцикла уменьшилась в $1{,}619^2$ раза, а диастолы – в $1{,}621^3$ раза. Отсюда следует, что временные параметры фаз и сердечного цикла при физической нагрузке изменяются не линейно, а в геометрической прогрессии по принципу ЗП.

Это положение подтверждается данными исследования временных характеристик систолы, диастолы и кардиоцикла в начальную фазу физической нагрузки и в фазу, близкую к максимальной. ЧСС за одно и то же время у мужчин в начале нагрузки увеличивается на 40, в конце нагрузки – на 65 уд/мин, у женщин соответственно – на 34 и 55 уд/мин. Эти числа входят в рекуррентные ряды последовательностей Фибоначчи и Люка и соотносятся между собой в ЗП.

Таким образом, укорочение временных показателей фаз и сердечного цикла у мужчин и женщин при росте ЧСС происходит по одному и тому же правилу – по принципу ЗП. При любых указанных ЧСС временные показатели, преобразованные в режим оптимальной работы сердца, близки числам ЗП. В связи с тем, что у больных при физической нагрузке не удалось достигнуть максимальных ЧСС, сравнение временных показателей фаз и сердечного цикла у больных и здоровых проводилось при одних и тех же ЧСС.

Установлено, что у больных ХСН в покое наблюдалось изменение фаз сердечного цикла. Оно проявлялось удлинением систолы и укорочением диастолы. Такие нарушения отмечены у всех больных ХСН II и III ФК и у 80% больных ХСН I ФК. Только у 20% больных ХСН I ФК в покое продолжительность систолы и диастолы находилась на уровне показателей здоровых лиц.

Физическая нагрузка вызывала увеличение ЧСС, уменьшение длительности кардиоцикла, систолы и диастолы и изменение соотношений данных временных параметров. Учащение сердцебиений вызывало дальнейшее нарастание длительности систолы желудочков и уменьшение продолжительности диастолы относительно кардиоцикла и должных величин (контроля).

При увеличении ЧСС с 65 до 133 уд/мин у больных мужчин систола уменьшилась в 1,3 раза, диастола – в 3,5 раза, у здоровых соответственно – в 1,44 и 2,8 раза. Такая же тенденция наблюдалась у больных женщин. Систола у них при росте ЧСС с 55 до 121 уд/мин увеличилась в 1,4, диастола уменьшилась в 3,7 раза, у здоровых женщин соответственно – в 1,48 и

3,1 раза (p≤,05). У больных по сравнению со здоровыми отмечено более медленное уменьшение систолы относительно кардиоцикла и в то же время более быстрое укорочение диастолы (табл. 2).

В связи с этим происходило возрастание отношений длительности систолы ко времени кардиоцикла и особенно систолы к диастоле, что сопровождалось нарушением аффинной симметрии и симметрии преобразования. Это означает, что сердце больных после нагрузки не возвращается в оптимальной режим работы, т. е. к ЗП. Оно продолжает работать как и при повышенной нагрузке.

Изменение временных параметров кардиоцикла и его фаз у больных зависело не только от ЧСС, но от степени выраженности СН. Так, у больных ХСН I ФК отмечено увеличение продолжительности систолы желудочков относительно должной величины на 11,6% и уменьшение длительности диастолы на 9,8%. Для больных ХСН II ФК характерно повышение этих показателей до 19,6 и 18,2% соответственно. Время систолы желудочков у больных III ФК увеличилось на 28% по сравнению с контролем, а продолжительность диастолы уменьшилась на 38%.

Значительное укорочение длительности диастолы желудочков наблюдалось у ряда больных ХСН III ФК. Продолжительность диастолы у них достигала 60–80 мс, т. е. была короче периода изоволюмического расслабления желудочков здоровых людей (88±10,6 мс). При этом время изоволюмического расслабления у этих больных сократилось до 55,6±4,7 мс. Можно полагать, что увеличение ВИВР у больных ХСН I ФК обусловлено удлинением систолы желудочков.

Таким образом, у больных ХСН наблюдалось удлинение систолы и укорочение диастолы по сравнению с показателями здоровых людей. Чем тяжелее СН, тем отчетливее были отклонения данных временных параметров от должных величин. Между ними существует прямая зависимость.

Результаты, полученные у здоровых людей, согласуются с данными литературы в части касающейся соотношения фаз и сердечного цикла [14, 15], а также преимущественного уменьшения диастолы при росте ЧСС (ритмодиастолическая зависимость, выявленная в эксперименте на изолированном сердце) [12]. У здоровых людей установлена ЗП между временными параметрами кардиоцикла и его фазами при максимальной работе сердца.

Нарастание ЧСС у здоровых людей при физической нагрузке происходит не прямолинейно, а в геометрической прогрессии по принципу ЗП. В начале нагрузки учащение сердцебиений происходит медленнее, чем в конце её. Сердце здорового человека работает в физиологическом режиме строго в определенных пределах: у женщин при ЧСС от 55 до144 уд/мин, у мужчин при ЧСС от 65–170 уд/мин. Выход за эти пределы может привести к развитию патологических процессов [8]. Соотношение указанных частот у мужчин и женщин отражает их половые различия.

У больных ХСН, как и у здоровых, рост ЧСС сопровождался уменьшением продолжительности кардиоцикла систолы и диастолы. Время кардиоцикла находилось в строгой зависимости от ЧСС, тогда как систола укорачивалась медленнее, чем у здоровых людей, а диастола наоборот, быстрее. Изменение временных характеристик фаз сердечного цикла зависит от выраженности сердечной недостаточности. Наибольшее уменьшение длительности диастолы наблюдалось у больных ХСН III ФК. Неравномерное изменение фаз кардиоцикла приводит к нарушению соотношений между ними и кардиоциклом, т. е. ЗП.

Увеличение продолжительности систолы относительно должных величин свидетельствует о наличии у больных СН [9]. Чем больше процент отклонения продолжительности систолы от должной, тем больше нарушена сократительная способность миокарда, тем тяжелее СН. Эта величина является показателем нарушения сократимости миокарда. У больных уже в покое отмечается удлинение систолы желудочков, что свидетельствует о развитии у них СН. С удлинением систолы желудочков при физической нагрузке происходит укорочение диастолы, что указывает на участие её в развитии у них СН.

Таблица 2

Изменение временных показателей сердечного цикла и его фаз у больных ХСН

Группа	ЧСС, уд/мин	R–R, с	Q–T, с	T–Q, с	Q–T / R–R	T–Q / R–R	Q–T / T–Q
Женщины							
Больные	55	1,09	0,452	0,638	0,414	0,585	0,71
Здоровые	55	109	0,417	0,673	0,382	0,617	0,62
Больные	121	0,496	0,325	0,171	0,655	0,344	1,9
Здоровые	121	0,496	0,281	0,215	0,566	0,433	1,3
Мужчины							
Больные	65	0,928	0,402	0,526	0,433	0,563	0,77
Здоровые	65	0,928	0,356	0,572	0,383	0,618	0,619
Больные	133	0,452	0,295	0,159	0,652	0,352	1,97
Здоровые	133	0,452	0,248	0,204	0,549	0,451	1,22

Укорочение диастолы также можно рассматривать как нарушение сократительной функции миокарда. Чем больше это укорочение, тем выше ФК ХСН. Ответить на вопрос, что является первопричиной развития СН (нарушение систолической или диастолической функции желудочков), однозначно сложно, ибо сокращение и расслабление желудочков сердца – две фазы единого процесса.

На основании представленных данных можно утверждать, что в нарушении сократительной способности миокарда участвуют обе фазы сердечного цикла. Уже на ранней стадии развития СН наблюдается как удлинение систолы, так и укорочение диастолы желудочков сердца, выявляемые в покое. Эти изменения нарастают при физической нагрузке и находятся в прямой зависимости от тяжести СН.

Считается, что у 20–30% больных в основе развития СН лежит ДД левого желудочка и только потом присоединяется СД [1]. Данная концепция строилась на основе того, что у этих больных оставалась сохраненной ФВ, но изменялся трансмитральный кровоток, косвенно отражающий ДФ левого желудочка. ФВ считалась показателем СФ [18, 20]. В последнее время доказано, что ФВ не является показателем сократимости миокарда, также не существует инструментальных методов диагностики ДД [2]. Поэтому эти данные нуждаются в дополнительных исследованиях.

Если учесть, что удлинение систолы, отражающее сократительную (систолическую) дисфункцию желудочков, наблюдается у больных ХСН разной степени выраженности, то можно утверждать об участии систолической дисфункции в развитии СН. Существует прямая зависимость между длительностью систолы желудочков и выраженностью нарушений сократимости миокарда [9]. Полученные нами данные не отрицают роль ДД желудочков в развитии у больных ХСН. Более того, большее укорочение диастолы желудочков у больных, чем у здоровых, скорее подтверждает, чем отрицает у них ДД.

Укорочение диастолы у больных при увеличении ЧСС можно объяснить ритмодиастолической зависимостью, что не дает укорачиваться раннему периоду фазы быстрого наполнения, с одной стороны, с другой – более быстрой диссоциацией актин-миозиновых связей, вызванной их уменьшением при перерастяжении мышцы сердца у больных ХСН III ФК. Это в какой-то мере отражает и появление у них рестриктивного типа трансмитрального кровотока. Укороченная диастола может явиться причиной нарушения энергетических процессов в миокарде вследствие их неполного восстановления, что отрицательно сказывается на сократительной функции сердца.

Заключение. Фазы сердечного цикла в оптимальном и максимальном режиме работы сердца у здоровых людей находятся между собой и кардиоциклом в ЗП. Физическая нагрузка изменяет эти соотношения (симметрия преобразования), но они восстанавливаются при оптимальном режиме работы сердца (симметрия преобразования). В основе функционирования сердца здоровых людей лежат принцип ЗП и симметрия преобразования. Они создают условия для длительной ритмичной работы сердца.

У больных хроническими заболеваниями сердца нарушается соотношение фаз сердечного цикла между собой и кардиоциклом. Это проявляется удлинением систолы и укорочением диастолы желудочков по сравнению со здоровыми уже в покое. Данные изменения находятся в прямой зависимости от ФК ХСН. При физической нагрузке у всех больных происходит увеличение длительности систолы и сокращение времени диастолы, что позволяет выявлять скрытые формы ХСН и подтверждать явные.

Удлинение систолы желудочков относительно кардиоцикла без учета ЧСС не может служить показателем нарушения сократительной способности миокарда (что нередко можно встретить в литературе), так как с ростом ЧСС увеличивается длительность систолы относительно кардиоцикла. Только удлинение систолы желудочков относительно должной величины (параметра здоровых людей при одной и той же ЧСС) позволяет оценить степень нарушения сократительной функции миокарда и выраженность СН.

Наряду с увеличением продолжительности систолы желудочков происходит укорочение диастолы относительно показателей здоровых людей. По-видимому, не существует отдельно взятой систолической и диастолической дисфункции желудочков, тем более ДСН, а есть нарушение сократимости миокарда как основы СН, в развитии которой задействованы систола и диастола желудочков.

Литература

1. Агеев, Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев [и др.]. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2010. – 332 с.
2. Диагностика и лечение острой и хронической сердечной недостаточности. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.) // Росс. кардиол. журн. – 2012. – Прилож. 3. – № 4. – С. 1–68.
3. Драпкина, О.М. Сложности клинической диагностики и лечения диастолической хронической сердечной недостаточности у пациентов с артериальной гипертензией / О.М. Драпкина, Я.И. Ашихмин, В.Т. Ивашкин // Журн. сердечная недостаточность. – 2009. – Т. 10, № 4. – С. 208–216.
4. Коваленко, В.Н. Диастола сердца / В.Н. Коваленко, Н.И. Яблучанский // Вісн. Харк. нац. Ун-та. – 2003. – Вып. 6. – № 597. – С. 5–12.
5. Малов, Ю.С. Диагностика хронической сердечной недостаточности по данным ЭКГ / Ю.С. Малов // Новые СПб. врач. ведом. – 2011. – № 2. – С. 83–89.
6. Малов, Ю.С. Хроническая сердечная недостаточность (патогенез, клиника, диагностика, лечение) / Ю.С. Малов. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 205 с.
7. Малов, Ю.С. Нагрузочные пробы в диагностике хронической сердечной недостаточности / Ю.С. Малов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 62–67.
8. Малов, Ю.С. О симметрии работы сердца человека / Ю.С. Малов, А.И. Марин // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 2 (53). – С. 87–92.
9. Малов, Ю.С. Удлинение систолы желудочков – признак нарушения сократительной функции миокарда / Ю.С. Малов // Вестн. СПбГУ. – 2016. – Сер. 11, вып.1. – С. 5–10.

10. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РН МОД по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2013. – 81 (7). – С. 64–74.
11. Ситникова, М. Современные принципы диагностики и лечения сердечной недостаточности / М. Ситникова [и др.]. – СПб. – 70 с.
12. Удельнов, М.Г. Авторегуляторные механизмы сердца: научный доклад высшей школы / М.Г. Удельнов // Биологические науки. – 1968. – № 5. – С. 37–55.
13. Шуленин С.Н. Диагностика сердечной недостаточности с помощью стресс-эхокардиографии / С.Н. Шуленин [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2010. – № 3. – С. 21–25.
14. Черныш, П.П. Системно-симметрийный подход в оценке индивидуальной нормы и эффективности лечения хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / П.П. Черныш. – Ташкент, 2003 – 36 с.
15. Цветков, В.Д. Сердце, золотое сечение и симметрия / В.Д. Цветков. – Пущино: РАН, 1999. – 196 с.
16. Меерсон, Ф. З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. – М.: Медицина, 1978. – 388 с.
17. Aurigemma, G.P. Clinical practice. Diastolic heart failure / G.P. Aurigemma, W.H. Gaasch // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351 (11). – P. 1097–1105.
18. Little, W.C. Clinical evolution of left ventricular diastolic performance / W.C. Little, T.R. Downes // Prog. in Cardiovas Disease. – 1990. – 32. – P. 273–290.
19. Sonnenblick, E.H.. Afterload as a primary determinant of performance / E.H. Sonnenblick, S.E. Downing // Am. J. Physiol. – 1963. – Vol. 204. – P. 604–610.
20. Zile, M.R. Heart failure with a normal ejection factor: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diagnostic heart failure? /M.R. Zile // Circulation. – 2001. – Vol. 104 (7). – P. 779–782

Yu.S. Malov, A.B. Izotova

Cardiac cycle phases impairment among patients with congestive heart failure

Abstract. *Healthy patients had all temporal characteristics of systole and diastole within Golden Proportion standards. Physical activity had changed the ratio of systolic/diastolic characteristics. At rest all proportions were restored. It was found that heart rate during the physical activity increases according to the principle of golden proportion. Heart rates that save heart activity within golden proportion are the limits of physiological functioning of the organ. Patients with congestive heart failure had systole enlargement and shortening of diastole compared to control patients as well as compared to the cardiac cycle. The direct dependence of cardiac cycle temporal characteristics changes and congestive heart failure severity were found. The higher the functional class of heart failure, the more violations of these indicators. Ventricular systole decreases less among patients with congestive heart failure than in healthy people. That is why systole cardiocycle ratio among patients with congestive heart failure increases. While diastole decreases during tachycardia sooner than cardiocycle this leads to reduction diastole and systole cardiocycle and systole ratio. Diastolic or systolic dysfunction doesn't exists separately. Heart failure revealed itself with both cardiac cycle phases dysfunction.*

Key words**:** *cardiac cycle, systole, diastole, myocardial contractility, golden proportion, myocardium, electrocardiography, Q–T segment.*

Контактный телефон: 8-921-34-75-493; e-mail: malov36@yandex.ru

УДК 616.8-008.615-036.12-06:616.42

И.С. Луцкий, Л.В. Лютикова, Е.И. Луцкий

Патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях хронического стресса

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк

Резюме. *Изучены патофизиологические механизмы формирования эндотелиальной дисфункции в условиях воздействия хронического стресса. Обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов и 100 волонтеров. Для оценки активности стрессорных систем определяли содержание в плазме крови адренокортикотропного гормона, кортизола, кортикостерона, норадреналина. Секреторную функцию эндотелия сосудов оценивали по продукции оксида азота и эндотелина-1. Из факторов, оказывающих влияние на функцию эндотелия, изучали состояние антиоксидантных (антиоксидантную активность плазмы) и прооксидантных (диеновые коньюгаты) систем, воспалительные процессы (содержание высокочувствительного С-реактивного белка), содержание пептидного гормона ангиотензина-II. В первые годы действия хронического стресса на фоне вазоконстрикторных влияний высоких концентраций глюкокортикоидов и катехоламинов наблюдается повышение секреции оксида азота. Это происходит на фоне формирующегося оксидативного стресса и компенсаторного роста антиоксидантной активности плазмы. Через 12–15 лет действия факторов хронического стресса отмечается снижение продукции оксида азота, которое сопровождается ростом содержания диеновых коньюгатов и снижением антиоксидантной активности плазмы, увеличением в плазме крови содержания высокочувствительного С-реактивного белка и эндотелина-1. После 20 лет влияния хронического стресса отмечается значительное снижение секреции оксида азота и антиоксидантной активности плазмы. Этому способствует значительный рост содержания вазоконстрикторов эндотелина-1 и ангиотензина-II, высокая активность оксидативного стресса и воспаления. Таким образом, действие факторов хронического стресса, а именно оксидативного стресса, воспаления, высокого содержания эндотелина-1 и ангиотензина-II, приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции.*

Ключевые слова*: хронический стресс, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1, оксидативный стресс, ангиотензин-II, высокочувствительный С-реактивный белок, антиоксидантная активность плазмы.*

Введение. Эндотелий сосудов является высокоселективным барьером и метаболически активным органом, играющим важную роль в поддержке сосудистого гомеостаза, сохранении равновесия между вазодилатацией и вазоконстрикцией. Вазодилатирующая функция в основном опосредована оксидом азота (NO), который также обладает способностью подавлять сосудистое воспаление, оказывать воздействие на реакционную способность тромбоцитов и лейкоцитов, регулирует пролиферативную активность мышечных элементов сосудистой стенки [17]. Отклонение в выработке или снижение биодоступности NO эндотелиального производства расценивается как эндотелиальная дисфункция (ЭД). Нарушение функции эндотелия выступает одним из решающих факторов в развитии и исходах сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Острый стресс представляет собой адаптационную реакцию организма на изменения окружающей среды, целью которой является поддержание устойчивости гомеостатических систем, направленных на выживание организма. В противоположность этому хроническое действие стрессоров сопровождается стойкой активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с избыточной продукцией гормонов стресса, в частности кортизола, что оказывает негативное влияние на различные органы и системы и приводит к развитию различных болезненных состояний у уязвимых лиц [9].

M. Hamer et al. [7] указывают на взаимосвязь между хроническим психологическим стрессом и повышенным риском преждевременной смертности от сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, при этом важная роль в этих процессах отводится ЭД [12].

Цель исследования. Изучение патофизиологических механизмов формирования ЭД в условиях хронического стресса (ХС).

Материалы и методы. В качестве объекта, подверженного воздействию ХС, обследовали 160 машинистов магистральных локомотивов (ММЛ), которые составили основную группу исследования (ОГ). Подверженность воздействию факторов стресса оценивали с использованием шкалы психологического стресса PSM-25. В исследование включали ММЛ с показателями психологической напряженности выше среднего (больше 100 баллов). В зависимости от возраста и стажа работы сформировали 5 групп ММЛ.

Стаж работы выступал в качестве меры длительности действия стресса. 1-я группа - 30 машинистов после окончания техникума, возраст 19,32±0,91 лет (стаж работы до 1 года); 2-я группа – 39 человек, возраст 27,28±1,28 лет (стаж работы 5–7 лет); 3-я группа – 31 человек, возраст 37,32±1,08 лет (стаж работы 14–17 лет); 4-я группа – 30 машинистов, возраст 46,97±1,07 лет (стаж работы 21–24 года) и 5-я группа – 30 ММЛ, возраст 56,5±1,05 лет (стаж работы 30–34 года). В качестве контроля обследовали 100 практически здоровых мужчин – добровольцев, составивших контрольную группу (КГ), с низкими показателями психологической напряженности (менее 100 баллов). КГ была также распределена на 5 групп, идентичных по возрастным параметрам ММЛ: 1-я группа – 20 человек, возраст 19,62±0,87 лет; 2-я группа – 20 человек, возраст 26,42±0,78 лет; 3-я группа – 20 мужчин, возраст 34,52±1,19 лет; 4-я группа – 20 человек, возраст 45,09±1,05 лет и 5-я группа – 20 добровольцев, возраст 55,34±1,10 лет.

Для определения активности центральных стрессорных систем исследовали уровень в крови адренокортикотропного гормона (АКТГ). Функциональное состояние периферического отдела стрессорной системы изучали по содержанию кортизола (Кр) и кортикостерона (Кс). Для этого использовали иммуноферментный анализ и наборы фирм «DSL», Соединенные Штаты Америки (США) и «ELISA», Федеративная Республика Германия (ФРГ). Содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и ангиотензина-II (АТ-II) в сыворотке крови определяли также, используя иммуноферментный анализ и наборы фирмы «DSL» (США). Концентрацию норадреналина (НА) в плазме крови определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для объективизации реакции стрессорных систем (СС) на действие факторов ХС определяли содержание гормонов стресса центрального и периферического звеньев. Из гормонов центрального отдела СС изучали продукцию АКТГ, из гормонов периферического звена определяли уровни Кр, Кс и НА. Содержание высокочувствительного С-реактивного белка (hcСРБ) определяли на биохимическом анализаторе «Human» (Германия) с использованием диагностикумов Human (ФРГ). Продукцию NO эндотелием оценивали по уровню его стабильного метаболита нитрит-аниона NO^{2-} с применением реактива Грисса. Показатели биохимической реакции регистрировали на спектрофотометре «Specord 200» при длине волны 546 нм. Антиоксидантную активность плазмы (АОАП) исследовали фотометрически после инкубирования плазмы с субстратом окисления. Для определения диеновых конъюгатов (ДК) в крови применяли экстрагирующую смесь с последующей фотометрией. Замеры производили на спектрофотометре «Specord 200».

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica-7.0» компании «StatSoft». Для оценки межгрупповой разницы применяли непараметрические методы статистики: для двух независимых групп использовали критерий Манна – Уитни, для нескольких независимых групп критерий Фридмана Anova и Кендал. Разница считалась значимой, если уровень погрешности не превышал 5% ($p<0,05$). Результаты представлены в виде средней (М) и 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у обследуемых ОГ в первые годы действия стрессоров отмечается статистически значимый рост продукции гормонов центрального и периферического звеньев

Таблица 1

Содержание АКТГ, Кр, Кс и НА в исследуемых группах, абс. (95% ДИ)

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
АКТГ, пмоль/л	ОГ	41,2* (27,2–55,3)	25,3 (17,4–33,1)	53,5* (34,9–74,9)	47,9* (29,6–68,9)	59,7* (25,9–93,9)
	КГ	26,6 (22,5–30,6)	26,4 (22,2–30,7)	26,4 (22–30,7)	29,3 (24,9–33,7)	27,4 (23,6–31,1)
Кр, нмоль/л	ОГ	433,3* (350,6–516)	355,4 (315,5–395,3)	431,7* (400,4–470,2)	474,6* (395,2–557,3)	434,9* (367–502,8)
	КГ	343,0 (313,2–372,8)	362,3 (328,9–395,7)	363,1 (327,4–398,8)	334,7 (304–365,3)	357,5 (336,9–378,1)
Кс, нмоль/л	ОГ	17,0* (14,5–19,6)	14,8 (12,9–16,8)	18,4* (15,8–21,1)	20,4* (17,0–24,5)	21,3* (17,1–25,5)
	КГ	13,4 (11,7–15)	15,5 (12,7–18,3)	14,1 (12,6–15,6)	14,6 (13,4–15,8)	14,6 (12,5–16,4)
НА, пг/мл	ОГ	99,4* (79,2–119,7)	79,2*** (68,2–90,3)	99,9 (80,6–119,3)	103,2 (65,7–140,7)	114,2 (87,4 140,9)
	КГ	121,9 (109,8–133,9)	112,9 (100,4–125,5)	107,6 (95,6–119,6)	112,4 (96,9–127,8)	110,6 (98,7–122,5)

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ в сравнении с соответствующей группой контроля.

СС в сравнении с КГ (табл. 1). Через 5–7 лет работы в условиях ХС уровни АКТГ, Кр и Кс во 2-й ОГ заметно снизились и приблизились к значениям 2-й КГ. В последующем (спустя 10–12 лет от начала действия факторов ХС) в 3–5-й ОГ и КГ наблюдалась повторная активация СС со статистически значимым ростом содержания гормонов стресса, которая удерживалась до окончания исследования. При оценке продукции катехоламинов обнаружены низкие уровни НА в 1-й ОГ ($p<0,05$) и 2-й ОГ ($p<0,001$).

Полагаем, что избыточная психоэмоциональная нагрузка в период производственной деятельности (действие стрессоров), которая сопровождается активацией центральных и периферических структур симпатико-адреналовой системы, приводит к некоторому дефициту катехоламинов во время отдыха машинистов.

Первые признаки избыточной нагрузки на эндотелий сосудов прослеживаются уже в начале профессиональной деятельности. Как известно, обладая собственными альфа- и бета-рецепторами эндотелий реагирует на изменения концентрации катехоламинов в крови развитием вазоспазма [16]. Учитывая, что и глюкокортикоиды, в частности Кс, могут усиливать степень сужения сосудов за счет прямого действия на киназо-зависимые рецепторы сигнализации гладких мышц сосудов [10], по-видимому, для компенсации возникающих вазоконстрикторных эффектов катехоламинов и Кс эндотелий усиливает синтез NO^{2-}. T. Bruder-Nascimento et al. [3] в эксперименте на крысах показали, что при действии ХС в качестве реакции адаптации увеличивается синтез NO^{2-} в ответ на формирующуюся артериальную гипертензию. В подтверждение этого наблюдали в 1-й и 2-й ОГ статистически значимый рост содержания NO ($p<0,01$ и $p<0,001$ соответственно), таблица 2.

Свидетельством наметившихся процессов нарушения функции эндотелия в ответ на действие ХС служит и постепенный рост содержания ЭТ-1 у машинистов: в начале исследования он не носил статистически значимого характера, однако в 1-й ОГ прирост составил 23,4%, во 2-й ОГ – 25,5% в сравнении с 1-й и 2-й КГ. Одним из стимулов образования ЭТ-1 эндотелиоцитами выступает и Кр [1].

К категории факторов, индуцирующих процессы ЭД в проводимом исследовании, следует отнести и признаки формирующегося оксидативного стресса. Об этом можно судить по высокому содержанию промежуточного продукта перекисного окисления липидов – ДК в 1-й ОГ ($p<0,001$). Как компенсаторный механизм наблюдалось достоверное ($p<0,05$) повышение АОАП. Рост активности процессов окислительного стресса продолжился и во 2-й ОГ, в которой содержание ДК превышало показатели 2-й КГ в 1,9 раза ($p<0,001$). Во 2-й ОГ отмечены первые признаки формирования несостоятельности антиоксидантной защиты (статистически значимое снижение АОАП у ММЛ в сравнении с КГ, $p<0,05$).

Важное значение в формировании ЭД отводится процессам воспаления [15]. В начальный период действия факторов ХС прослеживалась намечающаяся тенденция к росту показателей hsCРБ во 2-й ОГ ($p<0,05$). И, хотя значения hsCРБ на обсуждаемом этапе действия ХС не столь значительны, указанную тенденцию следует учитывать в связи с другими факторами, провоцирующими развитие ЭД (табл. 3).

В период повторной активации СС (см. табл. 1) признаки ухудшения функции эндотелия сосудов усугубились. Так, начиная с 3-й ОГ отмечается снижение уровней стабильного метаболита оксида азота (NO_2), которое продолжается в 4-й и 5-й ОГ (см. табл. 2). Снижение достигает статистически значимых значений в

Таблица 2

Содержание NO^{2-}, ЭТ-1, ДК и АОАП в исследуемых группах, абс. (95%)

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
NO^{2-}, мкмоль/л	ОГ	7,73** (6,81–8,64)	8,22*** (7,74–8,70)	7,61 (6,47–8,76)	5,54 (4,98–6,10)	3,31*** (2,78–3,84)
	КГ	5,60 (5,59–5,62)	5,90 (5,83–5,97)	6,24 (6,17–6,31)	5,78 (5,64–5,92)	5,81 (5,44–6,18)
ЭТ-1, пг/мл	ОГ	7,76 (6,63–8,9)	8,46 (6,85–10,1)	12,89** (7,19–18,61)	21,24** (17,31–25,17)	33,73** (18,89–48,57)
	КГ	6,29 (5,87–6,73)	6,74 (6,24–7,25)	6,81 (6,01–7,61)	6,61 (6,12–7,09)	6,66 (5,98–7,35)
ДК	ОГ	2,29*** (2,23–2,34)	3,47*** (3,31–3,62)	3,88*** (3,57–4,18)	3,88*** (3,69–4,08)	4,37*** (4,23–4,52)
	КГ	1,81 (1,69–1,92)	1,88 (1,78–1,98)	1,79 (1,71–1,88)	1,80 (1,75–1,85)	1,75 (1,65–1,85)
АОАП	ОГ	52,72* (51,31–54,12)	42,92** (40,57–45,27)	42,23*** (38,51–45,94)	41,74*** (39,49–43,99)	33,10*** (31,70–34,50)
	КГ	50,15 (49,18–51,12)	50,61 (49,71–51,50)	50,78 (50,03–51,52)	50,83 (49,97–51,69)	50,92 (49,95–51,89)

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$ в сравнении с соответствующей группой контроля.

Таблица 3

Содержание hsСРБ, АТ-II в исследуемых группах, абс. (95% ДИ)

Показатель		Группа				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
hsСРБ, мг/л	ОГ	0,61 (0,51–0,72)	0,82* (0,67–0,98)	2,02*** (1,24–2,79)	2,13*** (1,33–2,93)	2,49*** (1,51–3,48)
	КГ	0,72 (0,25–1,20)	0,67 (0,48–0,86)	0,71 (0,49–0,95)	0,66 (0,50–0,81)	0,79 (0,59–0,99)
АТ-II, пг/мл	ОГ	13,90 (10,60–17,19)	12,93 (10,57–15,29)	15,87 (12,61–19,14)	27,48* (17,73–37,22)	30,59*** (25,95–35,24)
	КГ	14,06 (13,62–14,49)	14,09 (13,76–14,41)	13,46 (13,13–13,78)	14,22 (13,84–14,61)	13,76 (13,33–14,19)

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 в сравнении с соответствующей группой контроля.

5-й ОГ и в 1,8 раза ниже показателей в аналогичной КГ (p<0,001). На фоне падения уровней NO_2 имела место направленность к усилению вазоконстрикторных влияний: в 3-й ОГ значения ЭТ-1 превышали показатели контроля в 1,9 раза (p<0,001). В 4-й и 5-й ОГ продолжился рост содержания ЭТ-1, который превысил его уровни в соответствующих КГ более чем в 5 раз (p<0,001).

Усугубление явлений оксидативного стресса нашло отражение в росте значений ДК, которые в 3-й и 4-й ОГ превосходили его показатели в КГ в 2,2 раза (p<0,01), а в 5-й ОГ разница превысила 2,5 раза (p<0,01). На фоне активизации процессов оксидативного стресса обозначается прогрессирующая несостоятельность антиоксидативных систем: АОАП оказалась сниженной в 3-й и 4-й ОГ в 1,2 раза (p<0,01), в 5-й ОГ различия продолжили рост и были в 1,5 раза ниже в сравнении с аналогичными КГ (p<0,01).

Что касается признаков воспаления, то наметившаяся во 2-й ОГ склонность к увеличению содержания hsСРБ продолжилась и в дальнейшем (см. табл. 3). В 3-й ОГ значения были выше показателей в 3-й КГ в 2,8 раза (p<0,001), в 5-й ОГ эта разница уже составила 3,2 раза (p<0,001).

Таким образом, действие ХС сопровождается существенным снижением биодоступности NO на фоне усиливающихся вазоконстрикторных эффектов ЭТ-1, что в полной мере можно охарактеризовать как ЭД. Полученные свидетельства дисбаланса в производстве вазорегуляторов протекают на фоне, а точнее, в определенной степени являются следствием нарастающих процессов оксидативного стресса и воспаления.

Негативное влияние на функцию эндотелия сосудов оказывает избыточное образование АТ-II, способного активировать процессы оксидативного стресса и воспаления [11]. В первые годы действия факторов стресса его содержание в ОГ и КГ было близким. Первые свидетельства повышения уровней АТ-II получены в 3-й ОГ: они статистически незначимы, однако выше показателей 3-й КГ в 1,2 раза (p>0,05). Отмеченная тенденция продолжилась в 4-й ОГ и приняла статистически значимый характер. В этой группе концентрация АТ-II превысила значения КГ в 1,9 раза (p<0,05). В 5-й ОГ содержание АТ-II превосходило показатели 5-й КГ уже в 2,2 раза (p<0,001).

Описанные выше процессы, сопровождающие действие факторов ХС, не носят разрозненный характер, а взаимодействуя между собой формируют механизмы патогенеза ЭД, присущие ХС. Патофизиология ЭД при действии ХС представляется следующим образом. Хроническое влияние факторов стресса приводит к длительной и стойкой активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) и симпатико-адреналовой системы (САС), что сопровождается стойким повышением уровней катехоламинов (КА) и глюкокортикоидов (ГК) в крови (см. табл. 1). Катехоламины, действуя на собственные альфа- и бета-рецепторы эндотелиоцитов [16], а также ГК, по известным механизмам, способны вызывать сокращение гладкомышечных волокон сосудов [10] и совместно приводят к повышению тонуса средних и мелких артерий. Формирующийся вазоспазм сопровождается стимуляцией расположенных на поверхности клеток эндотелия ацетилхолиновых и брадикининовых рецепторов, что вызывает индукцию ферментов, катализирующих образование NO, в частности эндотелиальную синтетазу оксида азота (eNOS). В свою очередь eNOS активирует усиленное образование NO [3], что подтверждено в нашем исследовании.

Повышенная продукция NO, помимо противодействия вазоспазму, запускает ряд процессов. Одним из них является стимуляция производства ЭТ-1, рост которого наблюдался нами параллельно с увеличением значений NO. Усиленному синтезу эндотелина способствуют и высокие уровни глюкокортикоидов [1]. ЭТ-1, как известно, за счет воздействия на потенциалзависимые кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов способствует накоплению кальция внутри миоцитов, что в свою очередь вызывает усиление вазоконстрикции [4]. Кроме того, избыточное количество NO обладает способностью вступать в реакцию с кислородом с образованием пероксинитрита (ONOO), который входит в группу реактивных форм кислорода (ROS), что является одним из моментов запуска окислительного стресса [6]. Этому способ-

ствует и суперэкспрессия ЭТ-1, который посредством активации никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) оксидазы стимулирует производство ROS, усиливая течение окислительного стресса [2].

Активация механизмов окислительного стресса, связанная с накоплением ROS, протекающая на фоне недостаточности антиоксидантных систем, запускает процессы сосудистого воспаления [8], что подтверждено увеличением значений маркера сосудистого воспаления hsCРБ. В свою очередь, hsCРБ, фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-α) через воздействие на НАДФ оксидазу полиморфноядерных лимфоцитов стимулирует синтез дополнительных ROS, что поддерживает течение окислительного стресса и истощает запасы антиоксидантных систем [18]. Воспалительные изменения в сосудистой стенке индуцируют образование индуцибельной NOS, которая в свою очередь посредством активации асимметричного диметиларгинина (ADMA) ингибирует активность eNOS, что приводит к снижению образования NO и снижению вазодилататорных эффектов [14]. Снижению биодоступности NO способствует и ЭТ-1, который через процессы фосфорилирования влияет на перераспределение eNOS из плазматических мембран в митохондриях [15]. Снижение секреции NO, происходящее на фоне роста содержания ЭТ-1 и активности окислительного стресса, вызывает усиление синтеза АТ-II. В свою очередь, стимуляция рецепторов ЭТ-1 способствует увеличению продукции ROS, которые совместно с АТ-II через активацию путей фосфорилирования усиливают процессы сосудистого воспаления [5] (рис.).

Заключение. Длительное действие факторов ХС сопровождается активацией центральных и периферических звеньев стрессорных систем. Для начального этапа действия ХС, длительность которого составляет 5–7 лет, характерна высокая концентрация в крови гормонов стресса (катехоламинов, глюкокортикоидов). Он сменяется периодом резистентности к действию стрессоров со стабилизацией производства стрессорных гормонов. Через 12–15 лет от начала действия ХС вновь происходит активация различных звеньев стрессорных систем, которая сохраняется длительное время.

Действие факторов ХС приводит к формированию различных негативных изменений в функционировании эндотелия сосудов: дисбаланса в продукции эндотелиальных вазорегуляторов (NO, ЭТ-1), развитию окислительного стресса и сосудистого воспаления, индукции производства АТ-II. Указанные процессы, взаимодействуя между собой, формируют патофизиологические механизмы эндотелиальной дисфункции.

Учитывая высокую распространенность в обществе факторов психоэмоционального напряжения, необходимо принимать во внимание патофизиологические механизмы формирования ЭД при действии ХС в разработке и планировании профилактических и лечебных мероприятий, разработке новых лекарственных препаратов.

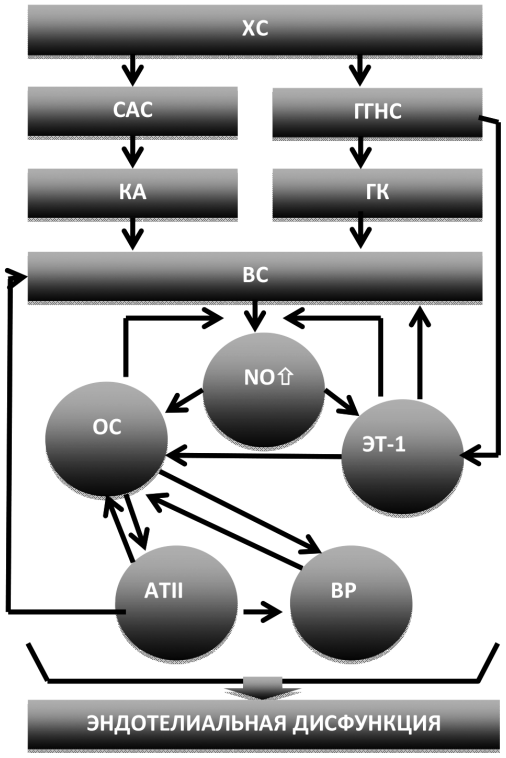


Рис. Схема патогенеза ЭД при действии ХС: ВС – вазоспазм; ОС – окислительный стресс; ВР – воспалительные реакции. Остальные обозначения в тексте

Литература

1. Коноплева, Л.Ф. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и методы ее коррекции / Л.Ф. Коноплева // Therapia. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 26–30.
2. Barhoumi, T. Erythropoietin-induced hypertension and vascular injury in mice overexpressing human endothelin-1: Exercise attenuated hypertension, oxidative stress, inflammation and immune response / T. Barhoumi [et al.] // Journal of Hypertension. – 2014. – Vol. 32, №4. – P. 784–94.
3. Bruder-Nascimento, T. Chronic stress improves NO- and Ca2+ flux-dependent vascular function: a pharmacological study / T. Bruder-Nascimento [et al.] // Arq Bras Cardiol. – 2015. – Vol. 104, № 3. – P. 226–33.
4. Deacon, K. Endothelin-1 (ET-1) increases the expression of remodeling genes in vascular smooth muscle through linked calcium and cAMP pathwyas: role of phospholipase A(2) (sPLA(2))/cyclooxygenase-2 (COX-2)/prostacyclin receptor-dependent autocrine loop / K. Deacon [et al.] // J Biol. Chem. – 2010. – Vol. 285, № 34. – P. 25913–25927.
5. Desai, A. META060 attenuates TNF- - activated inflammation, endothelial-monocyte interactions, and matrix metalloproteinase-9 expression, and inhibits NF- B and AP-1 in THP-1 monocytes / A. Desai [et al.] // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 223, № 1. – P. 130–136.
6. Forstermann, U. Therapeutic effect of enhancing endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression and preventing eNOS uncoupling / U. Forstermann // Br. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 164, № 2. – P. 213–223.
7. Hamer, M. Psychological distress as a risk factor for death from cerebrovascular disease / M. Hamer [et al.] // CMAJ., 2012. – Vol. 184, № 13. – P. 1461–1466.
8. Kuo, L. Vasomotor regulation of coronary microcirculation by oxidative stress: Role of arginase / L. Kuo [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2013. – Vol.4, Article 237. – P. 67–78.

9. Moisan, M.P. Overview of acute and chronic stress responses / M.P. Moisan [et al.] // Med. Sci. – 2012. – Vol. 28, № 6–7. – P. 612–617.

10. Molnar, G.A. Glucocorticoid-related signaling effects in vascular smooth muscle cells / G.A. Molnar [et al.] // Hypertension – 2008. – Vol. 51, №5. – P. 1372–1378.

11. Montezano, A.C. Angiotensin II and vascular injury / A.C. Montezano [et al.] // Curr Hypertens Rep. – 2014. – Vol. 16, № 6. – P. 431.

12. Poitras, V.J. The impact of acute mental stress on vascular en dothelial function: evidence, mechanisms and importance / V.J. Poitras [et al.] // Int. J. Psychophysiol. – 2013. – Vol. 88, № 2. – P. 124–135.

13. Park, K.H. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches / K.H. Park [et al.] // J. Korean Med. Sci. – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1213–1225.

14. Sankaralingam, S. Arginase contributes to endothelial cell oxidative stress in response to plasma from women with preeclampsia / S. Sankaralingam [et al.] // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 85, № 1. – P. 194–203.

15. Sun, X. Endothelin-1 induces a glycolytic switch in pulmonary arterial endothelial cells via the mitochondrial translocation of endothelial nitric oxide synthase / X. Sun [et al.] // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2014. – Vol. 50, № 6. – P. 1084–1095.

16. Veyama, T. Molekular mechanism of emotional stress-induced nd catecholamine-induced heart attacs / T. Veyama [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003. – Jan.; Suppl 1. – S. 115–118.

17. Vita, J.A. Endothelial function / J.A. Vita // Circulation. – 2011. – Vol. 20, № 124 (25). – P. 906–912.

18. Zhao, X.Q. CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- converting enzyme / X.Q. Zhao [et al.] // J. Lipid. Res. – 2011. – Vol. 52, № .5. – P. 923–933.

I.S. Lutskyy, L.V. Liutykova, E.I. Lutskyy

The pathophysiologic mechanisms of formation endothelial dysfunction in condition of the chronic psycho-emotional stress

Abstract. *The pathophysiologic mechanisms of endothelial dysfunction formation in condition of the chronic psycho-emotional stress have been studied. 160 railroad engineers and 100 healthy volunteers were examined. The activity of the stress systems was measured by the level of adrenocorticotropic hormone, cortisol, corticosterone, noradrenaline in the blood. Secretory function of vascular endothelium was measured by release of nitrogen oxide and endothelin-1. The condition of antioxidant (plasma antioxidant activity) and prooxidant systems (diene conjugats), inflammatory processes (concentration of high-sensitivity C-reactive protein), the concentration of peptide hormone angiotensin-II were studied among the factors influence on endothelial function. The increasing secretion of nitrogen oxide took place in the first years of the chronic psycho-emotional stress effect against the backdrop of vasoconstrictor effects of high concentration of glucocorticoids and catecholamines. It taken place against the backdrop of the emerging oxidative stress and compensatory growth of plasma antioxidant activity. The decreasing secretion of nitrogen oxide took place after 12–15 years of the chronic psycho-emotional stress factors effects. It was accompanied by the increasing of diene conjugats and concentration of high-sensitivity C-reactive protein and decreasing of plasma antioxidant activity and endothelin-1. The significant decreasing of nitrogen oxide and plasma antioxidant activity took place after 20 years of the chronic psycho-emotional stress effects. It was promoted by the significant increase of vasoconstrictor concentration of endothelin-1 and angiotensin-II, high activity of oxidant stress and inflammation. The effect of the chronic psycho-emotional stress factors leads to the appearance of endothelial dysfunction. The endothelial dysfunction activated by the processes of oxidative stress and inflammation, high levels of endothelin-1 and angiotensin-II.*

Key words: *chronic stress, endothelial dysfunction, nitrogen oxide, endothelin-1, oxidative stress, angiotensin-II, high-sensitivity C-reactive protein, plasma antioxidant activity.*

Контактный телефон: +38-050-602-03-81; e-mail: lutsky.ig@rambler.ru

УДК 616.133–004.6:613.13(98)

Д.Ю. Сердюков, А.В. Гордиенко, С.Г. Григорьев, Э.М. Мавренков, О.Г. Игнатов

Сердечно-сосудистый риск и признаки субклинического атеросклероза у военнослужащих в условиях Арктики

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

***Резюме**. Оценивалась распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и признаков начального атеросклероза у мужчин молодого и среднего возраста, проходящих воинскую службу в условиях Арктического региона. Установлено, что прохождение военной службы в условиях Крайнего Севера и Арктики сопряжено с негативным действием климатических факторов, способствующих развитию и прогрессированию кардиологических заболеваний. Распространенность классических факторов сердечно-сосудистого риска имела разнонаправленный характер. Частота и степень выраженности артериальной гипертензии оказались выше у мужчин, проходящих военную службу в умеренном климате. Для военнослужащих Арктического региона оказались характерны избыточная масса тела, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов в сочетании с гиподинамией. Проведен расчет вероятности сердечно-сосудистых осложнений с использованием алгоритма «Оценка общего коронарного риска» и Фрамингемской шкалы риска. Обнаружена высокая частота развернутых стадий жировой дистрофии печени у военнослужащих Арктического региона. Выявлена высокая встречаемость дислипидемии и постпрандиальной 1-часовой гипергликемии, а также снижение эластичности артерий. Отмечено, что нарушения липидного и углеводного обменов имеют скрытый характер, что затрудняет их диагностику с помощью повседневных методик обследования. Для раннего выявления начальных атеросклеротических изменений рекомендовано включение в диагностический алгоритм развернутой липидограммы, глюкозотолерантной пробы, ультразвукового исследования сонных артерий и динамической сфигмоманометрии.*

***Ключевые слова:** сердечно-сосудистый риск, субклинический атеросклероз, дислипидемия, нарушение углеводного обмена, мужчины молодого и среднего возраста, Арктика, постпрандиальная гипергликемия, ультразвуковое исследование сонных артерий, неалкогольная жировая болезнь печени.*

Введение. Активное восстановление Российского стратегического присутствия в Арктике сопряжено с рядом объективных трудностей, связанных с климатическими особенностями региона. Низкая среднегодовая температура, пониженное парциальное содержание кислорода в воздушной смеси, чередование полярной ночи и дня, зависимость от завоза продуктов питания – вот далеко не полный перечень факторов, лимитирующих развитие данных территорий и требующих значительных капиталовложений.

Помимо экономической стороны существует и медицинская составляющая данной проблемы. В 80-х гг. XX в. академиком В.П. Казначеевым описан синдром полярного напряжения, по мнению авторов [7], включающий в себя преобладание процессов окисления, снижение интенсивности детоксикации, нарушение метаболизма северного типа, тканевую гипоксию, десинхроноз, расстройства психоэмоциональной сферы, повышенную метеочувствительность. Была подтверждена высокая частота развития кардиологических заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь (ГБ), отмечено и их злокачественное течение в условиях Крайнего Севера [6, 7] в сравнении с регионами с умеренными климатическими условиями.

Мировая медицина активно развивает стратегию ранней диагностики и профилактики заболеваний, обусловленных атеросклерозом. По результатам исследования Interheart [8] были определены 9 основных факторов сердечно-сосудистых осложнений (ССО): гиперлипидемия, в том числе и нарушение соотношения аполипопротеидов В и А1, табакокурение, повышенный уровень артериального давления (АД), сахарный диабет (СД), абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы (стресс, депрессия), нарушение диеты, употребление алкоголя, гиподинамия. Большинство из них являются потенциально модифицируемыми, что вселяет надежду на дальнейшее снижение сердечно-сосудистой смертности в Российской Федерации. Указанные изменения часто диагностируют при развернутых стадиях кардиологических заболеваний, поэтому научный интерес прикован к поиску предикторов, позволяющих выявлять атеросклеротические изменения на начальных этапах. В качестве таких показателей может применяться уровень глюкозы через 1 ч после оральной глюкозотолерантной пробы (ОГТП), позволяющей выявить скрытую дисфункцию β-клеток поджелудочной железы и инсулинорезистентность, ведущие к повышению артериальной жесткости и дальнейшему прогресси-

рованию ГБ [15]. При определении промежуточного риска ССО рекомендуется ультразвуковая оценка толщины комплекса интима-медиа (ТИМ) каротидных артерий, а также оценка скорости распространения пульсовой волны [3, 12-16]. Морфофункциональная структура печени, ее жировая дистрофия также может способствовать дополнительному повышению сердечно-сосудистого риска [2, 4].

Специфика субклинических изменений сосудистой стенки с учетом климатогеографических особенностей Арктического региона требует иного объема медицинского обследования и профилактических мероприятий, что обусловливает актуальность выполненного исследования.

Цель исследования. Оценить распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и признаков начального атеросклероза у мужчин молодого и среднего возраста, проходящих воинскую службу в условиях Арктического региона.

Материалы и методы. В клинике госпитальной терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), а также в местах постоянного базирования береговых воинских частей (Мурманская область, архипелаг Новосибирские острова) проведено углубленное медицинское обследование 342 мужчин в возрасте 38,4±5,6 лет. На основании полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных были сформированы 2 группы: I – 237 мужчин, проходящих воинскую службу в условиях Арктики (средний срок пребывания в регионе 9,3 [5,5–13] лет); II группа – 105 мужчин-военнослужащих из Западного военного округа. За действие арктического фактора принималась совокупность неблагоприятных климатогеографических (низкая среднегодовая температура и инсоляция, гипоксия, повышенная вариабельность атмосферного давления) и антропосоциальных (вынужденная гиподинамия, зависимость от завоза продуктов питания и недостаточное употребление свежих овощей и фруктов) условий.

Факторы сердечно-сосудистого риска оценивались в соответствии с Национальными рекомендациями по кардиоваскулярной профилактике [3], Фрамингемской шкале и алгоритму Coronary Risk Evaluation (SCORE) [9, 10], наличие субклинического атеросклероза – в соответствии с разработанными диагностическими критериями [5].

У обследованных оценивались жалобы, наличие в анамнезе и длительность сердечно-сосудистых заболеваний, ССО и СД 2 типа у родственников первой линии, объективный статус (включая антропометрию – измерение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ)). Проводилось биохимическое исследование крови (общий холестерин и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), глюкоза натощак и по результатам ОГТП). Для исключения ремоделирования сердца выполнялись эхокардиография с оценкой индекса массы миокарда, объема левого предсердия, систолической и диастолической функции.

Для определения ТИМ, а также выявления жировой дистрофии печени как возможного маркера субклинического атеросклероза использовались соответствующие ультразвуковые методики исследования. Дополнительно для оценки эластичности артерий выполнялась динамическая сфигмография на аппарате «VaSera 1500» в соответствии с протоколом исследования и расчетом величин CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс) и ABI (Ankle-Brahial Index – лодыжечно-плечевой индекс) [16]. Участники исследования давали информированное согласие; не включались пациенты с поражением органов-мишеней, ассоциированными клиническими состояниями, СД 2 типа, инфекционным поражением печени, болезнями накопления, вторичными дислипидемиями (ДЛП), употребляющие алкоголь в токсических дозах. Клиническое исследование было одобрено этическим комитетом ВМА (протокол № 169 от 22.12.2015 г.) и выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 For Windows. Оценка соответствия распределения количественных признаков нормальному закону распределения или близкому к нему осуществлялась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлялись показателями среднего значения признака (M) и его 95% доверительным интервалом (ДИ). При сравнении количественных показателей в группах использовался метод параметрического анализа t-критерий Стьюдента. Связь между качественными признаками оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми признаками использовался корреляционный анализ по Спирмену.

Результаты и их обсуждение. У всех обследуемых в большинстве случаев не отмечалось какой-либо значимой клинической симптоматики, характерной для ГБ; у 7 и 18% военнослужащих I и II групп она была диагностирована первично (χ^2=5; p=0,025), у 14 и 17% исходно была I стадия заболевания (p<0,05). По данным семейного анамнеза, распространенность ССО и СД 2 типа у родственников I линии в группах обследуемых оказалась примерно сходной (p<0,05), с тенденцией к большей частоте нарушений углеводного обмена во II группе. В этой же группе регистрировалась более выраженная артериальная гипертензия (АГ) (p<0,001) при ее сходной длительности в обеих группах (p<0,05). В целом алиментарное ожирение (превышение порога ИМТ в 30 кг/м^2) оказалось характерным для военнослужащих I группы вследствие большей встречаемости его высоких градаций (χ^2=4,8; p=0,046), несмотря на сравнимые величины ИМТ и ОТ в группах (p<0,05). В отношении регулярного курения межгрупповых отличий не отмечалось (p>0,05). Неоптимальный уровень физической активности и недостаточное употребление в пищу сырых овощей и

фруктов чаще наблюдалось у военнослужащих, дислоцированных в Арктике (χ^2=22,7; p<0,001 и χ^2=6,2; p=0,05 соответственно), таблица 1.

Между уровнями общего холестерина и глюкозы внутригрупповые различия не выявлены (p>0,05). В то же время в I группе отмечалась более частая ДЛП (χ^2=2,3, p=0,03) за счет повышения наиболее атерогенной липидной фракции – ЛПНП (p=0,017). После нагрузочной пробы с 75 г глюкозы значения постпрандиальной гликемии в I группе были выше, чем во II группе (p=0,038); уровень гликемии через 2 ч и частота преддиабета (нарушенной гликемии натощак и нарушенной толерантности к глюкозе) в группах была примерно одинакова (p>0,05), таблица 2.

Толщина эндотелия и частота выявления атеросклеротических бляшек были незначимо выше у мужчин II группы. Жировой гепатоз встречался с одинаковой частотой, однако в его структуре у военнослужащих I группы около четверти выявляемых случаев составляли выраженные изменения печени, присущие II и III стадиям заболевания, тогда как во II группе подобные изменения определялись лишь у 3% обследуемых (χ^2=3,1; p=0,037). При одинаковой величине лодыжечно-плечевого индекса в I группе выявлена тенденция к повышению величины CAVI, что свидетельствовало о меньшем резерве сосудистой эластичности (табл. 3).

Суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний согласно алгоритму SCORE составил 0,8 и 0,9% для I и II групп (p>0,05), по Фрамингемской шкале риска развития сердечно-сосудистых осложнений – 9 и 7% (p=0,04) соответственно.

Достоверные корреляционные взаимосвязи на уровне средней силы выявлены между пребыванием в Арктике и нарушениями углеводно-липидного обмена, а также алиментарным ожирением (табл. 4).

Установлено, что распространенность классических факторов сердечно-сосудистого риска у мужчин в Арктическом регионе имела разнонаправленный характер. Так, частота и степень выраженности АГ оказались выше у мужчин, пребывавших в умеренном климате, хотя известно, что нахождение в условиях

Таблица 1

Характеристика факторов сердечно-сосудистого риска в группах (M [95% ДИ] для количественных признаков)

Показатель	I группа	II группа	p
Возраст, лет	37,8 [37,2–38,4]	39,0 [37,6–40,4]	>0,05
Отягощенный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям у родственников, % (чел.)	30 (72)	29 (31)	>0,05
Распространенность артериальной гипертензии, % (чел.)	21 (50)	35 (37)*	=0,025
Длительность АГ	0,6 [0,5–0,7]	0,8 [0,5–1,1]	>0,05
Величина офисного САД/ДАД, мм рт. ст.	131,1 [124,9–136,3]/ 81,3 [80,4–82,2]	135,8 [131,6–140,1]*/ 87,4 [84,0–90,5]*	=0,03 =0,021
Отягощенный анамнез по сахарному диабету 2 типа у родственников, % (чел.)	9,8 (23)	17,6 (19)	>0,05
Ожирение, % (чел.) I степень II степень	29 (69) 62 (43) 38 (26)	11 (12)* 85 (9) 15 (3)	=0,046
Длительность ожирения, лет	2,9 [2,3–3,4]	2,2 [1,0–3,5]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м^2	27,7 [27,2–28,2]	27,2 [25,9–28,5]	>0,05
Окружность талии, см	91,3 [89,9–92,7]	92,2 [88,3–96,2]	>0,05
Курение, % (чел.)	53 (116)	47 (49)	>0,05
Достаточное употребление овощей/фруктов, % (чел.)	49 (167)	80 (84)**	<0,001
Гиподинамия, % (чел.)	32,6 (77)	17,1 (18)*	=0,05

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,001.

Таблица 2

Особенности липидного и углеводного обмена в группах (M [95% ДИ] для количественных признаков)

Показатель	I группа	II группа	p
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 [4,9–5,3]	5,2 [4,8–5,6]	>0,05
ЛПНП, ммоль/л	3,2 [2,6–3,4]	2,7 [2,2–3,1]*	=0,017
Дислипидемия, % (чел.)	37 (88)	25 (26)*	=0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [5,2–5,4]	5,4 [5,2–5,6]	>0,05
Глюкоза через 1 час ОГТП, ммоль/л	8,9 [6,5–9,5]	8,1 [6,6–8,9]*	=0,038
Глюкоза через 2 часа ОГТП, ммоль/л	5,7 [5,4–5,9]	5,9 [4,7–7,0]	>0,05
Преддиабет, % (чел.)	32 (70)	30 (31)	>0,05

Примечание: * – p<0,05.

Таблица 3

Инструментальные признаки атеросклероза в группах (M [95% ДИ] для количественных признаков)

Показатель	I группа	II группа	p
ТИМ, мм	0,71 [0,70–0,74]	0,78 [0,69–0,85]	>0,05
Наличие атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях, % (чел.)	7 (15)	12 (13)	>0,05
Жировой гепатоз, % (чел.) I стадия II стадия III стадия	39 (93) 75 (71) 15 (13) 10 (9)	40 (41) 90 (38)* 7 (2)* 3 (1)*	>0,05 =0,033 =0,018 =0,012
CAVI, ед	7,0 [6,7–7,3]	6,6 [6,3–6,9]	>0,05
ABI, ед	1,1 [1–1,1]	1,1 [1–1,1]	>0,05

Примечание: * – p<0,05.

высоких широт больше сопряжено с риском развития и прогрессирования ГБ из-за отрицательного действия ряда климатических факторов [6, 7]. Возможно, это связано с качественным отбором военнослужащих перед отправкой в Арктический регион. В то же время избыточная масса тела, недостаточное употребление свежих овощей и фруктов в сочетании с гиподинамией являются серьезными предпосылками к развитию заболеваний, обусловленных атеросклерозом, среди военнослужащих Арктического контингента.

Достоверных различий между группами по липидно-углеводному статусу не выявлено. Вместе с тем обнаружена склонность к атерогенной ДЛП и постпрандиальной гипергликемии у военнослужащих I группы, что может свидетельствовать о латентной печеночной и панкреатической дисфункции и способствовать сосудистой дисфункции (снижению эластичности), а также быть фундаментом для развития атеросклероза. Аналогичные изменения метаболизма, ранее выявляемые исследователями [1, 15] в группе лиц, страдающих АГ и предгипертензией, вели к их прогрессированию и раннему присоединению ССО.

Использование алгоритма SCORE и Фрамингемской шкалы позволило выявить несколько большую частоту вероятности сердечно-сосудистых событий при воздействии арктического фактора, однако в целом все обследованные отнесены в группу низкого риска ССО. При этом в данных шкалах не рассматриваются начальные нарушения углеводного обмена и изменения сосудистой стенки, что может отражаться на точности представляемых прогнозов.

Более высокая частота развернутых стадий жировой дистрофии печени у военнослужащих I группы может свидетельствовать о печеночной дисфункции. Доказано, что неалкогольная жировая болезнь печени является своеобразным фоном для развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, в значительной мере ухудшающих прогноз и качество жизни данных пациентов [2, 4]. Несмотря на практически одинаковую толщину эндотелия и сходную частоту выявления атеросклеротических бляшек в группах, сосудистая жесткость была выше в I группе, что в сочетании с ДЛП и постпрандиальной гипергликемией может способствовать появлению начальных субклинических атеросклеротических изменений.

Таким образом, развитие атеросклеротического процесса у военнослужащих, проходящих военную службу в условиях Арктики, имеет скрытое течение и может быть выявлено только при детальном обследовании и проведении дополнительных исследований. Большинство факторов сердечно-сосудистого риска имеют сравнимую частоту с общей популяцией, что, однако, не отменяет положения об их раннем выявлении и максимальном нивелировании отрицательного действия.

Таблица 4

Взаимосвязь факта пребывания в Арктическом регионе с рядом сердечно-сосудистых факторов

Фактор	Военная служба в Арктике	
	r	p
Артериальная гипертензия	0,27	=0,07
Абдоминальное ожирение	0,37	=0,02
Дислипидемия	0,31	=0,017
Постпрандиальная гипергликемия	0,41	=0,03
Утолщение эндотелия/бляшки в общих сонных артериях	0,08	>0,05
Ухудшение сосудистой эластичности	0,27	=0,08

Выводы

1. Основными факторами субклинического поражения сосудистой стенки у военнослужащих-мужчин в Арктическом регионе являются взаимосвязанные дислипидемия, постпрандиальная 1-часовая гипергликемия и снижение эластичности артерий.

2. Дислипидемия, постпрандиальная 1-часовая гипергликемия и снижение эластичности артерий у военнослужащих Арктического региона носят латентный характер и требуют дополнительного включения в диагностический алгоритм развернутой липидограммы, ОГТП, УЗИ сонных артерий и динамической сфигмоманометрии.

Литература

1. Барсуков, А.В. Некоторые особенности кардиоваскулярного и метаболического статуса у мужчин молодого возраста с предгипертензией в зависимости от значений ранней постнагрузочной гликемии / А.В. Барсуков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2015. – № 21 (6). – С. 604–613.
2. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит: патогенез, диагностика, лечение: методические рекомендации / В.Т. Ивашкин // АдамантЪ. – М., – 2005. – 19 с.
3. Кардиоваскулярная профилактика: национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 10 (6). – Прилож. 2. – 64 с.
4. Семендяева, М.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как медицинская и социальная проблема / М.Е. Семендяева // Клин. практ. – 2012. – № 2. – С. 71–80.
5. Сердюков, Д.Ю. Донозологический атеросклероз и ассоциированные состояния: значение, диагностика, лечение / Д.Ю. Сердюков [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 234–238.
6. Уховский, Д.М. Механизмы синдрома барометеочувствительности у военнослужащих с артериальной гипертензией на Крайнем Севере / Д.М. Уховский [и др.] // Мед.-биол. и соц.-психол. проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2014. – № 4. – С. 34–39.
7. Хаснулин, В.И. Северный стресс и формирование артериальной гипертензии на Севере / В.И. Хаснулин [и др.] // Научн. мед. вестн. Югры. – 2012. – № 1–2 (1–2). – С. 283–289.
8. Anand, S.S. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study / S.S. Anand [et al.] // European Heart Journal. – 2008. – Vol. 29. – P. 932–940.
9. Conroy, R.M. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R.M. Conroy [et al.] // Eur. Heart. J – 2003. Vol. 24 (11). P. 987–1003.
10. D'Agostino, R.B. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study / R.B. D'Agostino [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117 (6). – P. 743–753.
11. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias-2016: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2999–3058.
12. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice - 2016: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // European Heart Journal. – 2016. – Vol. 37. – P. 2315–2381.
13. Goff, D.C. Guideline on the assessment of cardiovascular risk. A report of the American college of cardiology. American heart association task force on practice guidelines / D.C. Goff [et al.] // Circulation. – 2013. – Vol. 11. – 51 p.
14. Mozaffarian, D. Heart disease and stroke statistics–2015 update. A report from the American heart association / D. Mozaffarian // Circulation. – 2016. – 295 p.
15. Sciacqua, A. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension / A. Sciacqua [et al.] // SPLOS One. – 2012. – Vol. 7 (9). – P. 115–22.
16. Takata, M. Development of the cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI), replacing earlier measures of arterial stiffness: on receipt of the Minister of Health, Labour and Wefare Prize for Industry-Academia-Government Cooperation / M. Takata // CAVI Now and Future. – 2012. – Vol. 1. – P. 5–11.

D.Yu. Serdyukov, A.V. Gordienko, S.G. Grigoryev, E.M. Mavrenkov, O.G. Ignatov

Cardiovascular risk and subclinical atherosclerosis signs in a military contingent based in the Arctic

Abstract. *We evaluated the prevalence of cardiovascular risk and signs of initial atherosclerosis in young and middle aged men, undergoing military service in the Arctic region. It have been found, that military service in the North and the Arctic zone is fraught with negative influence of climatic factors conducive to the development and progression of cardiac disease. The prevalence of classical cardiovascular risk factors had a multidirectional character. The frequency and severity of arterial hypertension was higher in men performing military service in temperate climates. Military contingent of the Arctic region was characterized by overweight, inadequate consumption of fresh fruits and vegetables combined with physical inactivity. The Systemic Coronary Risk Evaluation algorithm and Framingham risk scale have been used for estimation of the probability of cardiovascular events. There was high frequency deployed stages of fatty liver disease in the troops of the Arctic region. Identified a high occurrence of dyslipidemia and 1-hour postprandial hyperglycemia, as well as reducing the elasticity of arteries. Has been noted the hidden character of the violations of lipid and carbohydrate metabolism, which makes them difficult to diagnose through routine survey techniques. For early detection of initial atherosclerotic changes have been recommended the inclusion in the diagnostic algorithm such test as detailed lipid profile, glucose tolerance test, ultrasound examination of the carotid arteries and dynamic sphygmomanometry.*

Key words: *cardiovascular risk, subclinical atherosclerosis, dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism, young and middle-aged men, Arctic zone, postprandial hyperglycemia, ultrasound carotid examination, fatty liver disease.*

Контактный телефон: +7-921-363-86-36; e-mail: serdukovdu@yandex.ru

УДК 159.9.072.43

И.М. Улюкин, С.Г. Григорьев,
А.М. Сильчук, С.М. Сильчук

Совладание со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями у лиц молодого возраста

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Известно, что высокая распространенность аффективных расстройств и особенно психогенных депрессий связана не только с социально-экономическими преобразованиями в современном обществе, но и с патоморфозом психогений, особенностью которых является непсихотический уровень с преобладанием астенической и сомато-вегетативной симптоматики. Способ взаимодействия личности с проблемной (стрессовой) или кризисной ситуацией важен как с точки зрения изменения ситуации, так и для регуляции эмоционального состояния, вызванного проблемной ситуацией (точнее, ее оценкой). Выявлены и проанализированы половые различия копинг-стратегий у лиц молодого возраста. Отмечено, что при решении возникающих в ходе адаптации проблем для этих копинг-стратегий общим является способ их решения. Так, отрицание (полное игнорирование проблемы, уклонение от ответственности и действий по разрешению возникших трудностей) может принимать форму переключения внимания, отстранения либо обесценивания возникшего вопроса. Это позволяет снизить или предотвратить эмоциональное напряжение, в том числе посредством уменьшения субъективной значимости возникших затруднений. При этом вероятно накопление возникших трудностей по причине недооценки значимости собственных возможностей по преодолению проблемной ситуации. Показано, что для успешной адаптации студентов к учебному процессу необходимо создание в обучающих группах благоприятного психолого-педагогического микроклимата. Последний будет способствовать формированию и индивидуализации умений самоорганизации в соответствии с личностными особенностями студентов; взаимодействию студентов для преодоления трудностей в учебе; раннему выявлению студентов группы риска и предупреждению у них возможных нарушений адаптации в период социализации; решению личностных проблем посредством оказания консультативной или иной помощи для предупреждения отклоняющегося поведения.*

Ключевые слова: *практически здоровые молодые люди, психологическая диагностика, стратегии совладающего поведения, студенты, адаптация, учебный процесс.*

Введение. Известно, что высокая распространенность аффективных расстройств и особенно психогенных депрессий связана не только с социально-экономическими преобразованиями в современном обществе, но и с патоморфозом психогений, особенностью которых является непсихотический уровень с преобладанием астенической и сомато-вегетативной симптоматики [16]. Так, распространенность только дистимий (слабо выраженных, хронически протекающих субсиндромальных депрессий) уже к 2000 г. составляла, по разным данным, от 3,1 до 8,6% [1]. Отмечено, что психические расстройства являются одной из главных проблем общественного здравоохранения в Европе, о чем свидетельствует их распространенность и обусловленное ими бремя болезни и инвалидности: каждый год они поражают более одной трети населения [5].

Считается, что процесс психической адаптации позволяет человеку устанавливать оптимальные соотношения с окружающей средой и вместе с тем удовлетворять собственные актуальные потребности, не нарушая адекватного соответствия между его психическими и физиологическими характеристиками, с одной стороны, и требованиями среды – с другой [2]. Поэтому способ взаимодействия личности с проблемной (стрессовой) или кризисной ситуацией важен как с точки зрения изменения ситуации, так и для регуляции эмоционального состояния, вызванного проблемной ситуацией (точнее, ее оценкой). С другой стороны, трудность интерпретации донозологических исследований связана со значительными вариациями индивидуальных параметров, характеризующих отдельные системы организма, которые обусловлены возрастом и полом обследуемых, временем суток, сезоном года, когда проводятся исследования, уровнем адаптированности людей к воздействию региональных факторов [4, 8].

Цель исследования. Изучение совладания со стрессовыми и проблемными ситуациями у лиц молодого возраста в периоде адаптации к учебному процессу.

Материалы и методы. Обследовано 100 практически здоровых студентов (50 мужчин и 50 женщин) первого курса педагогического университета в периоде их адаптации к учебному процессу (средний возраст 18,3±0,7 и 17,8±0,5 лет соответственно).

Единой классификации копинга или типов копинг-стратегий в настоящее время не существует. Нами для психологической диагностики совладающего со стрессом поведения использована «Методика для

психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями» [3]. Исследовались такие копинг-стратегии, как «Конфронтация», «Дистанцирование», «Самоконтроль», «Поиск социальной поддержки», «Принятие ответственности», «Бегство-избегание», «Планирование решения проблемы», «Положительная переоценка».

Исследование осуществлялось в соответствии с принципами доказательной медицины [13], было проверяющим гипотезу, рандомизированным, открытым, контролируемым. У всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Работа выполнена в соответствии с положениями «Конвенции о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных» [11]. Исследование проводилось групповым методом в течение 40 мин. Контрольными показателями явились данные, приведенные авторами использованной методики.

Статистическая обработка материалов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows» [15]. Полученные количественные признаки представили в виде M±m, где M – среднее значение признака, m – стандартная ошибка средней величины. При сравнении полученных данных использовался t-критерий Стьюдента. В качестве значимых принимались результаты со степенью достоверности не ниже 95% ($p<0,05$). С помощью коэффициента корреляции Пирсона определяли силу линейной связи между величинами. Связь качественных показателей определялась по критерию χ^2 Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что показатели выраженности стратегий совладающего поведения как в группе мужчин (ГМ), так и в группе женщин (ГЖ) значимо не отличались от показателей лиц контрольной группы (КГ), установленных авторами методики.

Показатели выраженности тех или иных копинг-стратегий в группах ГМ и ГЖ в основном достоверно не отличались ($p=0,1–0,7$), достоверное различие ($p=0,04$) выявлено для стратегии «Самоконтроль». Это обусловлено более выраженным предпочтением данной стратегии женщинами, в 10% случаев против 4% у мужчин (умеренное использование соответствующей стратегии отмечено в 70 и 56% случаев соответственно). Критерий χ^2 Пирсона также выявил достоверное ($p<0,0001$) различие по копинг-стратегии «Бегство – избегание». Вероятно, более эмоциональные по сравнению с мужчинами женщины в условиях адаптации к конкретной существующей ситуации стремятся как можно чаще избегать эмоциогенных импульсивных поступков и использовать, по возможности, рациональный подход к проблемным ситуациям.

При решении возникающих в ходе адаптации проблем для этих копинг-стратегий в известном смысле общим является способ их решения. Так, отрицание (полное игнорирование проблемы, уклонение от ответственности и действий по разрешению возникших трудностей) может принимать форму переключения внимания, отстранения либо обесценивания возникшего вопроса. Это позволяет снизить или предотвратить эмоциональное напряжение, в том числе посредством уменьшения субъективной значимости возникших затруднений. При этом вероятно накопление возникших трудностей по причине недооценки значимости собственных возможностей по преодолению проблемной ситуации.

Вероятно, в данном случае стремление женщин на фоне дистимического состояния скрывать от окружающих свои переживания и побуждения в связи с проблемной ситуацией может базироваться на анализе своего поведения, поиске причин возникших трудностей в каких-то личных недостатках и ошибках действия. Отсюда, с одной стороны, может сформироваться понимание личной роли в возникновении создавшихся трудностей и выработка рационального подхода к возникшей ситуации, с другой возможны трудности выражения переживаний, потребностей и побуждений в связи с проблемной ситуацией (что возможно, обусловлено ситуативной алекситимией), сверхконтролем поведения при необоснованной самокритике и принятия чрезмерной ответственности.

Заключение. Известно, что не существует людей, абсолютно невосприимчивых к стрессу [10, 14]. В процессе адаптации к учебному процессу студенты испытывают такие основные трудности, как поиск оптимального режима труда и отдыха в новых для них условиях; неумение осуществлять психологическое саморегулирование поведения и деятельности, усугубляемое отсутствием привычки к повседневному контролю педагогов; отсутствие навыков самостоятельной работы, неумение конспектировать, работать с первоисточниками, справочной литературой и т.п.; налаживание быта и самообслуживания, особенно при переходе из домашних условияй в общежитие; отрицательные переживания, связанные с уходом бывших учеников из школьного коллектива с его взаимной помощью и моральной поддержкой; в ряде случаев неопределённость мотивации выбора профессии и, как следствие, недостаточная психологическая подготовка к ней.

Однако в период сессии нарастающее психоэмоциональное напряжение у студентов может приводить к развитию психологического стресса, который запускается либо реально действующими стрессорами, либо вероятностными событиями (например, ожиданием экзамена) [6]. Считается, что эффективность всех видов копинг-стратегий у больных депрессией зависит от уровня депрессии: чем выше уровень депрессии, тем ниже эффективность используемых ими копинг-механизмов [9]. При ухудшении уровня психического здоровья уменьшается моральная нормативность, поведенческая регуляция, личностный адаптационный потенциал, увеличивается уровень оптимистичности, индивидуалистичности [12]. Но, так как показано, что динамика депрессии не соответствует динамике когнитивных нарушений [7], полагают,

что при изучении нейрокогнитивных функций целесообразно использовать методы психодиагностики, основанные на анализе поведения пациента.

Поэтому выявленные нами различия в стратегиях совладающего поведения у мужчин и женщин необходимо использовать для успешной адаптации студентов к учебному процессу в процессах создания в обучающих группах благоприятного психолого-педагогического микроклимата с целью формирования и индивидуализации умений самоорганизации в соответствии с личностными особенностями студентов; взаимодействия со студентами для преодоления трудностей в учебе; раннего выявления студентов группы риска и предупреждения у них возможных нарушений адаптации в период социализации методами психодиагностики и консультирования; решения личностных проблем в адаптационный период посредством оказания консультативной или иной помощи для предупреждения отклоняющегося поведения.

Литература

1. Барденштейн, Л.М. Клиника, динамика и терапия дистимий / Л.М. Барденштейн // Психофармакотерапия пограничных психических расстройств. – М.: Гэотар-медицина, 2000. – С. 136–162.
2. Березин, Ф.Б. Психическая и психофизиологическая адаптация человека / Ф.Б. Березин. – Л.: Наука, 1988. – 270 с.
3. Вассерман, Л.И. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями / Л.И. Вассерман [и др.]. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2009. – 38 с.
4. Герасимова, К.В. Проблема внедрения инновационных технологий персонализированной медицины в клиническую практику в России / К.В. Герасимова [и др.] // Зам. глав. врача. – 2012. – № 3. – С. 82–88.
5. Европейский региональный комитет ВОЗ. Европейский план действий по охране психического здоровья. EUR/RC63/11. – Copenhagen: Европейский региональный комитет ВОЗ, 2013. – 26 с.
6. Конарева, И.Н. Особенности эмоциональной сферы студентов в период сессии / И.Н. Конарева // Психология социализации личности в современных условиях: сб. статей научно-практ. конф., Симферополь, 10–11.12.2015 г. – Симферополь: Диайпи, 2015. – С. 118–123.
7. Курсаков, А.А. Взаимосвязь депрессии и нейрокогнитивных нарушений: влияние метода оценки депрессии и набора оцениваемых симптомов / А.А. Курсаков, А.Е. Бобров // «XII Всероссийская школа молодых психиатров»: Суздаль, 19–24 апреля 2015 г. – Суздаль: Росс. общество психиатров, 2015. – С. 216–217.
8. Лавинский, Х.Х. Персонализированная профилактика / Х.Х. Лавинский [и др.] // Terra Medica. – 2015. – № 3 (81). – С. 9–13.
9. Муравьева, О.В. Взаимосвязь компонентов структуры личности и копинг-механизмов у больных депрессией / О.В. Муравьева, Т.Н. Разуваева // Научные ведомости. Сер. «Гуманитарные науки». – 2014. – № 6 (177), вып. 21. – С. 275 283.
10. Овчинников, Б.В. Психологическая предпатология: превентивная диагностика и коррекция / Б.В. Овчинников, И.Ф. Дьяконов, Л.В. Богданова. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. – 366 с.
11. Совет Европы: Конвенция о защите личности в связи с автоматической обработкой персональных данных. 2-е изд., доп. – СПб: Гражданский контроль, 2002. – 36 с.
12. Солодков, А.С. Медико-психологическое сопровождение военнослужащих в военном вузе / А.С. Солодков // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2015. – № 5 (123). – С. 254–258.
13. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
14. Чермянин, С.В. Методологические аспекты диагностики нервно-психической неустойчивости у специалистов экстремальных видов деятельности / С.В. Чермянин, В.А. Корзунин, В.В. Юсупов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2008. – № 4. – С. 49–53.
15. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. – СПб.: ВМА, 2011. – 318 с.
16. Rochlen, A. The Real Men. Real Depression Campaign: overview, theoretical implications, and research considerations / A. Rochlen, M. Whilde, W. Hoyer // Psychology of Men and Masculinity. – 2005. – № 6. – P. 186–194.

I.M. Uliukin, S.G. Grigorjev, A.M. Silchuk, S.M. Silchuk

Coping with stressful and problematic for the individual situations of young people

Abstract. *It is known that the high prevalence of affective disorders, especially a psychogenic depression is associated not only with socio-economic transformations in modern society, but also with pathomorphism of psychogenic, which has a feature of non-psychotic level with a predominance of asthenic and somatic-vegetative symptoms. The process of a person's interaction with the problem (stress) or crisis situation is important both in terms of changes in the situation, and for the regulation of emotional state, caused by the problematic situation (more specifically, its assessment). The gender structure of coping strategies and their relationship are revealed and analyzed in young people. It was noted that when addressing emerging issues in the course of adaptation to these coping strategies in a sense, is a common way to solve them. Thus, the denial (or total disregard for the problems, avoidance of responsibility and action to resolve the difficulties encountered) may take the form of switching attention, suspension or depreciation of questions. This helps to reduce / to prevent an emotional stress, including by reducing the subjective importance of the difficulties encountered. This probably can occur an accumulation of the difficulties encountered due to including an underestimating of the importance of self-empowerment to overcome the problem situation. It has been shown that for successful adaptation of students to the educational process needs to create training favorable psycho-pedagogical climate groups. It will promote the formation and individualization of self-organizing skills in accordance with the personal characteristics of of students; Interaction students to overcome the difficulties in their studies; early identification of students at risk and prevent their possible adaptation of violations during the period of socialization; solving personal problems through the provision of advice or other assistance for the warning of deviant behavior.*

Key words**:** *able-bodied young people, psychologic testing, coping behaviour, students, adaptation, educational process.*

Контактный телефон: +7-921-926-621; e-mail: igor_ulyukin@mail.ru

УДК 614.253.83

А.А. Груздева[1], Д.Л. Мушников[2], Е.А. Семенова[1]

Социокультурные технологии работы с пациентами кардиологического профиля

[1]Костромская окружная больница Костромского округа № 1, Кострома
[2]Ивановская государственная медицинская академия, Иваново

Резюме. *Исследованы социокультурные технологии работы с пациентами кардиологического профиля. Социокультурный компонент имплантирован во весь лечебно-диагностический процесс и соответственно влияет на его качественные характеристики. Приведено оригинальное определение понятия «социокультурные технологии работы с пациентами в медицинских организациях, которые рассматриваются как сложившиеся в данной организации типичные подходы, алгоритмы взаимодействия с пациентами, с учетом их социокультурных особенностей с целью вовлечения их в лечебно-диагностический процесс как полноправного участника и обеспечения положительного комплексного результата. Оценивается качество выполнения технологий работы с пациентами при оказании медицинских услуг кардиологического профиля. Используется методика очно-заочной экспертизы оказания медицинской помощи (всего 1020 случаев) и опрос пациентов по специально составленной анкете на предмет оценки уровня их медицинской культуры, их удовлетворенности оказанной помощью (1020 пациентов). Установлено, что медицинская культура пациентов, получающих медицинские услуги кардиологического профиля, снижена на 34,5% относительно эталонного уровня преимущественно за счет таких параметров, как санитарная культура – на 46,7%, информационная культура – на 40%, физическая культура – на 53,4%, культура поведения – на 30%. По результатам экспертной оценки определено, что частота нарушения качества социокультурных технологий работы с пациентами кардиологического профиля составила в целом 45,5 на 100 случаев. Полученные данные послужили основой для разработки предложений по повышению качества социокультурных технологий работы с пациентами: формирование социокультурной модели пациентов кардиологического профиля; формирование социокультурных алгоритмов взаимодействия; формирование системы медицинской логистики, предусматривающей создание эффективных маршрутов движения пациентов; повышение культуры медицинских организаций.*

Ключевые слова*: пациент, технологии, культура, качество медицинской помощи, кардиология, здравоохранение, лечебно-диагностический процесс, информационные технологии.*

Введение. Здравоохранение как один из важнейших социальных институтов содержит в себе социокультурную составляющую, которая определяет ценностностно-нормативные, поведенческие и эстетитические основы его функционирования, обеспечивает, с одной стороны, стабильность (на основе преемственности, традиций), а с другой – совершенствование системы. Социокультурный компонент имплантирован во весь лечебно-диагностический процесс и соответственно влияет на его качественные характеристики [1–3]. Поскольку качество результатов определяется качеством технологических процессов, их формирующих, то можно предположить, что и качество социокультурных технологий работы с пациентами в ходе лечебно-диагностического процесса определяет успешность медицинской помощи.

Под социокультурными технологиями работы с пациентами в медицинских организациях, по нашему мнению, следует понимать сложившиеся в данной организации типичные подходы, алгоритмы взаимодействия с пациентами с учетом их социокультурных особенностей (национальной и религиозной принадлежности, политических взглядов, уровня образования и общей культуры, медицинской и правовой информированности, гигиенических навыков) с целью вовлечения их в лечебно-диагностический процесс как полноправного участника и обеспечения положительного комплексного результата (клинического, психологического, экономического, социального).

Цель исследования. Оценить значимость социокультурных технологий работы с пациентами кардиологического профиля, причины снижения качества медицинской помощи, определить основные пути их преодоления.

Материалы и методы. В исследовании использована методика очно-заочной экспертизы оказания медицинской помощи (всего 1020 случаев) и опрос пациентов по специально составленной анкете на предмет оценки уровня их медицинской культуры и удовлетворенности оказанной помощью (1020 пациентов).

Анализ медицинской культуры потребителей медицинских услуг кардиологического профиля проводился по следующим параметрам: санологическая культура, физическая культура, информационная культура, культура поведения. Под санологической

культурой понимается уровень усвоения норм и принципов сохранения и укрепления здоровья. Информационная культура – это уровень усвоения норм и правил работы с информацией, связанной с сохранением и укреплением здоровья, а также ее использования. Культура поведения – это уровень усвоения норм и правил поведения, принятых в обществе, в ходе получения медицинских услуг по сохранению, укреплению и восстановлению здоровья. Физическая культура – это степень усвоения человеком духовных и материальных ценностей с целью укрепления здоровья и совершенствования двигательной активности.

Информация о результатах помощи выкопировывались из первичной учетной документации (формы 025/у, 003/у), также использовались данные опроса пациентов. Были выделены 2 группы сравнения: случаи с высоким и низким уровнем результативности кардиологической помощи. Для установления взаимосвязи между уровнем реализации культурного потенциала пациентов и результативностью помощи использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Для установления достоверности разности в группах сравнения использовался t-критерий Стьюдента. Статистическая обработка полученных результатов включала в себя группировку данных, построение таблиц, расчет интенсивных и экстенсивных показателей, их средних ошибок.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что высокие оценки санологической культуры имели 25,5% пациентов, средние – 55,6%, низкие – 28,9% пациентов. Выявлено, что придерживаются определенного режима дня и выделяют достаточно времени для полноценного отдыха только 76,7% пациентов. При этом 67,4% пациентов не соблюдают принципов рационального питания, в частности – 60,5% не принимают витамины, 94,5% – соевые продукты, 45,5% продукты с пониженным содержанием холестерина, 72,6% не придерживаются разгрузочной диеты. Регулярно чистку зубов, уход за телом, прием душа и другие процедуры личной гигиены проводят 83,5% пациентов. Регулярный самоосмотр своего тела (кожи, молочных желез, половых органов, лимфоузлов) на наличие патологических изменений проводят лишь 28,5%. Для реализации здоровьеохранительных технологий крайне важное значение имеет гигиена жилища. Показано, что только 52,3% пациентов кардиологического профиля поддерживает благоприятный микроклимат в жилище (влажность, свет, вентиляция, температура, проведение регулярной влажной уборки и проветривания, сантехнические средства в исправном состоянии), остальные 47,7% пациентов не проявляют заботу об этом. Для поддержания здоровья имеют все необходимое (тренажеры, условия для осуществления гигиенических процедур, кондиционер, термометр, увлажнитель и ионизатор воздуха, достаточную площадь помещений) 25,3% пациентов, у 74,7% пациентов отсутствуют необходимые средства и условия. 58,5% пациентов указали, что дома у них имеется домашняя аптечка, подобранная по рекомендациям лечащего врача, 41,5% опрошенных отметили ее отсутствие либо произвольное формирование. Все необходимое для оказания первой медицинской помощи в домашних условиях (градусник, аппарат для измерения артериального давления, домашняя аптечка, жгут, бинты, средство для обработки ран, нашатырный спирт, препараты для лечения заболевания) имеют 36,9% пациентов, 63,1% не обеспечены данными средствами в полном объеме. Количественная оценка санитарной культуры пациентов кардиологического профиля составила в среднем 1,9 балла, что свидетельствует об отклонении ее от оптимального уровня (3 балла) на 46,7%. Снижение данного параметра медицинской культуры связано преимущественно с нарушением режима дня, характера отдыха, питания, соблюдения правил личной гигиены, поддержания благоприятного микроклимата в местах проживания, самообследования.

Установлено, что физическая культура сформирована только у 29,8% пациентов, у 70,2% отсутствует желание и навыки физического самосовершенствования. Выработана привычка к занятию физкультурой и спортом у 10,8% пациентов, тогда как 34,5% практикует эпизодические занятия, а 54,7% не занимаются вообще. Определено, что сочетают занятия физкультурой и спортом с воздействием природно-климатических факторов (пешие прогулки, пробежки на природе) 10,5% пациентов, 89,5% не используют данные виды оздоровления. Количественная оценка физической культуры пациентов кардиологического профиля в среднем составила 1,4 балла, что свидетельствует об отклонении от нормативного значения (3 балла) на 53,4%. Снижение параметра связано преимущественно с отсутствием желания и навыков физического самосовершенствования, неиспользованием природно-климатических факторов для укрепления здоровья.

Успешность налаживания взаимодействия пациента с субъектами социального окружения (врачом, сестринским персоналом, пациентами, совместно проходящими лечение в палате) предполагает наличие у него определенного уровня культуры поведения. Установлено, что с правилами поведения в стационаре знакомы 60,1% пациентов, 29,9% пациентов знают о них в общих чертах, а 10% вообще не информированы о них. Знакомы с принципами эффективного общения и успешно их применяют 58,2% пациентов, 41,8% пациентов с ними не знакомы. Высокую оценку своих навыков этикета и усвоения этических норм дали 32,5% пациентов, удовлетворительную и неудовлетворительную оценку – 67,5% пациентов. Эти данные определили итоговую оценку культуры поведения пациентов кардиологического профиля – 2,1 балла, что характеризует отклонение от оптимального уровня (3) на 30%. Снижение уров-

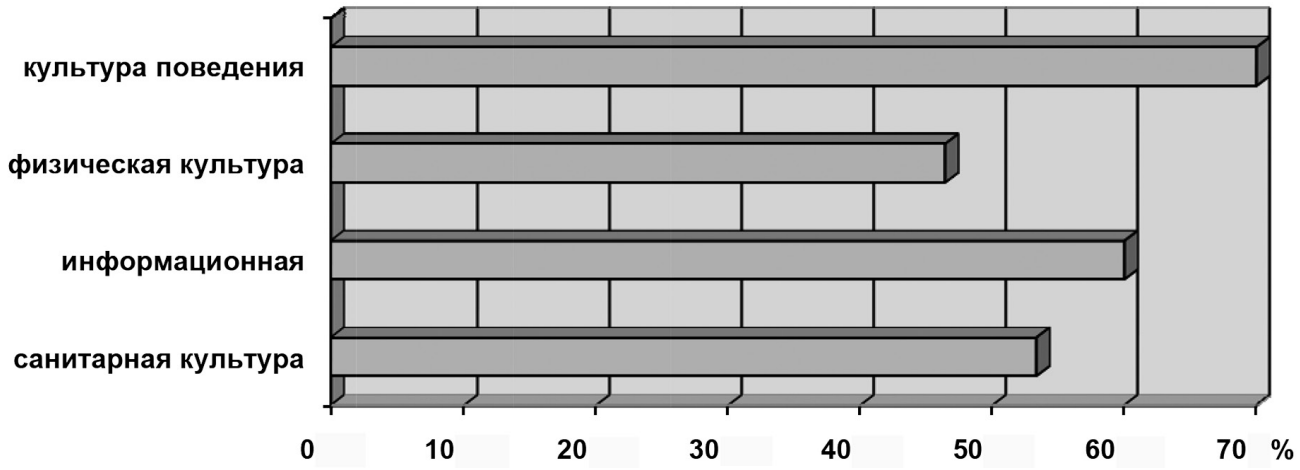


Рис. Полнота реализации элементов медицинской культуры потребителей медицинских услуг кардиологического профиля

ня культуры поведения связано преимущественно с низкой информированностью пациентов о правилах поведения и этических нормах, а также низким уровнем владения навыками этикета.

Установлено, что 19,5% пациентов кардиологического профиля владеют навыками работы с информацией, 70,5% – нет. При этом 94,2% пациентов ограничиваются использованием для получения медицинской информации только электронными средствами массовой информации (телевидение, радио), 5,8% пациентов считают необходимым также читать статьи медицинской тематики в журналах и газетах. Количественная оценка «информационной культуры» составила в среднем 1,8 балла, что характеризует отклонение данного параметра от нормы (3 балла) на 40%. Снижение информационной культуры связано преимущественно с ограничением информационного поля пациентов за счет использования узкого спектра источников информации и с низким уровнем навыков ее усвоения.

Совокупная оценка медицинской культуры пациентов кардиологического профиля составила в среднем 7,2 балла, что определило ее реализацию на 60% (рис.).

Таким образом, медицинская культура пациентов, получающих медицинские услуги кардиологического профиля, снижена на 34,5% относительно эталонного уровня, преимущественно за счет санитарной культуры – на 46,7%, информационной культуры – на 40%, физической культуры – на 53,4%, культуры поведения – на 30%.

Частота нарушения качества социокультурных технологий работы с пациентами кардиологического профиля в медицинских организациях первичного звена здравоохранения составила в целом 45,5 на 100 случаев. Причинами нарушения социокультурных технологий, по мнению экспертов, послужили повышенная нагрузка персонала, нехватка времени (45,5%), низкая профессиональная культура медицинских работников, неправильные стереотипы взаимодействия с пациентом (30,5%), недостаточные знания медицинских работников в области организации помощи (22,4%), плохие условия взаимодействия (1,6%). Показано, что 57,5% пациентов остались неудовлетворенными взаимодействием с ними медицинских работников. Среди основных претензий пациенты в 44,3% случаев отмечали отсутствие четкой процедуры медико-правового и медико-организационного информирования (в том числе о правилах поведения в медицинской организации), в 35,6% случаев отсутствие четкой системы учета мнения пациента (в том числе о желании получить сервисные услуги, выразить свое мнение), в 10,1% случаев недостатки в организации приема и передвижения больных, приводящие к очередям, длительному ожиданию, безрезультатным передвижениям, в 10,0% – отсутствие индивидуального подхода.

Установлено, что имеется прямая сильная корреляционная связь (r=+0,89) между качеством реализации социокультурных технологий работы с пациентами и результатом оказания помощи.

Заключение. Полученные данные послужили основой для разработки предложений по повышению качества социокультурных технологий работы с пациентами: во-первых – это формирование социокультурной модели пациентов кардиологического профиля, во-вторых – формирование социокультурных алгоритмов взаимодействия, в третьих – формирование системы медицинской логистики, предусматривающей создание эффективных маршрутов движения пациентов; в четвертых – повышение культуры медицинских организаций.

Таким образом, установлена значимость обеспечения качества социокультурных технологий работы с пациентами кардиологического профиля, причины его нарушения, а также основные направления их преодоления.

Литература

1. Кармин, А.С. Культура социальных отношений / А.С. Кармин. – СПб.: Лань, 2000. – 27 с.
2. Салимова, Т.А. Формирование понятия организационной культуры, ориентированной на качество / Т.А. Салимова, А.Н. Ерастова // Проблемы теории и практики управления. – 2009. –№ 2. – С. 103.
3. Сухорукова, М.А. Ценности как ключевой элемент организационной культуры / Сухорукова М.А. // Управление персоналом. – 2000. – № 11. – С. 65–78.

A.A. Gruzdeva, D.L. Mushnikov, E.A. Semenova

Socio-cultural technologies of work with patients of cardiological profile

Abstract. *Socio-cultural technologies of work with patients of cardiological profile were studied. Socio-cultural component is implanted into entire diagnostic and treatment process and consequently affect its quality characteristics. Is was shown the original definition of socio-cultural technology of work with patients in medical organizations considering them as existing in the given organization typical approaches, algorithms of interaction with patients, taking into account their socio-cultural features in order to involve them in the diagnostic and treatment process as a full participant and providing a positive complex result. It evaluates the quality of performance of technologies of working with patients in health services of a cardiologic profile. The survey was based on the method of internal and external examination of the service delivery (1020 cases all in all) and patients' questionnaire interrogation, a tailor-made questionnaire being worked out to assess the patients' medical culture level as well as their service delivery satisfaction (1020) patients. It was revealed that cardio patients' medical culture is 34,5 lower than the standard, mainly manifested in parameters as sanitary culture – 46,7%; information culture – 40%; physical culture – 53,4%; behavior culture – 30%. In accordance with the assessment results it was also revealed that the breach frequency in the cardio patients' work technologies made 45,5 every 100 cases. The obtained data made the basis for working out proposals aimed at the quality increase in socio-cultural technologies of work with cardio patients: the formation of a patients' socio-cultural pattern; formation of interaction socio-cultural algorithm; formation of a medical logistics system providing for the creation of patients' effective traffic routes; medical organizations culture enhancement.*

Kea words*: patient, technologies, culture, healthcare quality, cardiology, healthcare, treatment and diagnostic process, information technology.*

Контактный телефон: +7-910-190-70-34, e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

УДК 616.37–091:616–091

Р.А. Акопян, В.А. Печеникова

Морфологические и иммуногистохимические особенности лейомиоматозной пролиферации, ассоциированной с аденомиозом

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведен гистологический и иммуногистохимический анализ (экспрессия десмина, коллагена IV типа, основного фактора роста фибробластов) морфофункциональных особенностей лейомиоматозной пролиферации, ассоциированной с аденомиозом. Установлено два ее варианта – диффузная перифокальная лейомиоматозная гиперплазия без формирования микромиом (97,8%) и перифокальная лейомиоматозная гиперплазия с формированием микро и/или макроскопически видимых миом (62,6%). Выявленные при иммуногистохимическом исследовании различия в морфофункциональной характеристике перифокальных лейомиоматозных пролифератов глубоких и поверхностных эндометриоидных гетеротопий, связанные с утратой экспрессии десмина и положительной экспрессией коллагена IV типа, отражают значительное ремоделирование миометрия при этой патологии. Обнаруженная непосредственная топографическая связь гладкомышечных пролифератов в цитогенной строме очагов аденомиоза с сосудами микроциркуляторного русла и высокая частота формирования на основе перифокальных лейомиоматозных пролифератов микроскопически видимых лейомиом позволяют предположить, что существует потенциальная возможность формирования узлов лейомиомы на основе очагов аденомиоза. Тяжесть основных клинических проявлений аденомиоза – болевого синдрома и нарушения менструального цикла – зависела от глубины расположения эндометриоидных гетеротопий в толще миометрия и от степени выраженности перифокальной лейомиоматозной гиперплазии. Так, умеренную и/или сильную дисменорею, а также нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи достоверно чаще отмечали пациентки с глубоким аденомиозом и умеренной или выраженной ПЛГ. Постоянство лейомиоматозной гиперплазии при аденомиозе определяет необходимость поиска современных способов консервативной терапии этой патологии, которые будут направлены не только на подавление прогрессии эпителиального и стромального компонентов гетеротопий, но и предупреждение гладкомышечной пролиферации.*

Ключевые слова: *аденомиоз, перифокальная лейомиоматозная гиперплазия, пролиферация, эндометриоидные гетеротопии, десмин, коллаген IV типа, основной фактор роста фибробластов, лейомиома.*

Введение. Внутренний генитальный эндометриоз – аденомиоз (Ам) – медленно прогрессирующее заболевание преимущественно позднего репродуктивного и перименопаузального периодов [7]. Его частота среди всех поражений эндометриозом органов репродуктивной системы составляет от 70 до 90% [2, 5].

До настоящего времени для обозначения гетеротопических очагов в теле матки продолжают использоваться два термина: «аденомиоз» и «внутренний эндометриоз». При этом считается, что термин «аденомиоз» не всегда является синонимом «внутреннего эндометриоза». По данным Б.И. Железнова, А.Н. Стрижакова [4], термин «аденомиоз» следует применять только к диффузным, очаговым, а также узловым формам патологии, при которых отмечается утолщение миометрия за счет гиперплазии гладкомышечных клеток. В связи с этим авторы считают неправомерным называть Ам I и II степени процесса, при которых практически всегда отсутствует гиперплазия мышечных элементов и диффузное утолщение миометрия. Однако в ряде работ последних лет было показано, что с морфологической точки зрения Ам представляет собой не только разрастание эндометриоидных очагов стромального или железисто-стромального строения в миометрии, интерстициальном отделе маточных труб и перешейке, но и пролиферацию гладкомышечных клеток вокруг гетеротопий [1, 3, 6, 8]. Кроме того, показано, что гладкомышечная пролиферация обнаруживается и при других формах эндометриоидной болезни – эндометриозе яичников, перитонеальном эндометриозе, а также при экстрагенитальной локализации процесса.

Таким образом, Ам является сложным сочетанным пролиферативным патологическим процессом, прогрессирование которого связано не только с разрастанием в миометрии эндометриоидных гетеротопий, но и с лейомиоматозной гиперплазией. Однако, несмотря на наличие большого числа работ, посвященных проблеме Ам, мы не нашли публикаций, посвященных изучению морфофункциональных особенностей гладкомышечной пролиферации, ассоциированной с очагами внутреннего генитального эндометриоза. Несомненно, данное направление исследований может открыть новое понимание пато- и морфогенеза такого значимого заболевания, как Ам, и способствовать возникновению новых направлений в лечении и профилактике этой патологии.

Цель исследования. Изучить гистологические и морфофункциональные особенности лейомиоматозной гиперплазии, ассоциированной с очагами аденомиоза.

Материалы и методы. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование 91 наблюдения с гистологически верифицированным диагнозом Ам. Пациентки были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 33 (36,3%) пациентки с Ам I–II степени, во 2-ю группу – 58 (63,7%) пациенток с Ам III–IV степени. Группа сравнения была представлена пациентками с лейомиомой матки (n=50).

Клиническое исследование имело многоплановый характер и включало опрос больных по специально разработанной анкете, состоящей из 116 вопросов; весь объем клинико-лабораторных исследований, необходимый для подготовки пациентки к оперативному вмешательству, проводился согласно стандартам, принятым в акушерстве и гинекологии.

Все женщины были прооперированы в плановом порядке во 2 фазу менструального цикла. Средний возраст пациенток с Ам составил 49,9±1,1 года. При этом глубокий Ам (III–IV степени) диагностировался у женщин более молодого возраста (46,4±0,9 года). Средний возраст больных с Ам I–II степени составил 55,9±2,3 года (t=4,52; p=0,001). Показаниями для оперативного лечения служили рост миомы матки, Ам, сочетание Ам и лейомиомы (Лм), рецидивирующая гиперплазия эндометрия. Всем больным оперативное вмешательство производилось путем чревосечения. Объем оперативного вмешательства определялся характером патологии матки, наличием изменений шейки матки и придатков (надвлагалищная ампутация матки без или с придатками, экстирпация матки без или с придатками). Удаленные препараты тщательно осматривали, измеряли размеры маток, толщину эндометрия, миометрия, определяли наличие макроскопически видимых патологических участков. Гистологический диагноз Ам устанавливался только при обнаружении эндометриальных желез и цитогенной стромы в миометрии ниже уровня базального слоя эндометрия на 2–3 мм. Верификация Ам проводилась по степени распространения процесса. Так, I степенью Ам считали расположение эндометриоидных гетеротопий (ЭГ) на 0,2–0,25 см ниже уровня соединения эндо- и миометрия и поражение 25% миометрия, II степенью – инвазию гетеротопий на 26–50% толщины мышечного слоя матки, III – распространение процесса на 51–75% миометрия. При поражении более 75% толщины миометрия вплоть до серозного покрова диагностировали IV степень Ам. Исследование операционного материала проводилось с широкой вырезкой эндо- и миометрия. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином.

Степень выраженности лейомиоматозной гиперплазии вокруг очагов Ам оценивали при увеличении микроскопа ×10 как слабую, умеренную или резко выраженную. При наличии единичных гладкомышечных пролифератов вокруг очагов Ам она оценивалась как слабая, при её площади до половины поля зрения как умеренная, а при площади более половины поля зрения как резко выраженная.

Иммуногистохимическое исследование включало изучение экспрессии десмина, основного фактора роста фибробластов (bFGF), коллагена IV типа. При морфометрическом анализе подсчитывали относительную площадь и оптическую плотность экспрессии указанных маркеров. Измерение выполняли с помощью компьютерной программы «Видеотест-морфология 5.0». Объем выборки составил не менее 10 полей зрения при увеличении 200.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Гистологически установлено, что одной из морфологических особенностей Ам, независимо от глубины расположения эндометриоидных очагов в толще миометрия, является постоянство перифокальной лейомиоматозной гиперплазии (ПЛГ) – гладкомышечная пролиферация вокруг эндометриоидных гетеротопий. Она была обнаружена у всех пациенток 2-й группы и в 93,9% случаев у больных 1-й группы. Перифокальные лейомиоматозные пролифераты вместе с ЭГ формировали единые тканевые комплексы, которые топографически были четко отграничены от окружающего их миометрия (рис. 1).

Лейомиоматозная пролиферация обнаруживалась также в цитогенной строме очагов Ам, в непосредственной топографической связи с сосудами микроциркуляторного русла (рис. 2). В ряде случаев на основе гладкомышечных пролифератов вокруг очагов Ам формировались множественные микро- и макроскопически видимые лейомиомы (рис. 3).

В связи с этим было выделено два варианта ПЛГ: 1 – диффузная ПЛГ без формирования микромиом (97,8%); 2 – ПЛГ с формированием микро- и/или макроскопически видимых миом (62,6%). Выраженность ПЛГ зависела от степени распространения ЭГ в толще миометрия. Так, ПЛГ в 1-й группе достоверно чаще была выражена слабо, а во 2-й группе – умеренно или резко выражена (табл. 1).

Имелась четкая связь между выраженностью ПЛГ, глубиной поражения и наличием морфофункциональной активности в очагах Ам. Так, при наличии признаков морфофункциональной активности в очагах Ам (проявления секреции, пролиферации, кровоизлияния в строму и железы) ПЛГ достоверно чаще была умеренно или резко выражена при глубоком Ам, слабо выражена или отсутствовала при неглубоком Ам без проявления морфофункциональной активности в его очагах (табл. 2).

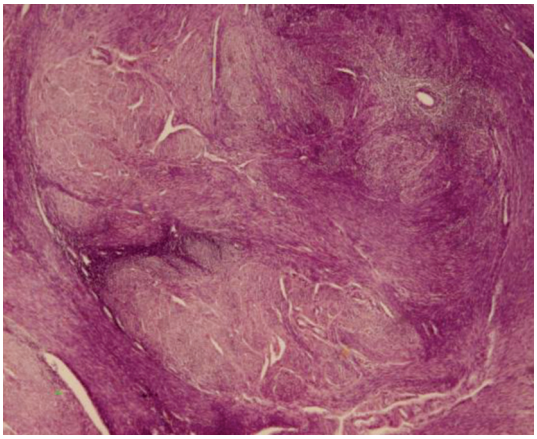


Рис. 1. Очаг Ам с ПЛГ, отграниченный от окружающего миометрия. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. ×200

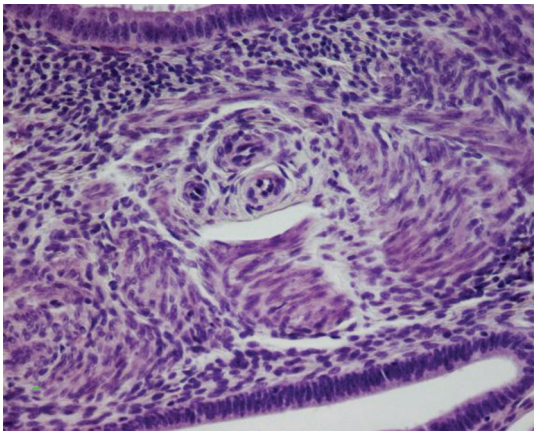


Рис. 2. Лейомиоматозная пролиферация в цитогенной строме ЭГ в непосредственной топографической связи с сосудами микроциркуляторного русла. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. ×400

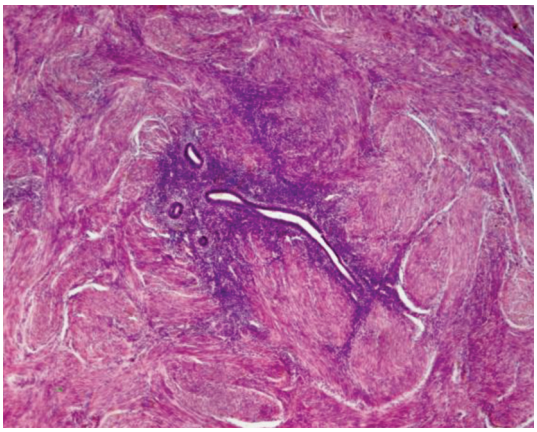


Рис. 3. ПЛГ с формированием микромиом. Окраска – гематоксилин-эозин, ув. ×200

Степень выраженности ПЛГ обусловливала также тяжесть основных клинических проявлений заболевания – болевого синдрома и нарушения менструального цикла. Так, умеренную и/или сильную

Таблица 1

ПЛГ в зависимости от глубины поражения миометрия Ам

Вариант ПЛГ		1-я группа		2-я группа		χ^2	p
		абс.	%	абс.	%		
Без формирования микромиом	Слабая	9	27,3	2	3,5	15,34	<0,001
	Умеренная/резко выраженная	22	66,7	56	96,6		
С формированием микромиом	Слабая	3	9,1	8	13,8	11,22	<0,001
	Умеренная/резко выраженная	9	27,3	37	63,8		

Таблица 2

Зависимость степени ПЛГ от наличия признаков морфофункциональной активности в гетеротопиях у больных Ам, абс. (%)

Степень ПЛГ	Состояние ЭГ			
	с признаками морфофункциональной активности в очагах		без признаков морфофункциональной активности в очагах	
	1-я группа, n=17	2-я группа, n=56	1-я группа, n=16	2-я группа, n=2
Нет или слабая	3 (17,6) *	1 (1,8)	8 (50) *	1 (50)
Умеренная	14 (82,4)	55 (98,2) **	8 (50) **	1 (50)

Примечание: * – p=0,05; ** – p <0,001.

дисменорею достоверно чаще отмечали пациентки с Ам III–IV степени и умеренной или выраженной ПЛГ. Достоверно чаще нарушение менструального цикла по типу гиперполименореи имело место у пациенток с Ам III–IV степени и умеренной или выраженной ПЛГ (n=51; 77,3%; χ^2=6,18; p=0,01). Развитие вторичной анемии как объективного показателя нарушения менструального цикла достоверно чаще отмечалось при глубоком Ам (81% в сравнении с 30,3% при Ам I–II степени). Обнаружено, что во всех случаях развития анемии, как в 1-й, так и во 2-й группах ПЛГ была умеренно или резко выражена (табл. 3).

Таблица 3

Зависимость дисменореи от степени выраженности ПЛГ у больных Ам, абс. (%)

Дисменорея	ПЛГ			
	отсутствует или слабая		умеренная или выраженная	
	1-я группа, n=11	2-я группа, n=2	1-я группа, n=22	2-я группа, n=56
Отсутствует или слабая	11 (100)	1 (50)	13 (59,1)	16 (28,6)
Умеренная или сильная	0	1 (50)	9 (40,9) *	40 (71,4) *

Примечание: * – p=0,01.

При макро- и микроскопическом исследовании операционного материала обнаружено, что увеличение размеров матки при внутреннем генитальном эндометриозе было обусловлено гиперплазией и гипертрофией миометрия. Так, диффузное утолщение миометрия – лейомиоматоз отмечалось в 94,5% случаев: во всех наблюдениях во 2-й группе и в 84,6% в 1-й группе. Среднее значение толщины миометрия при Ам составило 3,5±0,1 см и колебалось от 2,8±0,2см при поверхностном расположении гетеротопий до 3,8±0,1 см при Ам III–IV степени ($p<0,001$). Размеры маток во 2-й группе всегда были больше нормы, средний составил 9,8±0,4 недель. У пациенток 1-й группы матка была увеличена в 22 из 33 случаев наблюдений (66,7%), средний размер составил 7,4±0,4 недель ($p<0,001$).

Иммуногистохимическое исследование. Десмин – маркер гладкомышечной дифференцировки, экспрессировался в зонах ПЛГ, в гладкомышечных пролифератах стромы, в интактном миометрии, а также в зонах роста Лм. Во всех наблюдениях Ам, как при поверхностном, так и при глубоком, имелась определенно четкая тенденция экспрессии данного маркера. Интенсивность и площадь его экспрессии зависела от глубины расположения ЭГ в толще миометрия. Так, выраженная экспрессия его отмечалась в зонах ПЛГ поверхностных очагов Ам, в интактном миометрии, особенно в отделах миометрия, подлежащих к эндометрию, то есть в субэндометриальном слое миометрия. Относительная площадь экспрессии у больных 1-й группы составила 31,7±5,4%, у пациенток 2-й группы – 30,3±5,0%, оптическая плотность как в 1-й, так и во 2-й группах составила 0,2±0,01 у. е. В зонах ПЛГ глубоких очагов Ам экспрессия чаще была слабо выражена, местами отсутствовала (рис. 4).

Площадь экспрессии составила 4,4±0,85 и 5,8±0,7% в 1-й и 2-й группах соответственно, а оптическая плотность экспрессии – 0,2±0,02 у. е. в 1-й и 2-й группах соответственно. Экспрессия десмина в интактном миометрии несколько чаще была выше в сравнении с таковой в ПЛГ вокруг поверхностных очагов Ам. Наибольшая площадь экспрессии обнаружена в зонах роста Лм (табл. 4).

Экспрессия коллагена IV типа также варьировала в зависимости от глубины расположения очагов Ам. При этом между значениями экспрессии коллагена IV типа и десмина выявлена четкая отрицательная связь. Максимальное значение экспрессии коллагена IV типа регистрировалось в зонах ПЛГ глубоких очагов Ам, где была обнаружена слабая экспрессия десмина. Вокруг поверхностно расположенных ЭГ с выраженной экспрессией десмина коллаген IV типа практически не обнаруживался. Что касается площади экспрессии коллагена в «молчащих» зонах миомы матки, то она была сопоставима с таковой в ПЛГ глубоких очагов Ам (табл. 5).

Таким образом, между экспрессией десмина и коллагена IV типа имелась отрицательная обратная связь, свидетельствующая о значимых различиях морфофункционального строения зон ПЛГ поверхностных и глубоких очагов Ам.

Фактор роста фибробластов экспрессировался в ПЛГ, в лейомиоцитах стромы, а также в зонах роста Лм. В цитогенной строме экспрессии не отмечалось. А в формирующихся лейомиоцитах стромы выраженность экспрессии была несколько выше в сравнении с очагами ПЛГ. Так, относительная площадь экспрессии bFGF составила 11,43±0,51% в ПЛГ и 18,17±0,23% в лейомиоцитах стромы, оптическая плотность экспрессии в ПЛГ – 0,12±0,002 у. е., в лейомиоцитах стромы – 0,16±0,01 у. е. Наибольшая площадь экспрессии bFGF отмечалась в зонах роста Лм, она была достоверно выше в сравнении с лейомиоцитами стромы и составила 20,36±0,41% ($p<0,001$).

В уже сформированных лейомиоматозных пролифератах стромы экспрессии не наблюдалось.

Заключение. Аденомиоз следует рассматривать как сложный сочетанный гиперпластический процесс миометрия, прогрессия которого обусловлена не только разрастанием ЭГ, но и гладкомышечной пролиферацией. Степень выраженности ПЛГ определяет диффузное утолщение миометрия и увеличение в размерах матки при Ам, что является одним из диф-

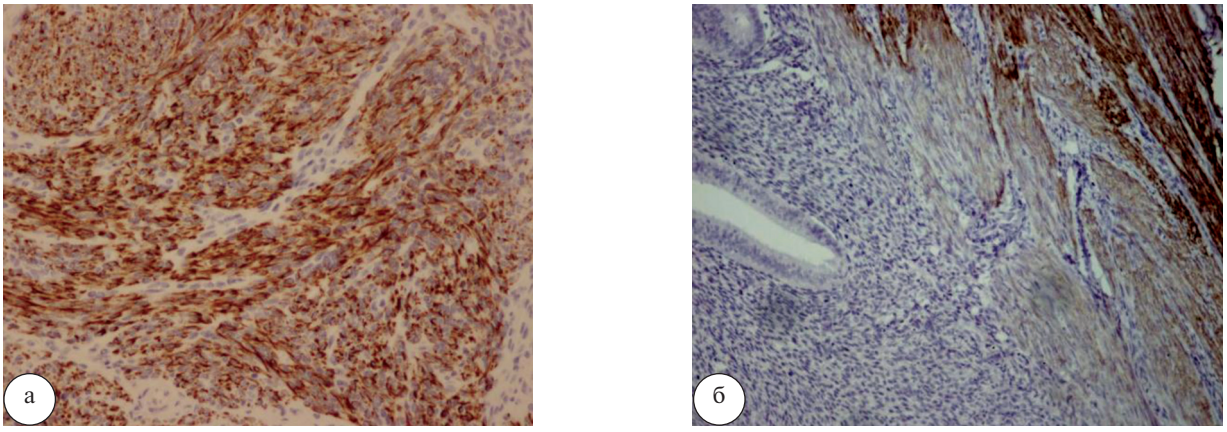


Рис. 4. Экспрессия десмина в зонах ПЛГ: а – поверхностно расположенного очага Ам; б – глубоко расположенного очага Ам

Таблица 4

Экспрессия десмина в ПЛГ в зависимости от глубины расположения эндометриоидных гетеротопий при Ам, M±m

Группа	ПЛГ поверхностных очагов Ам		ПЛГ глубоких очагов Ам		Интактный миометрий		Зона роста Лм	
	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у. е.	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у. е.	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у. е.	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у. е.
1-я	31,68±5,41*,#	0,22±0,01	4,37±0,85#	0,2±0,02	47,7±5,21*,˚	0,25±0,02	88,82±1,85 ˚	0,2±0,002
2-я	30,29±5,01*,#	0,19±0,01	5,79±0,7#	0,21±0,02				

Примечание: * – p<0,05 при сравнении площади экспрессии десмина в поверхностных очагах Ам и в интактном миометрии; # – p<0,001 при сравнении экспрессии десмина в поверхностных и глубоких очагах Ам; ˚ – p<0,001 при сравнении площади экспрессии десмина в интактном миометрии и зонах роста Лм.

Таблица 5

Экспрессия коллагена IV типа в ПЛГ в зависимости от глубины расположения ЭГ при Ам, M±m

Группа	ПЛГ поверхностных очагов Ам		ПЛГ глубоких очагов Ам		«Молчащие» зоны Лм	
	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у.е.	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у.е.	площадь экспрессии, %	оптическая плотность, у.е.
1-я	1,8±0,18#	0,15±0,02	19,01±3,0*, #	0,17±0,01	20,52±1,97	0,2±0,003
2-я	0	0	29,37±4,16*	0,18±0,01		

Примечание: * – p=0,05; # – p<0,001.

ференциально-диагностических признаков этой патологии при инструментальной и клинической диагностике. Обнаруженные при иммуногистохимическом исследовании различия в морфофункциональной характеристике перифокальных лейомиоматозных пролифератов глубоких и поверхностных ЭГ, связанные с утратой экспрессии десмина и положительной экспрессией коллагена IV типа, отражают значительное ремоделирование миометрия при этой патологии. Это объясняет также тяжесть основных клинических проявлений – болевого синдрома и нарушения менструального цикла при Ам III–IV степени. Экспрессию основного фактора роста фибробластов можно рассматривать как пусковой механизм пролиферации на начальных этапах данного патологического процесса с дальнейшей дифференцировкой либо в сторону гладкомышечной ткани, либо в сторону соединительной ткани.

Однако даже при дифференцировке в сторону гладкомышечной ткани, когда сократительная функция могла бы сохраняться, лейомиоциты (миофибробласты) ПЛГ не могут расцениваться как нормальные, не измененные патологическим процессом лейомиоциты. Это связано с тем, что расположение этих миофибробластов значительно отличалось от расположения таковых в интактном миометрии. На основании полученных данных ПЛГ можно рассматривать как метаплазированную ткань, утратившую свою функциональную способность.

Кроме того, обнаруженная непосредственная топографическая связь гладкомышечных пролифератов в цитогенной строме очагов Ам с сосудами микроциркуляторного русла и высокая частота формирования на основе перифокальных лейомиоматозных пролифератов микросокопически видимых лейомиом (62,6%) позволяют говорить о том, лейомиоматозная пролиферация при Ам повторяет, по сути, этапы морфогенеза лейомиомы матки, обозначенные в литературе: 1 стадия – образование «активной» зоны роста в миометрии. Зачаток миоматозного узла может происходить из трансформированных гладкомышечных клеток миометрия, точнее, из перицитов – мышечной оболочки тонкостенного сосуда матки; 2 стадия – рост узла без признаков дифференцировки (микроскопически определяемый узел); 3 стадия – рост узла с дифференцировкой и созреванием миоцитов (макроскопически определяемый узел) [9]. Таким образом, существует потенциальная возможность формирования узлов лейомиомы на основе очагов Ам, что объясняет высокую частоту сочетания этих заболеваний (по данным разных авторов – до 85%).

Обнаруженное значение лейомиоматозной гиперплазии в морфогенезе Ам определяет необходимость поиска современных способов консервативной терапии этой патологии, которые будут направлены не только на подавление прогрессии эпителиального и стромального компонентов гетеротопий, но и предупреждение гладкомышечной пролиферации.

Литература

1. Аничков, Н.М. Клинико-морфологические особенности эндометриоидной болезни: аденомиоза, эндометриоза яичников, экстрагенитального эндометриоза / Н.М. Аничков, В.А. Печеникова, Д.Ф. Костючек // Архив патологии. – 2011. – № 4. – С. 5–10.
2. Баскаков, В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – СПб.: Н–Л, 2002. – 452 с.
3. Дамиров, М.М. Аденомиоз: клиника, диагностика и лечение / М.М. Дамиров. – М.: Тверь: Триада, 2002. – 224 с.
4. Железнов, Б.И. Генитальный эндометриоз / Б.И. Железнов, А.Н. Стрижаков. – М.: Медицина, 1985. – 160 с.
5. Куценко, И.И. Генитальный эндометриоз. Проблемы диагностики и лечения / И.И. Куценко. – Краснодар: Адыгея, 1994. – 189 с.
6. Клинико-морфологические параллели и молекулярные аспекты морфогенеза аденомиоза / Е.А. Коган [и др.] // Архив патологии. – 2008. – № 5. – С. 8–12.
7. Лушникова, А.К. Клинико-морфологический анализ и иммуногистохимическая характеристика внутреннего и наружного генитального эндометриоза: дис. ... канд. мед. наук / А.К. Лушникова. – Новосибирск, 2012. – 107 с.
8. Сидорова, И.С. Новый взгляд на природу эндометриоза (аденомиоза) / И.С. Сидорова, Е.А. Коган, О.В. Зайратьянц // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 32–38.
9. Сидорова, И.С. Миома матки / И.С. Сидорова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 256 с.

R.A. Akopyan, V.A. Pechenikova

Morphological and immunogistochemical features of leiomyomatous proliferation associated with adenomyosis

Abstract. *Histological and immunohistochemical analysis of morphofunctional features of leiomyomatous proliferation associated with adenomyosis (desmin, type IV collagen, basic fibroblast growth factor expression) was performed. Two types of leiomyomatous proliferation have been established: diffuse perifocal leiomiomatous hyperplasia without micromyoma development (97,8%) and perifocal leiomyomatous hyperplasia with development of micro- and macroscopically visible myomas (62,6%). Immunohistochemical study revealed differences in morphological and functional characteristics of perifocal leiomyomatous proliferation in deep and superficial endometrioid heterotopias. It was confirmed that the loss of desmin expression and positive expression of type IV collagen reflect a significant remodeling of the myometrium in this pathology. Topographical relationship between the smooth muscle proliferates in cytogenic adenomyosis stroma and microvessels as well as high frequency of micro- and macroscopically visible myomas formation in adenomyosis suggests potential for leiomyomas to appear in the setting of adenomyosis. The severity of the main clinical manifestations of adenomyosis – dysmenorrhea and menstrual disorder depends on the depth of endometrioid heterotopias in the myometrium and the degree of perifocal leiomyomatous hyperplasia. Significantly more patients with deep adenomyosis and moderate or severe perifocal leiomyomatous hiperplasia had complains of severe dysmenorrhea, and heavy menstrual bleeding. New conservative methods of treatment of this pathology need to be finding because of consistency of perifocal leyomiomatous hyperplasia associated with adenomyosis. These methods should be directed not only to suppress the progression of epithelial and stromal components in heterotopias, but also to prevent the proliferation of smooth muscle.*

Key words**:** *adenomyosis, perifocal leiomyomatous hyperplasia, proliferation, endometrioid heterotopias, desmin, type IV collagen, basic fibroblast growth factor, leiomyoma.*

Контактный телефон: 8-981-988-98-39; e-mail: akopjan.raisa@mail.ru

УДК 616.36–002.951.21–02:616.381–002

И.А. Соловьев, А.Б. Лычев,
Д.А. Дымников, М.М. Лотоцкий

Возможности эндовидеохирургического лечения гигантской эхинококковой кисты печени

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Приводится случай успешного минимально инвазивного лечения пациента с гигантской эхинококковой кистой печени. Амбулаторно при ультразвуковом исследовании выявлено образование правой доли печени размером около 10 см. Во время госпитализации в клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова выполнено комплексное клинико-лучевое обследование. Выставлен диагноз: эхинококковая киста печени. Данных о распространенности процесса не получено. Выполнена диагностическая лапароскопия для оценки степени поражения печени и определения возможности минимально инвазивного удаления кисты. Произведена мобилизация печени путем рассечения серповидной связки. Установлена возможность выполнения эндовидеохирургической перицистэктомии. Произведено вскрытие кисты, удаление сколексов без вскрытия их капсул и атипичная резекция 4, 7 и 8 сегментов печени с обработкой зоны резекции аргон-плазменной коагуляцией. В область резекции установлен дренаж. Дебет отделяемого по дренажу за сутки составлял около 100 мл серозно-сукровичного отделяемого. Выполнена контрольная фистулография. Связи полости с протоковой системой печени не выявлено. Послеоперационный период протекал без осложнений. Через 10 дней после оперативного вмешательства выполнена мультиспиральная компьютерная томография. Данных о наличии образований в брюшной полости не получено. Пациент выписан через 12 дней в удовлетворительном состоянии.*

Ключевые слова: *эхинококк, киста, лапароскопия, перицистэктомия, удаление сколексов, резекция печени, паренхима печени, брюшная полость, минимально инвазивное лечение.*

Введение. Эхинококкоз (лат. Echinococcosis) – гельминтоз из группы цестодозов, характеризующийся образованием в печени, лёгких или других органах и тканях паразитарных кист. Основной источник инвазии – охотничьи собаки, а также сельскохозяйственные животные – свиньи, коровы, лошади и другие животные [1]. Эхинококкоз чаще выявляется у лиц среднего возраста. Болезнь в неосложненных случаях протекает годами и может быть выявлена случайно. Чаще всего эхинококк поражает печень, приблизительно в 47% всех случаев; далее следуют: легкие – 12%, почки – 10%, голова – 9%, малый таз – 4,5%, селезенка, кости – 3,5%, глаза – 2%, спинной мозг – 1,5%, частота эхинококка в мышцах составляет 4–6% [1, 2].

При эхинококкозе печени онкосферы из кишечной стенки с кровотоком портальной системы заносятся в печень, где большинство оседает в мелких капиллярах. Эхинококковые кисты медленно прогрессивно растут и прорываются в паренхиму печени, жёлчные протоки или свободную брюшную полость. Кисты в большинстве случаев располагаются в правой доле [1, 2].

Извлечение эхинококка осуществляется оперативным путём. Для этого используют: 1) открытые оперативные вмешательства – лапаротомия (удаление кисты из органа или удаление части органа вместе с кистой под общей анестезией); 2) закрытые – лапароскопические оперативные вмешательства (удаление кисты из органа или удаление части органа вместе с кистой под общей анестезией); 3) минимально инвазивные чрескожные оперативные вмешательства под контролем ультразвука через проколы брюшной стенки (удаление кисты без повреждения и удаления органов под местной анестезией) [2, 3].

Цель исследования. Показать возможность успешного минимально инвазивного лечения гигантской эхинококковой кисты.

Результаты и их обсуждение. Военнослужащий срочной службы Т., 1989 г.р., в Вооруженных силах РФ с 20 апреля 2015 г., проходил службу в качестве повара воинской части. На фоне полного благополучия в январе 2016 г. проходил медицинское освидетельствование для поступления на военную службу по контракту. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлена киста печени диаметром около 10 см. С целью дополнительного обследования был направлен в военный госпиталь по месту службы. При обследовании в анализах крови патологии не выявлено. Вирусные гепатиты В и С не выявлены, антитела к вирусу иммунодефицита человека отрицательные. Выполнен иммуноферментный анализ на эхинококк, который был положительным. При контрольном УЗИ определялась многокамерная киста правой доли печени диаметром около 10 см (рис. 1).

Для дальнейшего углубленного обследования и определения тактики лечения переведен в клинику военно-морской хирургии Военно-медицинской

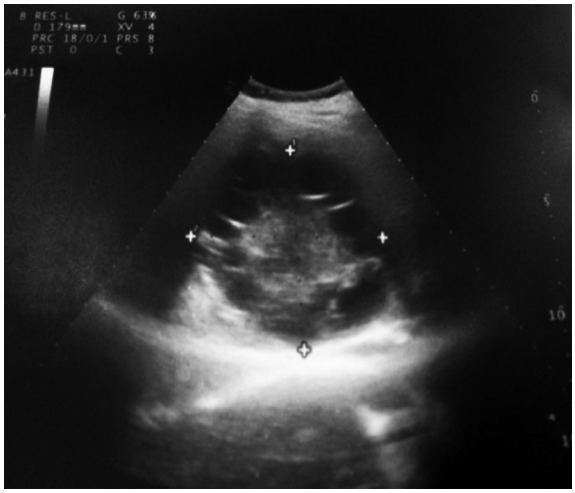


Рис. 1. УЗ-картина многокамерной эхинококковой кисты (диаметр 10 см)

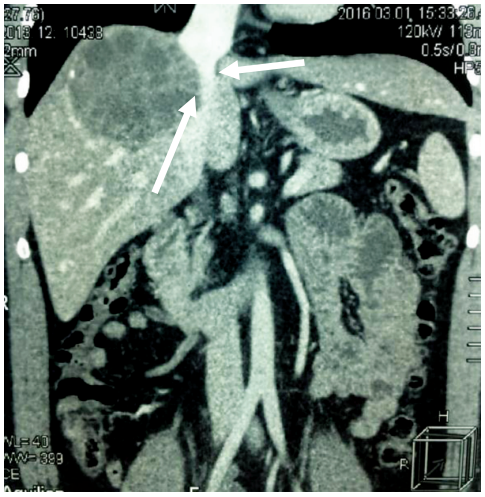


Рис. 3. Компрессия нижней полой вены кистой

академии имени С.М. Кирова. В клинике выполнено комплексное клинико-лучевое обследование. При мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головы, грудной клетки, брюшной полости подтверждено наличие эхинококковой кисты правой доли печени около 10 см, которая сдавливает нижнюю полую вену (рис. 2, 3). В других органах и тканях эхинококк не выявлен. Пациент проконсультирован паразитологом – выставлен диагноз: эхинококковая киста печени.

22.03.2016 под эндотрахеальным наркозом выполнена диагностическая лапароскопия для оценки степени поражения печени и определения возможности минимально инвазивного удаления кисты. При осмотре печени на передней поверхности в проекции S4, S7, S8 визуализируется кистозное образование, покрытое фибрином (рис. 4).

Произведена мобилизация печени путем рассечения серповидной связки. Установлена возможность выполнения эндовидеохирургической перицистэктомии. Выполнена пункция образования – удален жидкостный компонент кистозного содержимого, в полость введен раствор бетадина на 15 мин. В полости кисты определялись множественные сколексы диаметром от 1 до 2 см (рис. 5).

Образования удалены без вскрытия их капсул с помощью электроотсасывателя хирургического с увеличенным по толщине наконечником. Общий объем удаленных кист составил около 1200 мл. С целью ликвидации остаточной полости произведена атипичная резекция 4, 7 и 8 сегментов печени с обработкой зоны резекции аргон-плазменной коагуляцией. В область резекции установлен дренаж. Дебет отделяемого по дренажу за сутки составлял около 100 мл серозно-сукровичного отделяемого. Выполнялась контрольная фистулография. Связи полости с протоковой системой печени не выявлено.

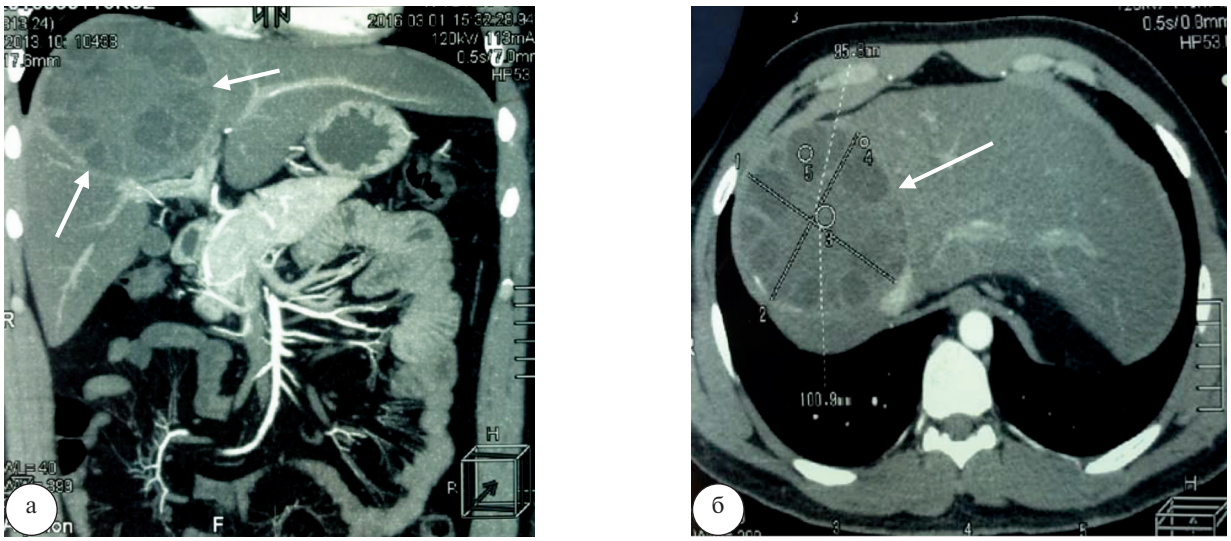


Рис. 2. МСКТ эхинококковой кисты (многокамерная киста в правой доле диаметром 10 см)

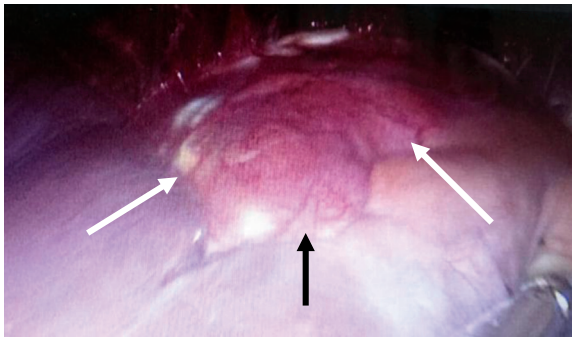


Рис. 4. Интраоперационный вид кисты на поверхности печени

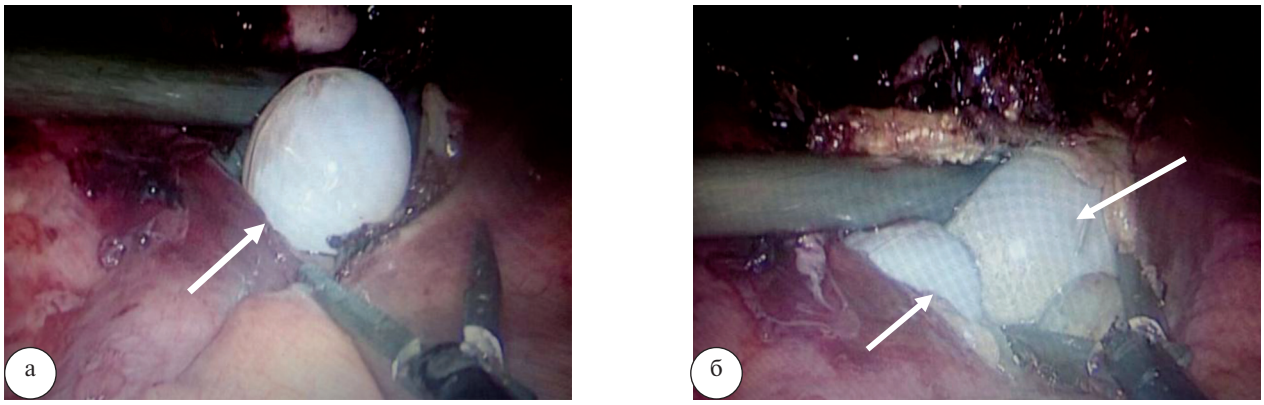


Рис. 5. Эхинококковые сколексы после вскрытия капсулы кисты

Послеоперационный период протекал без осложнений. Проводилась антипаразитарная терапия после получения результата гистологического исследования с 4-х суток после операции (альбендазол per os 400 мг в сутки). Дренаж из полости удален на 7-е сутки. Послеоперационные раны зажили первичным натяжением. Через 10 дней после оперативного вмешательства выполнена МСКТ. Данных о наличии образований в брюшной полости не получено. На 12-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Литература

1. Альперович, Б.И. Хирургия печени / Б.И. Альперович. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 352 с.
2. Борисов, А.Е. Руководство по хирургии печени и желчевыводящих путей / А.Е. Борисов. – СПб.: Предприятие ЭФА, 2002. – 448 с.
3. Гаврилин, А.В. Пункционный метод лечения эхинококковых кист печени под контролем ультразвукового исследования / А.В. Гаврилин, Г.И. Кунцевич, В.А. Вишневский // Хирургия. – 2002. – № 8. – С. 39–46.

I.A. Soloviev, A.B. Lychev, D.A. Dymnikov, M.M. Lototskiy

The possibility of endovideosurgical treatment of a giant hydatid cysts of the liver

Abstract. *The case of successful minimally invasive surgical treatment of a patient with a giant hydatid cyst of the liver is presented. Outpatient ultrasound examination revealed the formation of the right lobe of the liver with a size of about 10 cm. During hospitalization in the naval surgery clinic of S. M. Kirov Military Medical Academy, the comprehensive clinical and radiological examination was performed. Diagnosis: hydatid cyst of the liver. Data for the prevalence of the process was not received. Diagnostic laparoscopy to assess the degree of liver damage and determine the possibility of minimal invasive removal of the cyst was performed. Mobilization of the liver by incising the falciform ligament was produced. The possibility of performing laparoscopic pericystectomy was established. Dissection of cysts, removing of scoleces without opening their capsules and atypical resection of 4, 7 and 8 liver segments with treatment of resection zone by argon-plasma coagulation was produced. Drainage in the resection area was set. Debit of excretion by drainage per day was about 100 ml of serous-lymph excretions. Control fistulography was performed. Relations of cavity with ductal system of the liver were not revealed. The postoperative period was uneventful. After 10 days after surgical intervention multislice computed tomography was performed. Information about presence of structures in the abdominal cavity is not obtained. The patient was discharged after 12 days in a satisfactory condition.*

Key words**:** *echinococcus, cyst, laparoscopy, pericystectomy, removal of scolexes, liver resection, liver parenchyma, abdominal cavity, minimal invasive treatment.*

Контактный телефон: 89112604231, e-mail: dym82@mail.ru

УДК 616.36–004:616–006–052:616–009.7

М.В. Роздобара, А.Д. Халиков, И.А. Соловьев,
А.В. Щеголев, Е.Т. Ростомашвили

Полностью имплантируемая спинальная порт-система для пролонгированного обезболивания при хроническом болевом синдроме у онкологического больного

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Городской онкологический клинический диспансер, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлен первый опыт клиники военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в лечении хронического болевого синдрома у онкологического больного с использованием спинального порта. Известно, что в самом начале развития опухолевого процесса боль беспокоит около 50% больных, при прогрессировании – 75%, а в терминальной стадии рака до 90%. Онкологические больные считают боль основным симптомом заболевания. Лечение хронической боли как онкологической, так и неонкологической природы является до конца не решенной проблемой. Для решения проблемы качественного устранения боли на период оставшейся жизни пациента с онкологическим заболеванием IV стадии был использован современный спинальный порт «B|Braun Celsitest 304-20». Камера порта выведена подкожно по передней подмышечной линии в проекции пятого межреберья и контурировала с целью ее свободного и быстрого нахождения пациентом. До конца своей жизни пациент сам себе вводил наркотический анальгетик. После небольшой инструкции это мог сделать любой взрослый член семьи. Эффективность обезболивания в течение оставшейся жизни составила 100% (по нумерологической оценочной шкале). На сегодняшний день полностью имплантируемые системы интратекального введения лекарственных средств являются хорошей альтернативой системному применению опиоидных препаратов в формате паллиативной помощи онкологическим больным с тяжелым хроническим болевым синдромом.*

Ключевые слова*: спинальный порт, онкологический больной, онкологическая боль, инвалидизация, экономический ущерб, спинальный порт, морфиновая проба, злокачественные новообразования, субарахноидальное пространство, шкала Карнофского.*

Введение. В настоящее время хроническая боль, хронический болевой синдром являются одними из наиболее распространенных причин обращаемости за медицинской помощью [18]. Длительно сохраняющийся болевой синдром приводит к физической неполноценности и зачастую оказывается непосильным эмоциональным, экономическим и психологическим бременем для пациентов и их семей. Хроническая боль является чрезвычайно распространенным симптомом. Установлено, что 10,1% населения Земли страдают от хронической боли [17]. Примерно 2/3 этих людей испытывали болевой синдром в течение 5 и более лет [15]. Эти данные согласуются с опытом Швеции и Дании [4]. Кроме того, боль является наиболее распространенным симптомом пациентов, получающих паллиативную помощь, и присутствует у 67% больных с метастатическим раком [12]. В самом начале развития опухолевого процесса боль беспокоит около 50% больных, при прогрессировании – 75%, а в терминальной стадии до 90%. Онкологические больные считают боль основным симптомом заболевания. Лечение хронической боли как онкологической, так и неонкологической природы является до конца не решенной проблемой.

Боль наносит значительный экономический ущерб обществу путем снижения производительности труда, инвалидизации. Возникает большая потребность в медико-социальной помощи. Стоимость лечения пациентов с хронической болью в Соединенных Штатах Америки, по некоторым оценкам, достигает 20 млрд дол. в год. В недавних отечественных исследованиях [1, 2], был отмечен рост числа онкологических больных и тех, кто нуждался в комбинированной терапии. Крупнейшее мультицентровое исследование, проведенное в 2000 г., показало, что 36 млн человек пропустили работу из-за боли, и 15 млн отмечали, что их боль мешала принимать участие в повседневной деятельности. Эти данные служат обоснованием необходимости эффективных долгосрочных методов лечения хронической боли [6].

В применении к онкологической практике, где боль чаще носит постоянный характер, актуальным является интратекальное введение препаратов. Интратекальное обезболивание применяют в течение многих лет. Благодаря развитию технологий показания к применению этой методики все более расширяются. Начало эпохи спинальной анестезии датируется концом XIX в. В 1898 г. August Bier провел первую документально зафиксированную спинальную аналгезию путем введения кокаина в интратекальное пространство своему помощнику и 6 пациентам, при операциях на нижней части тела [6, 17]. Положительные результаты этого эксперимента были опубликованы и вызвали обширный интерес среди ученых. Одним из первых использовать опиоиды для интратекального обезболивания предложил Rudolph Matas, который в 1900 г. обнаружил, что смешивание морфина с кокаином позволяет уменьшить негативные симптомы, связанные с интратекальным введением кокаина [5]. Его доклад был внимательно изучен японским врачом Otojiro Kitagawa, который в 1901 г. опубликовал данные об эффективном использовании интратекального введения морфина при лечении остеохондроза позвоночника [14].

Научное исследование спинномозговой анестезии продолжилось после открытия опиатных рецепторов в спинном мозге. Начиная с 1973 г. появилось научное обоснование интраспинального введения опиоидов [3, 7, 20]. Fields и Basbaum описали нисходящую систему ингибирования болевой афферентации в желатинозной субстанции [8]. Это открытие положило основу для выводов J. Wang, который в 1979 г. сообщил об успешном использовании интратекального введения морфина для купирования боли при раке прямой кишки [7].

Первое клиническое применение имплантируемого устройства интратекальной доставки опиоидов было продемонстрировано в 1981 г. для использования в лечении хронической боли при злокачественных новообразованиях [12]. Череда исследований доказала возможность использования данного механизма в качестве альтернативной методики системному введению опиатных анальгетиков при лечении тяжелого хронического болевого синдрома у онкологических больных [9, 10, 13, 19]. В России в настоящее время наибольшее распространение получила система подкожно имплантируемого порта CELSITE модели ST 304-19; ST 304-20. Клиническими критериями отбора пациентов для имплантации порт-системы является наличие тяжелого болевого синдрома, вызванного опухолевой или неопухолевой патологией, требующего терапии сильными опиоидными анальгетиками. А также неэффективность предшествующей обезболивающей терапии III ступени обезболивания (по данным Всемирной организации здравоохранения) опиоидными анальгетиками в суточной дозе, эквивалентной 30 мг морфина внутримышечно; общее физическое состояние от 40 до 100% по шкале Карнофского; локализация болевого синдрома ниже Th1 позвонка; положительная морфиновая проба; предполагаемый срок жизни не менее 3 месяцев; возраст больного более 18 лет.

Противопоказаниями к имплантации являются отрицательный морфиновый тест на 300 мкг морфина (менее 30% редукции боли по визуально-аналоговой шкале); спинальный объемный процесс или сращения, которые препятствуют свободному пассажу ликвора; значительное преобладание невропатического и психогенного компонентов боли над ноцицептивным; тяжелые побочные явления при морфиновой пробе с минимальной дозой морфина; гипертермия; первичные заболевания головного мозга, травмы головы, повышенное внутричерепное давление; алкоголизм; тяжелые формы сахарного диабета.

В России для интратекального введения разрешены следующие препараты: морфина гидрохлорид; бупивакаин; ропивакаин; баклофен; метотрексат.

Побочные явления и осложнения имплантации можно разделить на непосредственно хирургические осложнения: серома, обрыв катетера, локальное инфецирование мягких тканей в области фиксации камеры порта; бактериальная контаминация люмбальной конечной цистерны; инфекционный менингит; асептический менингит. И системные побочные эффекты интратекального введения морфина: синдром отмены ранее назначенных опиатов; кожный зуд; головные боли; головокружения; задержка мочи; снижение либидо. При должном уходе, соблюдении мер асептики и антисептики, срок эксплуатации имплантируемой спинальной порт-системы составляет около трех лет.

Имплантированная система интратекальной доставки лекарственных средств не исключает проведение основного хирургического и консервативного лечения пациента, а также не является препятствием для проведения магнитно-резонансной томографии, так как материалы, использующиеся в производстве этих систем инертны к сильному магнитному полю.

Цель исследования. Показать эффективность и длительность обезболивания при использовании спинального порта. Улучшение качества оставшейся жизни пациента.

Материалы и методы. Анализируется клинический пример впервые выполненной имплантации интратекальной системы доставки лекарственных средств в клинике военно-морской хирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

Результаты и их обсуждение. Больной Т., 64 г., поступил в клинику с диагнозом рак прямой кишки T4N2M0. Выполнено оперативное вмешательство: брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Через год отмечается рецидив опухоли. Проведен курс стереотаксической радиохирургии на роботизированной установке локально на область рецидива. Больной отмечал появление сильных болей в пояснично-крестцовом отделе с иррадиацией в ягодичные мышцы, по поводу чего получал сначала нестероидные противовоспалительные средства, затем трамадол 300 мг/сут. На момент обращения в клинику получал мст-континуум 90 мкг в сутки в течение пяти месяцев. При активизации в пределах постели, изменении положения тела с живота на бок возникал болевой синдром, не купировавшийся опиоидными анальгетиками.

При поступлении в клинику отмечалось вынужденное положение пациента на левом боку, никакого иного положения пациент принять не мог. На фоне вынужденного положения наблюдалась гипотрофия мышц нижних конечностей. По нумерологической оценочной шкале (НОШ) болевой синдром без обезболивания – 80%, при активизации – 100%, на фоне III ступени анальгетической терапии 40%. При текущей суточной дозе морфина пациент отмечал постоянную сонливость, головокружение, тошноту. Руководством клиники принято решение об имплантации спинального порта в связи с отсутствием противопоказаний с целью обеспечения длительной и эффективной аналгезии.

Методика имплантации. Пациенту выполнена люмбальная пункция в проекции L1-сегмента иглой Туохи парамедианным доступом. Интратекально в краниальном направлении заведен спинальный катетер на 6 см. Проведена морфиновая проба (в субарахноидальное пространство введено 100 мкг морфина). Через несколько минут пациент отметил уменьшение болевого синдрома по НОШ



Рис. 1. Укладка пациента на операционном столе в положении на левом боку

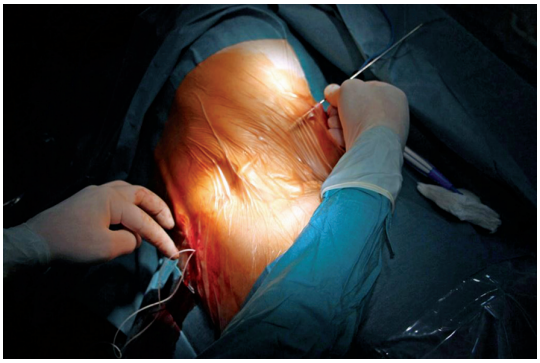


Рис. 5. Подкожное туннелирование спинального катетера на правую переднебоковую поверхность грудной клетки

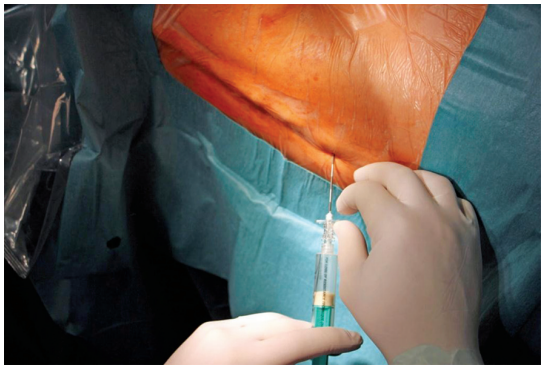


Рис. 2. Люмбальная пункция парамедианным доступом иглой Туохи в проекции L1

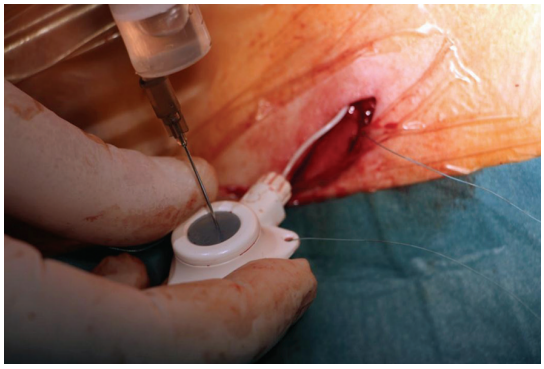


Рис. 6. Фиксация спинального катетера к камере порта, контроль проходимости системы (аспирационная проба)

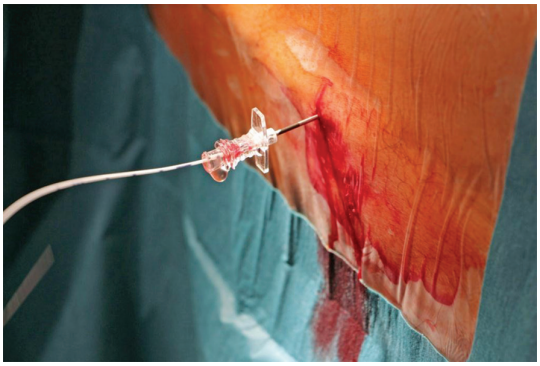


Рис. 3. Введение через иглу спинального катетера, интратекально в краниальном направлении на 6 см

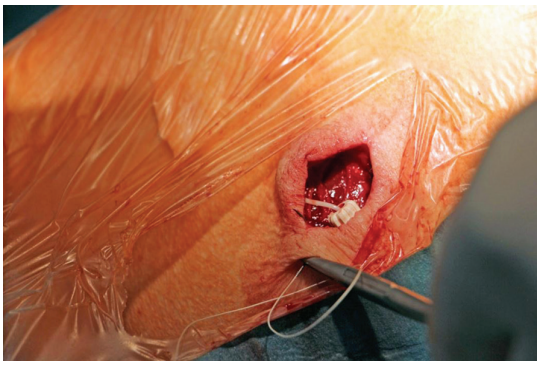


Рис. 7. Камера порт-системы имплантированная в заранее сформированный подкожный карман

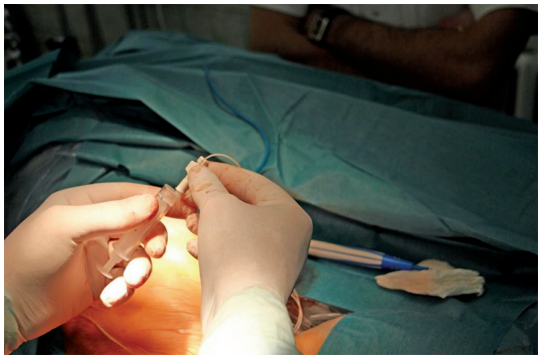


Рис. 4. Контроль положения дистального кончика катетера (аспирационная проба), выполнение морфиновой пробы

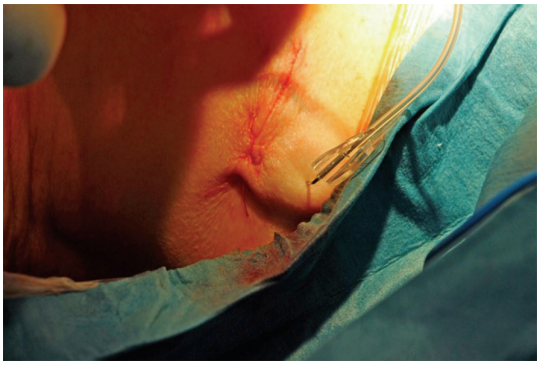


Рис. 8. Общий вид имплантированной спинальной порт-системы с установленным в нее катетером на игле Губера после ушивания дефекта кожи

с 80 до 10%. На этом фоне пациент смог безболезненно повернуться на спину. Морфиновая проба рассмотрена как положительная, имплантирована порт-система «B|Braun Celsitest 304-20». Камера порта выведена подкожно по передней подмышечной линии в проекции пятого межреберья. Последовательность ключевых этапов манипуляции представлена на рисунках 1–8.

Камера порта контурирует с целью ее свободного и быстрого нахождения пациентом. Пациент после простого инструктажа сам вводил себе растворы лекарственных средств.

В течение первых двух суток выполнялся подбор дозы морфина. Удовлетворительный контроль боли был достигнут на суточной дозе 6 мг морфина, с двукратным введением, каждые 12 ч. Пациент продолжал жаловаться на боли в правом тазобедренном суставе. После выполнения ему в коленно-локтевом положении крестцово-эпидуральной блокады раствором наропина 0,5% –10,0 боли прекратились. Через некоторое время пациент отметил значительное улучшение качества жизни, приступил к нормальной повседневной деятельности. Эффективность обезболивания в течение 6,5 месяцев оставшейся жизни составила 100% (по НОШ).

Заключение. На сегодняшний день полностью имплантируемые системы интратекального введения лекарственных средств являются хорошей альтернативой системному применению опиоидных препаратов в формате паллиативной помощи онкологическим больным с тяжелым хроническим болевым синдромом.

Литература

1. Клиническая онкология / под ред. Б.Н. Котива, Л.Н. Бисенкова. – СПб.: ВМА, 2008. – 252 с.
2. Соловьев, И.А. Дифференцированный подход к комбинированному лечению рака прямой кишки: автореф. дис. … д-ра мед. наук / И.А. Соловьев. – СПб.: ВМА, 2010. – 62 с.
3. Coffey, R.J. Mortality associated with implantation and management of intrathecal opioid drug infusion systems to treat non-cancer pain / R.J. Coffey [et al.] // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 111. – P. 881–891.
4. Cousins, M.J. Intrathecal and epidural administration of opioids / M.J. Cousins, L.E. Mather // Anesthesiology. – 1984. – Vol. 61. – P. 276–310.
5. Deer, T. Intrathecal drug delivery for treatment of chronic low back pain: report from the National Outcomes Registry for Low Back Pain / T. Deer [et al.] // Pain Med. – 2004. – Vol. 5. – P. 6–13.
6. Deer, T. Intrathecal therapy for cancer and nonmalignant pain: patient selection and patient management / T. Deer [et al.] // Neuromodulation. – 2002. – Vol. 2. – P. 55–66.
7. Deer, T.R. A critical time for practice change in the pain treatment continuum: we need to reconsider the role of pumps in the patient care algorithm / Deer T.R. // Pain Med. – 2010. – Vol. 11. – P. 987–990.
8. Deer, T.R. Consensus guidelines for the selection and implantation of patients with noncancer pain for intrathecal drug delivery / T.R. Deer [et al.] // Pain Physician. – 2010. – Vol. 13. – P. 175–213.
9. Hassenbusch, S. Polyanalgesic Consensus Conference 2003: an update on the management of pain by intraspinal drug delivery–report of an expert panel / S. Hassenbusch [et al.] // J. Pain Symptom Manage. – 2004. – Vol. 27. –P. 540–563.
10. Heart rate variability standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use / Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
11. International Association for the Study of Pain. Declaration of Montreal / Accessed Dec. – 2013. – Vol. 9. – P. 31–33.
12. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Comprehensive Accreditation Manual for Ambulatory Care. – 1999–2000. – P. 21–29.
13. Koryachkin, V.A. Epidural and spinal anesthesia: A grant for doctors / V.A. Koryachkin, V.I. Strashnov // [Epidural'naya i spinnomozgovaya anesteziya: Posobie dlya vrachey]. – St. Petersburg: SPb medical publishing house; (in Russian). – 2000. – P. 12–30.
14. Krames, E. Intrathecal infusional therapies for intractable pain: patient management guidelines / E. Krames // J. Pain. Symptom. Manage. – 1993. – Vol. 8. – P. 451–453.
15. Krames, E.S. Clinical realities and economic considerations: patient selection in intrathecal therapy / E.S. Krames, K. Olson // J. Pain. Symptom. Manage. – 1997. – Vol. –14. – P. 3–13.
16. Medtronic 2011 product performance report. Minneapolis, MN: Medtronic Inc. – 2011. – P. 4–10.
17. Medtronic marketing data. Minneapolis, MN: Medtronic Inc., 2013. – 126 p.
18. Onofrio, B.M. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin / B.M. Onofrio, T.L. Yaksh, P.G. Arnold // Mayo Clin. Proc. – 1981. – Vol. 56. – P. 516–520.
19. Prager, J.P. Minimizing the risks of intrathecal therapy / J.P. Prager // Lecture, Scientific Meeting of The North American Neuromodulation Society. – 2009. – P. 9–11.
20. Rathmell, J.P. Death after initiation of intrathecal drug therapy for chronic pain / J.P. Rathmell, M.J. Miller // Anesthesiology. – 2009. – Vol. 111. – P. 706–708.

M.V. Rozdobara, A.D. Khalikov, I.A. Soloviev, A.V. Shchegolev, E.T. Rostomashvili

Fully implantable spinal port system for prolonged analgesia in chronic pain syndrome in cancer patients

Abstract. *The first experience of the clinic Surgery Naval Military Medical Academy in the treatment of chronic pain in cancer patients with spinal port. In the early days of tumor pain concerned about 50% of patients with advance of – 75% and with terminal cancer and 90%. Oncology patients find the pain as main symptom of the disease. Treatment of chronic pain as the oncological and non-oncological nature is not completely solve the problem. To solve the problem of quality in the management of pain during the remaining life of the patient with cancer stage IV spinal modern port B|«Braun Celsitest 304-20» was used. Camera port is subcutaneously, on the front-axillary line in the fifth intercostal space projection and was contoured to find it quickly by the patient. Until the end of his life the patient has introduced narcotic analgesic himself. After a short instruction could have done any adult member of the family. The effectiveness of anesthesia was 100% for the rest of his life (in numerological rating scale). Today completely implantable systems of intrathecal drug delivery are good alternative to systematic use of opioids for palliative care format to cancer patients with severe chronic pain syndrome.*

Key words*: spinal port, cancer patient, cancer pain, disability, economic damage, spinal port morphine test, malignant tumors, subarachnoid space, Karnofsky scale.*

Контактный телефон: +7-911-706-46-06; e-mail: rostomashviliet@yandex.ru

УДК 618.1:612.821:618.19–006

Е.И. Кахиани[1], В.Н. Цыган[2], Л.И. Чаава[1], Д.И. Святов[2], Н.С. Сафина[1], С.Н. Жулев[1]

Исследование психофизиологического статуса женщин, перенесших гистерэктомию

[1]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются изменения психологического состояния женщин в раннем реабилитационном периоде после выполнения гистерэктомии по поводу миомы матки. Исследовали психофизиологический статус 104 гинекологических больных через 10–14 суток после выполнения гистерэктомии. Психологическое состояние обследуемых пациенток характеризовалось ростом значений ипохондрических, тревожно-депрессивных, истеричных, негативистичных и тревожно-мнительных проявлений и аутизацией. Для них были свойственны следующие особенности: высокий уровень осознания проблем через неудовлетворенность и пессимизм в оценке своих перспектив, инертность, выраженная глубина переживаний, скептицизм, неуверенность в себе, аффилиативная потребность в понимании, любви, доброжелательном отношении. Этот профиль отображает депрессивную реакцию в рамках адаптационного синдрома и связан с заболеванием, нарушившим обычный ход жизни и перспективные планы. Выделено преобладание трех типов личности: астено-невротического, эпилептоидно-возбудимого и гипертимного. Доля других личностных типов (сенситивного, лабильного, истероидного и неустойчивого) оказалась незначительной и составила от 4 до 7%. Эмоционально-волевая сфера пациенток характеризовалась выраженным ростом реактивной тревоги и личностной тревожности, свидетельствующим о снижении эмоциональной устойчивости, развитии невротического состояния и дезадаптационных нарушений. Рост уровней тревожности для пациенток, перенесших гистерэктомию, имеет выраженный ситуационный характер: ситуация переживается ими как психотравмирующая, состояние характеризуется отчетливым ощущением психологического дискомфорта, внутренней напряженности, беспокойства, нервозности, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией, тревожной оценкой перспективы. Под воздействием негативных факторов оперативного вмешательства и утраты репродуктивной функции происходит изменение функционального состояния нервной системы, проявляющееся нарастанием тревоги, снижением активности и ростом числа пациенток с признаками социально-психологической дезадаптации. Женщины, перенесшие гистерэктомию, нуждаются в проведении комплекса медикаментозной и психологической реабилитации с целью коррекции психологической дезадаптации.*

Ключевые слова: *гистерэктомия, миома матки, хирургическая менопауза, постгистерэктомический синдром, гипоэстрогенемия, психологический статус, личностный профиль, реактивная и личностная тревожность.*

Введение. В структуре гинекологических оперативных вмешательств гистерэктомия (ГЭ) занимает ведущее место. Распространенность ГЭ в общем числе операций колеблется от 25 до 38% [1, 2, 6]. Самым частым заболеванием, лечение которого в 81–92% случаях завершается ГЭ, является миома матки [2]. Причиной такого широкого применения ГЭ при миоме матки является низкая эффективность медикаментозной терапии, поэтому у женщин репродуктивного возраста нехирургическое лечение применяется как этап предоперационной подготовки.

Реабилитационный период после перенесенной ГЭ сопровождается появлением признаков нарушений психологического состояния и обмена веществ, расстройств функционирования системы кровообращения, эндокринной и центральной нервной системы [1, 3, 6]. Основной причиной данных нарушений является гипоэстрогенемия, развивающаяся в реабилитационном периоде после ГЭ [3, 5, 6]. Другой важной и почти всегда присутствующей причиной являются психологические переживания по поводу утраты репродуктивной функции [4, 6–8]. Эти причины в различной степени играют роль в появлении симптомов так называемого постгистерэктомического синдрома (или хирургической менопаузы), развивающегося у женщин, менструальная функция которых была прекращена в результате удаления яичников, яичников и матки или только матки [2, 4].

Существенное и принципиальное отличие постгистерэктомического синдрома от климактерического состоит в быстром, практически одномоментом, снижении продукции стероидных гормонов. Климактерический синдром развивается в течение нескольких лет, при этом приходят в действие компенсаторные механизмы, сглаживающие нарушения, связанные с гипофункцией яичников. При постгистерэктомическом синдроме компенсаторные реакции развиться не успевают, развитие негативных последствий снижения гормональной функции яичников происходит более быстро, что проявляется значительным снижением качества жизни женщины [6].

Мало кто из практических врачей занимается психологической реабилитацией женщин после ГЭ.

Все это диктует необходимость изучения последствий ГЭ с целью профилактики и коррекции осложнений, сохранения здоровья и улучшения качества жизни.

Цель исследования. Оценить влияние ГЭ на изменения психофизиологического состояния пациенток, прооперированных в связи с миомой матки.

Материалы и методы. В исследование включены 104 женщины, перенесшие ГЭ по поводу миомы матки и находящиеся в раннем реабилитационном периоде (спустя 10–14 суток после ГЭ), и 50 практически здоровых женщин (контрольная группа).

Для изучения структуры личности испытуемых использовали сокращенный многофакторный опросник для исследования личности (СМИЛ), опросник Спилбергера – Ханина и методику цветовых выборов Люшера.

Опросник СМИЛ по отобранным (на основе опросника MMPI) утверждениям-вопросам (всего 71) позволяет оценить личностный профиль испытуемого по 11 шкалам.

С помощью опросника реактивной тревоги (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) С.Д. Спилбергера, адаптированного Ю.Л. Ханиным, определяли тревожность как свойство личности. Показатель РТ характеризует тревогу как состояние пациента на момент обследования. Показатель ЛТ характеризует тревожность как устойчивую характеристику человека. В основу измерения психологических характеристик положена самооценка испытуемым своего самочувствия на данный момент [9, 10].

При анализе результатов исходили из следующих оценочных критериев:

– менее 30 баллов – низкий уровень тревоги и тревожности;

– от 30 до 45 баллов – умеренная тревога и тревожность;

– более 45 баллов – высокая тревога и тревожность.

Для выявления эмоционально-характерологического базиса личности и тонких нюансов ее актуального состояния применяли методику М. Люшера с определением значений факторов нестабильности выбора (ФНВ), отклонения от аутогенной нормы (ФОАН), активности (ФА), тревожности (ФТ), работоспособности (ФР). Диагностическая значимость методики состоит в том, что предпочтение выбора цветов связано с личностными характеристиками испытуемого и особенностями его переживаний.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в контрольной группе значения показателей психологического состояния, по данным методики СМИЛ, не превышали 56 баллов. Женщин, перенесших ГЭ, характеризовал рост показателей на 1–4-й, 7-й и 8-й шкалах со снижением на 6-й и 9-й шкалах. Их психологическое состояние определялось ростом значений ипохондрических (шкала 1 – 64,81±11,40 балла), тревожно-депрессивных (шкала 2 – 67,15±10,18 баллов), истеричных (шкала 3 – 65,07±12,16 балла), негативистичных (шкала 4 – 68,96±13,28 балла) и тревожно-мнительных (шкала 7 – 65,92±10,40 балла) проявлений и аутизацией (шкала 8 – 68,71±12,90 балла). Пиковые профили наблюдались на 2-й, 4-й и 8-й шкалах.

Для пациенток с пиковыми величинами показателей по шкале 2 свойственны следующие особенности: высокий уровень осознания проблем через неудовлетворенность и пессимизм в оценке своих перспектив, инертность, выраженная глубина переживаний, скептицизм, неуверенность в себе, аффилиативная потребность в понимании, любви, доброжелательном отношении. Эти особенности в значительной степени определяют зону психотравмирующего воздействия. Такой профиль по шкале 2 у женщин, перенесших ГЭ, отображает депрессивную реакцию в рамках адаптационного синдрома и связан с заболеванием, нарушившим обычный ход жизни и перспективные планы.

Шкала 4 выявляет у пациенток гипертимный вариант акцентуации, проявляющийся импульсивностью, затрудненным самоконтролем.

Сочетание высоких значений на шкалах 2 и 4 определяет более высокий уровень контроля сознания над поведением, что снижает агрессивность, неконформность и импульсивность пациенток.

Пиковое значение шкалы 8 свидетельствует об обособленной, созерцательной позиции пациенток, преобладании склонности к анализу ущерба, нанесенного здоровью над активностью в преодолении этой ситуации. Отмечается субъективизм в оценке явлений окружающего мира, отвлеченность от конкретики и повседневности, выраженная потребность в актуализации своей индивидуалистичности, ориентация на субъективизм и интуицию. Индивидуалистичность лишь усугубляется при противодействии окружения и настолько выражена, что прогнозирование их высказываний и поступков весьма затруднено. Для психопатических личностей этого типа характерна неуправляемая эксплозивность (взрывной характер реакций).

Выявленное низкое значение уровня шкалы 9 характеризует снижение активности, оптимизма, жизнелюбия. Ассоциация этого снижения с пиком шкалы 2 свидетельствует о депрессивности настроения, а сочетание с высоким уровнем шкалы 4 отражает выраженный суицидальный риск.

Высокие показатели на шкале 8 свидетельствуют о шизофреноподобных расстройствах пациенток: явлениях дереализации-деперсонализации, склонностях к резонерству, маскирующему интеллектуальную несостоятельность, к снижению уровня социальной адаптации, растерянности, отрыву от реальности, нарушениям восприятия.

Сочетание пиковых значений 7 и 8 шкал определяет внутреннюю напряженность пациенток, их нервозность, склонность к бесплодному обдумыванию проблем, чувство душевного дискомфорта, комплекс неполноценности, причиной которых является астенизация вследствие эмоционального перенапряжения из-за перенесенной операции.

Сочетание повышенных величин уровней 1-й и 3-й шкал с пиковым значением 2-й шкалы (так наз. «невротической триады») свидетельствует об усилении невротического самоконтроля и соматизации тревоги.

Результаты распределения различных типов личностной направленности у гинекологических больных, представленные в таблице 1, позволяют выделить преобладание трех типов личности: астено-невротического, эпилептоидно-возбудимого и гипертимного.

Таблица 1

Распределение пациенток, перенесших ГЭ, по типам личности

Тип личности	Число больных	% общей численности группы
Астено-невротический	56	53,85
Эпилептоидно-возбудимый	12	11,54
Гипертимный	13	12,50
Сенситивный	7	6,73
Лабильный	4	3,84
Истероидный	7	6,73
Неустойчивый	5	4,81

При сравнительном анализе средних значений РТ и ЛТ пациенток, перенесших ГЭ и контрольной группы обнаружено достоверное увеличение показателей в группе гинекологических больных (табл. 2).

Таблица 2

Реактивная тревога и личностная тревожность в группах пациенток, перенесших ГЭ и практически здоровых женщин (X±σ)

Показатель	Перенесшие ГЭ	Практически здоровые
Реактивная тревога, ед.	49,19±4,87	36,88±5,20*
Личностная тревожность, ед.	47,82±8,84	37,68±4,12*

Примечание: * – p<0,05.

Эмоционально-волевая сфера пациенток, перенесших ГЭ, характеризуется выраженным ростом реактивной тревоги и личностной тревожности, свидетельствующим о снижении эмоциональной устойчивости, развитии невротического состояния и дезадаптационных нарушений. Рост уровней тревоги и тревожности имеет выраженный ситуационный характер: ситуация переживается как психотравмирующая, состояние характеризуется ощущением психологического дискомфорта, внутренней напряженности, озабоченности, беспокойства, нервозности, неудовлетворенностью актуальной жизненной ситуацией, тревожной оценкой перспективы.

При анализе величин показателей методики Люшера не выявлено достоверных отличий средних значений ФНВ (табл. 3, критерий Стьюдента для независимых совокупностей, T=0,69; p=0,49) и ФОАН (табл. 3, T=0,86; p=0,39) между пациентками, перенесшими ГЭ, и контрольной группой.

Достоверный рост средних значений показателя ФТ выявлен у пациенток, перенесших ГЭ, по сравнению с контрольной группой (табл. 3, критерий Стьюдента для независимых совокупностей, T=2,32; p=0,007).

Таблица 3

Основные показатели психоэмоционального состояния обследованных женщин (методика Люшера), % (X±σ)

Фактор	Перенесшие ГЭ	Практически здоровые
Нестабильности выбора	21,74±13,49	19,27±11,61
Отклонения от аутогенной нормы	40,64±14,85	39,34±14,22
Активности	45,17±15,29	56,77±15,92*
Тревожности	26,35±11,39	17,41±10,51*
Работоспособности	51,34±17,97	64,33±16,29*

Примечание: * – p<0,05.

У пациенток, перенесших ГЭ, обнаружено достоверное (p=0,003) снижение средних значений показателей ФА и ФР по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, для пациенток, перенесших ГЭ, характерно снижение значений активности и работоспособности, а также рост тревожности.

Заключение. Под воздействием негативных факторов оперативного вмешательства и утраты репродуктивной функции происходит изменение функционального состояния нервной системы, проявляющееся нарастанием тревоги и тревожности, снижением активности и ростом числа пациенток с признаками социально-психологической дезадаптации. Женщины, перенесшие ГЭ, нуждаются в проведении комплекса медикаментозной и психологической реабилитации с целью коррекции психологической дезадаптации.

Литература

1. Адамян, Л.В. Психоэмоциональное состояние женщин после гистерэктомии / Л.В. Адамян [и др.] // Акуш. и гинекол. – 1999. – № 1. – С. 35–38.
2. Акимова, А.В. Особенности соматической патологии и психоэмоционального статуса пациенток с хирургической менопаузой: автореф. дис. … канд. мед. наук / А.В. Акимова. – Екатеринбург, 2006. – 25 с.
3. Аскольская, С.И. Гормональные изменения после гистерэктомии / С.И. Аскольская, Л.В. Адамян // Климактерий. – 2001. – № 3. – С. 63.
4. Доброхотова, Ю.Э. Психоэмоциональный и гормональный статус женщин после гистерэктомии без придатков / Ю.Э. Доброхотова // Росс. мед. журн. – 2000. – № 4. – С. 25–28.
5. Долецкая, Д.В. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки / Д.В. Долецкая // Акуш. и гинекол. – 2006. – № 5. – С. 35–37.
6. Кахиани, Е.И. Нарушения кровообращения в периоде реабилитации после абдоминальных гинекологических операций: дис. … д-ра мед. наук / Е.И. Кахиани. – СПб., 2010. – 247 с.

7. Коломыцкая, И.Н. Неврологические симптомы и психоэмоциональный статус у больных с миомой матки: автореф. дис. … канд. мед. наук / И.Н. Коломыцкая. – М., 2004. – 25 с.

8. Терешкина, Е.Б. Особенности личности женщин репродуктивного возраста после хирургического лечения миомы матки / Е.Б. Терешкина [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 7. – С. 51–53.

9. Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. – Л.: ЛНИИФК, 1976. – 18 с.

10. Spielberger, C.D. Anxiety, drive theory, and computer-assisted learning / C.D. Spilberger, H.F.Jr. O'Neil, D.N. Hansen // Prog. Exp. Pers. Res. – 1972. – Vol.6. – P. 109–148.

E.I. Kakhiani, V.N. Tsygan, L.I. Chaava, D.I. Svyatov, N.S. Safina, S.N. Zchulev

Research of psychophysiological status of women after hysterectomy

Abstract. *The changes of psychological women's state in the earliest rehabilitation period are considered after the fulfilment of hysterectomy in connection with myoma of uteri. The psycho-physiological status (one hundred and four) 104 of gynecological sickly women was examined from ten till fourteen days after the fulfilment of hysterectomy. The psychological state of examined patients was determined by the creation of meanings hypochondriatic, trouble-depressed, hysterics, negative and troubled nervous displays and autization. The high level of realization their problems are peculiared (the following peculiarities) through the dissatisfaction and pessimism in the valuation their perspectives, inertness, strongly expressed emotions, skepticism, uncertainty diffidence, affiliative need in understanding, love and friendly attitude. This type shows the depressive reaction in the limits of adaptational syndrome and is connected with the illness, which disturbed the usual way of life and perspective plans. There are three types of personalities: asthenic-neurosis, epilepticoidny-excited and hyperthymic. The part of other personal types (sensitive, labile, hysteroid and unstable) turned up very few and put together from four till seven present. Emotional-will sphere of patients was characterized by deeply development of reactional trouble and personal trouble, showing the lower emotional stability, development of neuropathic state and desadaptational disorders. The growth levels of troubles for the patients who felt hysterectomy was deeply shown of situational character: the situation is endured by them as psychotraumatic, their state is characterized the distinctness feeling of physiological discomfort, inside trouble, tensity, nervous, unsatisfied of actual life situation, troubled mark of perspective. Under the influence of negative facts of operative interference and losing reproductive function begins the changing of functional state of nervous system, appearing the growth of trouble, low activity and growth number of patients with the symptoms of social physiological disadaptation. The women who endured hysterectomy need in the course medical and physiological rehabilitation in order to correct the physiological desadaptation.*

Key words**:** *hysterectomy, hysteromyoma, surgical menopause, posthysterectomic syndrome, hypoestrogenemia, physiological status, personality profile, reactive and personal anxiety (troubled).*

Контактный телефон: 8-911-767-75-21; e-mail: swiatow2012@yandex.ru

УДК 618.19–006.6–089.844

А.В. Кчеусо[1], В.О. Шаров[1], С.В. Мулендеев[1], В.А. Скворцов[2], Т.Е. Кошелев[1], О.В. Власьева[1], С.Г. Шаповалов[3], И.А. Соловьев[1]

Возможности использования торакодорсального лоскута при реконструкции молочной железы

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург
[3]Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова Министерства по чрезвычайным ситуациям России, Санкт-Петербург

Резюме. *Описан случай успешного лечения пациентки, страдающей раком молочной железы. Выполнена операция, в ходе которой успешно закрыт послеоперационный дефект молочной железы с помощью перемещения широчайшей мышцы спины. Первым этапом выполнено удаление верхнего внутреннего квадранта правой молочной железы, в проекции которого была расположена злокачественная опухоль. Резекция выполнена в пределах здоровых тканей. Из отдельного разреза в правой подмышечной области выполнено удаление лимфатических узлов 1–3 группы. Вторым этапом мобилизована широчайшая мышца спины с кожным островком, через сформированный подкожный туннель лоскут перемещен в реципиентную зону в соответствии с оптимальной дугой ротации. Операция закончена дренированием правой подмышечной области, реципиентной зоны. Косметический эффект достигнут полностью. Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренажи удалены на 4 сутки. Проведена адъювантная лучевая терапия на область правой молочной железы с последующей гормонотерапией тамоксифеном 20 мг в сутки. В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо, двигательная активность в правой верхней конечности сохранена в полном объеме.*

Ключевые слова: *рак молочной железы, онкопластические операции, квадрантэктомия, лимфодиссекция, дренирование, послеоперационный дефект, кожно-мышечный лоскут широчайшей мышцы спины.*

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) в структуре онкологической заболеваемости среди женщин сохраняет лидирующую позицию. Основным методом лечения РМЖ по-прежнему остается хирургический в объеме радикальной мастэктомии.

Во многих онкологических центрах мастэктомия выполняется в 70–80% случаев среди всех вмешательств на молочной железе. Отсутствие молочной железы приводит не только к эстетическим недостаткам, но и нарушает психоэмоциональный статус женщины, мешает ее социальной адаптации [1]. Успехи комплексного лечения РМЖ и улучшение результатов отдаленной выживаемости позволили выполнять намного больше органосохраняющих операций (ОСО), но иногда они не отвечают принципам радикализма и удовлетворительному эстетическому результату. Это связано в большинстве случаев с дефицитом собственных тканей при закрытии полученного дефекта после секторальной резекции [1, 3].

Применение онкопластических методик при ОСО позволяет достичь большей радикальности за счет резекции больших объемов паренхимы железы, без угрозы получить дефицит собственных тканей, что в конечном итоге уменьшает риск развития рецидива заболевания и приводит к удовлетворительному эстетическому результату.

Реконструкция груди с помощью лоскута широчайшей мышцы спины приобрела популярность в 70-х годах XX в., благодаря N. Olivari [2], предложившему метод закрытия язвы, образовавшейся после лучевой терапии. По мнению J. Disa [4], идеальными кандидатами на реконструкцию собственными тканями являются:

1) пациентки со средним индексом массы тела;

2) больные с начальными формами рака (T1), которым показана ОСО, но ее выполнение невозможно в связи с дефицитом собственных тканей;

3) пациентки, психологически толерантные к возможным осложнениям.

Цель исследования. Показать возможность успешного использования кожно-мышечного лоскута широчайшей мышцы для реконструкции молочной железы.

Результаты и их обсуждение. В клинику военно-морской хирургии обратилась женщина 60 лет с жалобой на уплотнение в области верхневнутреннего квадранта правой молочной железы, которое обнаружила самостоятельно в феврале 2016 года. С целью уточнения локализации и местного распространения опухоли, исключения отдаленных метастазов пациентке была выполнена билатеральная маммография, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерная томография

грудной и брюшной полости, а также выполнена трепан-биопсия пальпируемого новообразования. Полученный материал отправлен на гистологическое исследование, также выполнена иммуногистохимия. Заключение: инвазивный протоковый рак, G2. Иммуногистохимический статус: ER – 8 баллов, PgR – 8 баллов, HER2 – негативный, KI67 – 16%. По результатам дообследования, данных за отдаленные метастазы не получено. Таким образом, выставлен предварительный диагноз: карцинома правой молочной железы (с) T1CNXM0. Люминальный В тип. 16.03.2016 г. в клинике военно-морской хирургии выполнена операция: квадрантэктомия, лимфодиссекция, маммопластика широчайшей мышцей спины.

Первым этапом выполнено удаление верхнего внутреннего квадранта, в проекции которого располагалась опухоль. Из отдельного разреза в правой аксиллярной области выполнено удаление лимфатических узлов 1–3 уровней (рис. 1).

Вторым этапом выполнена мобилизация широчайшей мышцы спины с кожным островком (рис. 2) через сформированный подкожный туннель, лоскут перемещен в реципиентную зону в соответствии с оптимальной дугой ротации (рис. 3).

Перемещенный кожно-мышечный лоскут фиксирован отдельными узловыми швами в зоне послеоперационного дефекта. В заключение выполнено дренирование аксиллярной области и реципиентной зоны. Косметический эффект достигнут полностью (рис. 4, 5).

Послеоперационный период протекал без особенностей, больная была выписана на 7 сутки после хирургического вмешательства.

Гистологическое заключение: инвазивный протоковый рак, G2, 1,5 мм максимального измерения, исследованные лимфатические узлы без метастатического поражения.

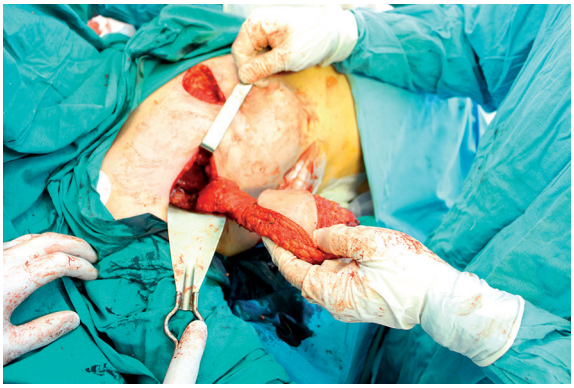


Рис. 3. Ротированный лоскут широчайшей мышцы спины



Рис. 1. Правая молочная железа после удаления опухоли и аксиллярной лимфодиссекции



Рис. 4. Окончательный вид реконструированной молочной железы через четыре недели после операции

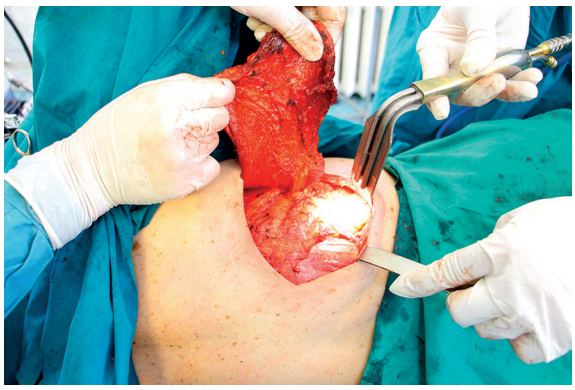


Рис. 2. Мобилизованный лоскут широчайшей мышцы спины



Рис. 5. Окончательный вид донорской зоны спины

Окончательный диагноз: рак правой молочной железы pT1bN0M0 (IA стадия). Люминальный В тип.

Заключение.

В адъювантном режиме больная получает курс дистанционной лучевой терапии 45 Грей на область правой молочной железы на фоне гормонотерапии тамоксифеном 20 мг в сутки, находится под динамическим наблюдением. В настоящее время пациентка чувствует себя хорошо, двигательная активность правой верхней конечности сохранена в полном объеме.

Литература

1. Галич, С.П. Реконструктивная хирургия груди: руководство для врачей / С.П. Галич, В.Д. Пинчук. – Киев: Книга-плюс, 2011. – 264 с.
2. Нечушкин, М.Д. Рак молочной железы: факторы прогноза / М.Д. Нечушкин, А.Б. Петровский // Врач. – 2003. – № 10. – С. 9–11.
3. Сарибекян, Э.К. Атлас операций при злокачественных опухолях молочной железы: научно-практическое издание / Э.К. Сарибекян [и др.]. – М.: Практическая медицина, 2015. – 120 с.
4. Disa, J.R. Mastectomy with immediate breast reconstruction: issues and answers / J.R. Disa, R.V. Dowden, R.J. Yetman // Cleve Clin. J. Med. – 1992. – Vol. 59. – P. 499–503.

A.V. Kcheuso, V.O. Sharov, S.V. Mulendeev, V.A. Skvortsov, T.E. Koshelev, O.V. Vlas'eva, S.G. Shapovalov, I.A. Soloviev

The possibility of using thoracodorsal flap in mammary gland reconstruction

Abstract. *This example describes a clinical case of successful treatment of patients with mammary cancer: surgery carried out in which the defect was successfully closed postoperative mammary defect by moving the latissimus dorsi muscle. Namely, the first stage performed removing the upper inner quadrant of the right mammary gland, in which the malignant tumor of the projection was located. From a single incision in the right axillary region performed the removal of lymph nodes. The second stage mobilized latissimus dorsi with cutaneous island, formed through a subcutaneous tunnel flap is moved into a recipient zone in accordance with the optimal rotation arc. Operation is finished by draining of right axillary area and recipient area. Cosmetic effect is fully achieved. Postoperative period proceeded without complications. Drains have been removed on day 4. Adjuvant radiotherapy on the right mammary gland, with subsequent hormone therapy with tamoxifen 20 mg per day was implemented. Currently, the patient feels well, physical activity in the right upper limb retained in full.*

Key words: *breast cancer, oncoplastic surgery, quadrantectomy, lymphodissection, drainage, postoperative defect, latissimus dorsi.*

Контактный телефон: 89046016158; e-mail: Kcheuso@mail.ru

УДК 615.32:582–613.632–057.36–07

В.А. Горичный[1], А.В. Язенок[1], М.Б. Иванов[2], С.Л. Ветошкин[3], Г.Г. Загородников[1], А.В. Фомичев[1]

Особенности сердечно-сосудистых заболеваний атерогенного генеза у военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Институт токсикологии Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург
[3]Федеральное управление по безопасному хранению и уничтожению химического оружия, Москва

Резюме. *Проведено стационарное обследование 199 военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2010–2012 гг. Установлено, что у лиц, работающих на заводах по уничтожению химического оружия и имеющих постоянный контакт с фосфорорганическими соединениями, с ростом стажа работы уменьшается частота встречаемости изолированных форм таких заболеваний, как гипертоническая болезнь, атеросклероз, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, дисциркуляторная энцефалопатия и вегетосенсорная полинейропатия и увеличивается вероятность возникновения сочетанных форм заболеваний. При этом у лиц со стажем работы более 10 лет сочетанная нозология встречается в 81,8% случаев. Сочетания гипертонической болезни, атеросклероза, дисциркуляторной энцефалопатии, эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и вегетосенсорной полинейропатии встречаются в 6% случаев. Кроме того, с увеличением стажа работы с химическим оружием показатели общего холестерина, триглицеридов, β-глобулинов, мочевой кислоты, гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы превышают нормативные значения. Выявлено, что при велоэргометрической пробе у военнослужащих со стажем работы менее 5 лет в 100% случаев результат был отрицательным, в подгруппе со стажем работы от 5 до 10 лет в 3,1% случаев проба была не завершена. У обследованных со стажем более 10 лет отрицательная проба отмечалась лишь в 71,9% случаев, незавершенная – в 16,2% и положительный результат наблюдался у 11,9% военнослужащих. При эхокардиографическом исследовании у военнослужащих, занятых на работах по хранению и уничтожению химического оружия, частота встречаемости признаков атеросклероза аорты была значимо выше, чем в контрольной группе (50,6 и 42,9% соответственно). У лиц со стажем работы с химическим оружием более 10 лет значимо ($p<0,01$) чаще (78,8 против 42,9%) отмечаются признаки атеросклероза аорты, что может свидетельствовать о связи стажа работы с атеросклеротическим процессом. Кроме того, в данной группе у 32,69% военнослужащих определялось превышение нормы толщины межжелудочковой перегородки ($p<0,05$) и у 29,92% – снижение отношения трансмитрального к трансаортальному кровотоку менее 1.*

Ключевые слова: *атеросклероз, биохимические показатели крови, сердечно-сосудистые заболевания, сочетанная патология, эхокардиография, стаж работы, военнослужащие, объекты по хранению и уничтожению химического оружия, велоэргометрия, фосфорорганические соединения.*

Введение. В настоящее время минимизация риска воздействия на здоровье человека и окружающую среду химической продукции на всех стадиях ее жизненного цикла является целью стратегического подхода к международному регулированию оборота, использования, внедрения и применения химических веществ, лежит в основе формирования системы рационального использования и оптимизации процессов обращения токсичных химикатов на национальном, региональном и международном уровнях [4]. С учетом множественных путей воздействия химических веществ на человека, их комбинированного действия, а также широкого спектра последствий для здоровья основное внимание в настоящее время сосредоточено на химической безопасности [7]. Среди промышленных предприятий, где существует опасность токсического действия химических веществ, особое место занимают объекты по хранению и уничтожению химического оружия (ОХУХО). Уничтожение химического оружия (ХО) относится к опасным производственным процессам, которые ведутся с высокотоксичными отравляющими веществами [3]. Вследствие высоких требований, предъявляемых к лицам, занятым на ОХУХО, контроль их состояния здоровья является крайне актуальной задачей [2, 10, 12, 16].

Заболевания по классу болезней органов кровообращения (X класс по МКБ-10) занимают 1-е место при досрочном увольнении военнослужащих из рядов Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ) в связи с признанием их негодными к прохождению военной службы по состоянию здоровья и служат причиной инвалидизации или смерти [6, 11, 13].

Установлено, что с 1999 по 2013 г. показатели заболеваемости системы кровообращения личного состава ВС РФ увеличились на 22,8%, наибольший прирост в эти показатели внесла артериальная гипертензия (АГ) – 41% и такая отдельная нозологическая форма, как гипертоническая болезнь – 65% [5, 11].

При оценке состояния здоровья персонала ОХУХО показано, что уровень и структура заболеваний различных органов и систем, в том числе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), значимо различаются от аналогичных показателей в сопоставимых возрастных группах военнослужащих Министерства обороны Российской Федерации, войск радиационной химической и биологической защиты и населения прилегающих к объектам территорий [8, 14]. Однако до сих пор остаются недостаточно изученными вопросы формирования ССЗ у данного контингента лиц [9, 14].

Имеются научные сведения о влиянии ряда факторов на формирование ССЗ, в том числе атерогенной природы, и оценке рисков их развития [1, 9, 15]. В связи с этим актуальной задачей современной профессиональной патологии, терапии и токсикологии является дальнейшее изучение ССЗ, в том числе атерогенного генеза, а также выявление и исследование влияния основных факторов риска на их развитие у военнослужащих, занятых на работах с ХО, относящегося к фосфорорганическим соединениям (ФОС).

Цель исследования. Изучить особенности ССЗ атерогенного генеза у военнослужащих, занятых на работах с химическим оружием.

Материалы и методы. В стационарных условиях обследовано 199 военнослужащих, проходящих службу по контракту на ОХУХО и занятых на работах с ХО, относящимся к ФОС. Обследованный контингент был разделен на 2 группы в зависимости от вида (характера) выполняемых работ и степени их опасности сопоставимые между собой по возрасту и стажу работы с ХО. Первую группу составили 115 (57,8%) человек, работающих на заводах по уничтожению ХО и имеющих постоянный контакт с ФОС. Вторую группу (контрольную) составили 84 (42,2%) человека, охраняющих ОХУХО, не имеющих непосредственного контакта с ХО (химически интактные). Первая группа персонала в зависимости от стажа работы с ХО была разделена на 3 подгруппы: до 5 лет (16 человек), от 5 до 10 лет (47 человек) и свыше 10 лет (52 человека).

Критериями отбора военнослужащих ОХУХО для стационарного обследования и лечения в клинике военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова явились впервые выявленные заболевания или их прогрессирование, что может быть связано с воздействием ХО и факторов риска объектов на состояние здоровья этих военнослужащих. Для изучения особенностей ССЗ военнослужащих проводили комплексное обследование, включающее в себя широкий спектр лабораторных и инструментальных методов исследования, в том числе велоэргометрию (ВЭМ) и эхокардиографию.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Достоверность различия средних значений и частоты проявления признака в различных группах проводилась с помощью апостериорного сравнения групп по критерию Дункана (p-значения).

Результаты и их обсуждение. У 143 (71,9%) военнослужащих, занятых на работах с ХО, относящимся к ФОС, выявлены: АГ, ИБС, атеросклероз аорты, атеросклеротический кардиосклероз и др., что на 21,8% ($p<0,05$) больше, чем у военнослужащих ОХУХО той же возрастной группы, проходивших военно-врачебную экспертизу и не имеющих в анамнезе контакта с ХО.

Частота встречаемости сочетания таких нозологических форм, как АГ, атеросклероз, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), дисциркуляторная энцефалопатия и вегетосенсорная полинейропатия в виде мононозологий, парных сочетаний (бинозология), тройных сочетаний (тринозология), четырех и пяти нозологических форм (тетра- и пентанозология) у одного обследованного представлена в таблице 1.

Таблица 1

Частота встречаемости сочетания АГ, атеросклероза, эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, дисциркуляторной энцефалопатии и вегетосенсорной полинейропатии у обследуемых военнослужащих в зависимости от группы работ с ХО, %

Показатель	1-я группа	2-я группа
Возраст, лет	38,62±0,79	37,65±0,27
Стаж, лет	10,63±0,4	9,26±0,58
Мононозология	37,3*	53,8
Бинозология	20	22,9
Тринозология	32*	19,2
Тетранозология	8**	2,7
Пентанозология	2,7*	1,4

Примечание: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Изолированные формы таких нозологий, как АГ, дисциркуляторная энцефалопатия, атеросклероз, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и вегетосенсорная полинейропатия, составляют 40,5%, сочетанные формы – 59,5%, из них сочетания 2 форм составляют 26,2%, 3 форма – 23,9% и одновременное присутствие 4 и 5 форм – 9,4%. У военнослужащих 1-й группы сочетанные формы также превалируют над монопатологией и составляют 62,7 и 37,3% соответственно. Причем бинозология отмечалась в 20%, три- и тетранозология – в 32 и 8% соответственно, а сочетание всех 5 нозологических форм имело место в 2,7% случаев. У лиц 2-й группы, напротив, изолированная патология преобладает над сочетанной: 53,8 против 46,2% соответственно. Бинозология встречалась в 22,9% случаев, по 3 нозологии выявлено у 19,2%, а одновременное присутствие 4 или 5 заболеваний

определялось лишь у 2,7 и 1,4% обследованных соответственно.

Выявлено, что у лиц 1-й группы в отличие от группы контроля значимо ($p<0,05$) реже встречались изолированные формы и значимо ($p<0,01$) чаще встречались сочетанные формы (полинозологии).

Динамика частоты встречаемости сочетанной патологии (АГ, атеросклероз, дисциркуляторная энцефалопатия, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ и вегетосенсорная полинейропатия), представленная в виде моно-, би-, три-, тетра- и пентанозологий у одного обследуемого 1-й группы в зависимости от стажа работы с ХО, изображена на рисунке 1.

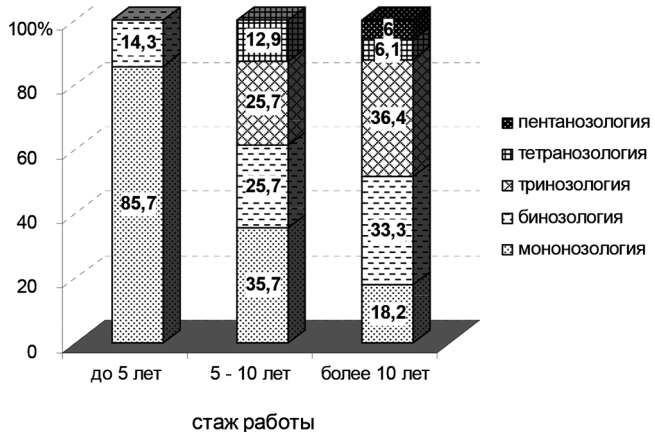


Рис. 1. Частота встречаемости сочетанной патологии у военнослужащих1-й группы в зависимости от стажа работы с ХО

Из рисунка 1 видно, что у военнослужащих 1-й группы со стажем работы с ХО до 5 лет АГ, атеросклероз, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дисциркуляторная энцефалопатия и вегетосенсорная полинейропатия в 85,7% случаев определяются в виде изолированных нозологических форм, в оставшихся 14,3% случаев они представлены в виде парных сочетаний (эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и вегетосенсорной полинейропатии) – так называемые бинозологии, а три-, тетра- и пентанозологии не определялись вообще. У лиц со стажем работы с ХО от 5 до 10 лет на долю изолированных форм приходится 35,7%, бинозологий – 25,7%, тринозологий – 25,7% и тетранозологий – 12,9%.

У персонала со стажем работы свыше 10 лет структура сочетания наиболее значимых нозологий кардинально изменяется: изолированные формы встречаются с наименьшей частотой и составляют 18,2%, при этом значительно возрастает встречаемость сочетанных форм – би- и тринозологий: 33,3 и 36,4% соответственно. Тетранозологии встречаются у 6,1% военнослужащих, сочетание всех пяти нозологических форм имеет место у 6% обследованных.

Таким образом, у лиц 1-й группы с увеличением стажа работы уменьшается частота встречаемости изолированных форм, таких как АГ, атеросклероз, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, дисциркуляторная энцефалопатия и вегетосенсорная полинейропатия, и увеличивается вероятность возникновения сочетанных форм, причем у лиц со стажем работы более 10 лет сочетанная нозология имеет место в 81,8% случаев, а сочетания всех перечисленных нозологических форм – в 6% случаев.

Среди биохимических показателей крови у лиц ОХУХО выявлены превышения референтных значений по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ) и истинной холинэстеразы (ХЭ эритроцитов), причем данные показатели были повышены у военнослужащих обеих групп, все остальные показатели находились в пределах физиологической нормы (табл. 2).

При сравнительной характеристике 1-й и 2-й групп обнаружены значимые различия по уровню мочевой кислоты и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), данные показатели значимо ($p<0,05$) выше у лиц 1-й группы.

У лиц со стажем работы с ХО более 10 лет выявлено высокое содержание АЛТ, ХЭ эритроцитов, холестерина, β-глобулинов, а также выяснилось, что уровень сывороточной ХЭ, уровень триглицеридов (ТГ) приближается к верхней границе нормы (табл. 3). Кроме того, у лиц 1-й группы со стажем работы с ХО более 10 лет по сравнению с военнослужащими 2-й группы значимо ($p<0,05$) выше

Таблица 2

Уровни биохимических показателей крови военнослужащих ОХУХО

Показатель	1-я группа	2-я группа
Холестерин, ммоль/л	5,67±1,05	5,65±1,46
Триглицериды, ммоль/л	1,59±0,12	1,39±0,84
Глюкоза, ммоль/л	5,27±0,97	5,23±0,85
Мочевина, ммоль/л	5,09±1,26	5,04±1,26
Креатинин, мкмоль/л	84,53±1,35	85,55±1,21
Билирубин, мкмоль/л	17,35±0,99	17,79±0,91
Общий белок, г/л	75,57±4,33	75,24±4,69
Мочевая кислота, мкмоль/л	372,78±19,02*	325,86±18,12
Щелочная фосфатаза, Ед/л	72,01±1,89	68,43±2,53
ГГТП, Ед/л	39,73±4,43*	29,72±3,71
Альфа-амилаза, Ед/л	79,65±3,93	85,06±6,95
АСТ, Ед/л	30,42±1,65	26,35±1,34
АЛТ, Ед/л	47,59±3,42	38,23±2,83
Калий, ммоль/л	4,37±0,39	4,48±0,37
Натрий, ммоль/л	138,98±15,5	141,32±3,37
Кальций, ммоль/л	2,59±1,19	2,34±0,12
Хлориды, ммоль/л	106,51±2,85	106,24±3,58
ХЭ сыворотки	57,61±1,3	58,03±1,46
ХЭ эритроцитов	155,78±4,45	150,79±5,66
Альбумины, %	55,52±5,62	56,03±5,35
α-1 глобулины, %	3,65±0,87	3,72±1,17
α-2 глобулины, %	10,86±1,49	10,66±1,94
β-глобулины, %	14,1±2,75	13,46±2,75
γ-глобулины, %	15,36±2,84	16,32±2,89
А/Г индекс	1,3±0,24	1,29±0,26
Фибриноген, г/л	3,48±1,01	3,49±0,83

Примечание: * – $p<0,05$.

Таблица 3

Уровни биохимических показателей крови у военнослужащих 1-й группы в зависимости от стажа работы с ХО

Показатель	Стаж работы			2 группа
	до 5 лет	от 5 до 10 лет	свыше 10 лет	
Холестерин, ммоль/л	5,50±0,66	5,81±1,14	6,69±1,12*	5,65±1,46
Триглицериды, ммоль/л	1,22±0,45	2,06±1,65	2,34±0,81*	1,39±0,84
Глюкоза, ммоль/л	5,04±0,44	5,12±0,54	5,48±1,39	5,23±0,85
Мочевина, ммоль/л	4,47±0,92	5,28±1,21	5,16±1,38	5,04±1,26
Креатинин, мкмоль/л	87,86±0,72	85,65±1,71	82,09±1,15	85,55±1,21
Билирубин, мкмоль/л	19,73±0,97	16,59±0,89	16,02±0,75	17,79±0,91
Общий белок, г/л	75,63±5,15	76,67±4,49	74,97±4,04	75,24±4,69
Мочевая кислота, мкмоль/л	283,44±14,21	386,41±13,74	400,39±25,04*	325,86±18,12
Щелочная фосфатаза, Ед/л	81,13±1,44	71,69±2,08	71,28±2,02	68,43±2,53
ГГТП, Ед/л	22,05±8,37	33,12±2,19	56,28±6,59*	29,72±3,71
Альфа-амилаза, Ед/л	85,8±3,32	72,08±4,59	84,97±3,69	85,06±6,95
АСТ, Ед/л	31,25±1,86	32,54±1,71	28,21±1,63	26,35±1,34
АЛТ, Ед/л	50,68±3,48	48,42±2,89	48,75±4,28	38,23±2,83
Калий, ммоль/л	4,47±0,59	4,37±0,38	4,34±0,36	4,48±0,37
Натрий, ммоль/л	139,44±1,92	136,14±2,35	141,09±2,54	141,32±3,37
Кальций, ммоль/л	2,41±0,11	2,35±0,09	2,34±0,11	2,34±0,12
Хлориды, ммоль/л	106,69±1,69	105,65±3,11	107,33±2,67	106,24±3,58
ХЭ сыворотки	52,13±0,74	56,35±1,44	62,04±1,42	58,03±1,46
ХЭ эритроцитов	157,78±4,06	146,29±5,06	171,35±3,54*	150,79±5,66
Альбумины, %	57,03±1,82	53,43±6,76	57,69±4,29	56,03±5,35
α-1 глобулины, %	3,63±0,92	3,72±1,06	3,55±0,78	3,72±1,17
α-2 глобулины, %	11,42±1,57	10,89±1,37	10,47±1,71	10,66±1,94
β-глобулины, %	12,93±2,08	13,11±2,53	15,13±2,93*	13,46±2,75
γ-глобулины, %	15,00±3,39	15,31±3,24	15,21±2,09	16,32±2,89
А/Г индекс	1,33±0,09	1,38±0,24	1,24±0,27	1,29±0,26
Фибриноген, г/л	3,66±0,44	3,41±1,11	3,69±1,03	3,49±0,83

Примечание: * – различия со 2-й группой, $p<0,05$.

уровень холестерина, ТГ и β-глобулинов (биохимических маркеров атеросклероза), ГГТП и ХЭ эритроцитов, с учетом наличия повышенного уровня АЛТ и ложной ХЭ свидетельствующих о поражении печени у данной категории лиц.

Установлено, что у лиц 1-й группы со стажем работ с ХО менее 5 лет гиперхолестеринемия определяется у 11%, повышение уровня щелочной фосфатазы – у 12%, α-амилазы – у 11%, гиперферментемия за счет АСТ – у 11%, АЛТ – у 33,3%, ХЭ сыворотки крови – у 11% и ХЭ эритроцитов – у 38,9%, β-глобулинов – у 5% лиц (средний возраст составил 28,7 лет). У военнослужащих 1-й группы (стаж до 5 лет) в сравнении со 2-й значимо реже (почти в 3 раза) отмечается уровень гиперхолестеринемии и в 2 раза реже повышенный уровень β-глобулинов, что, по-видимому, связано с различиями по возрастному фактору.

У военнослужащих со стажем работ от 5 до 10 лет (средний возраст 33,9 лет) в отличие от предыдущей подгруппы гиперхолестеринемия встречается уже в 30,3% случаев, у 12% обследуемых определяется гипертриглицеридемия, у 18,2% – гиперурикемия, гиперферментемия за счет АЛТ определяется у 42,4%, уровень ХЭ сыворотки крови и эритроцитов повышен у 33,3 и 24,2% военнослужащих соответственно, β-глобулины повышены в 9,1% случаев. По сравнению с группой контроля достоверных отличий в показателях не выявлено. Исключение составили гиперурикемия и гиперферментемия за счет повышения АЛТ (табл. 4).

Группа военнослужащих со стажем работы с ХО более 10 лет (средний возраст 39,1 лет) по возрастному фактору сопоставима с контрольной группой. В отличие от предыдущей подгруппы (по стажу работы) гиперхолестеринемия встречается в 45,9% случаев (на 14% чаще, чем в группе контроля ($p<0,05$)), гипертриглицеридемия и повышение уровня β-глобулинов определяются в 2,5 раза чаще ($p<0,05$), чем в предыдущей подгруппе и группе контроля, уровень мочевой кислоты повышен почти у четверти обследуемых ($p<0,01$), повышение уровня ГГТП определяется в 15% случаев (в 3 раза чаще, чем в контрольной группе ($p<0,01$)). Гиперферментемия за счет повышения уровня АЛТ отмечается у 51% военнослужащих, что также значимо ($p<0,01$) чаще, чем у лиц контрольной группы.

Таблица 4

Уровни биохимических показателей крови военнослужащих в зависимости от стажа работы с ХО, %

Показатель	Стаж работы			2 группа
	до 5 лет	от 5 до 10 лет	свыше 10 лет	
Общий холестерин	11,1*	30,3	45,9*	32,1
Триглицериды	0	12	24,3**	10,7
Глюкоза	0	2,7	9,1*	3,6
Мочевая кислота	0	18,2*	24,3**	10,7
Щелочная фосфатаза	12,2	8,1	9,1	11,9
ГГТП	0	5,4	15,2**	4,8
α-амилаза	11	10,8	21,2	8,3
АСТ	11	10,8	12,1	9,8
АЛТ	33,3	42,4*	51,4**	32,1
ХЭ сыворотки	11	33,3	43,2	30,9
ХЭ эритроцитов	38,9	24,2	40,5	34,5
β- глобулины	5*	9,1	27*	11,9

Примечание: различия со 2-й группой: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Таким образом, у лиц 1-й группы с увеличением стажа работы с ХО растет удельный вес биохимических показателей, превышающих физиологическую норму. Основными из них являются холестерин, ТГ, β-глобулины, мочевая кислота, ГГТП, АЛТ. По-видимому, это связано с развитием атеросклеротического процесса и поражением печени и согласуется с результатами других научных исследований [1, 9, 14].

Выявлено, что незавершенная ВЭМ-проба в обеих группах встречается практически в равных долях (11,4 и 11% соответственно). Частота встречаемости положительной пробы с физической нагрузкой в 1-й группе превышала таковую во 2-й группе почти в 3 раза – 7,6 и 2,7% соответственно (рис. 2).

При качественной оценке ВЭМ-пробы у военнослужащих 1-й группы со стажем работы менее 5 лет в 100% случаев результат был отрицательным, со стажем от 5 до 10 лет – в 3,1% случаев проба была не завершена, у обследованных со стажем более 10 лет отрицательная проба отмечалась в 71,9% случаев, незавершенная – в 16,2%, а положительный результат наблюдался у 11,9% обследованных (рис. 3).

Все значения эхокардиографических показателей у военнослужащих 1-й группы находились в пределах нормы, единственное значимое различие отмечалось в отношении частоты встречаемости признаков атеросклероза аорты, которая у них была значимо ($p<0,05$) выше, чем у военнослужащих 2-й группы (50,6 и 42,9% соответственно).

Установлено, что у военнослужащих 1-й группы со стажем работы до 5 лет ультразвуковые признаки атеросклероза аорты отсутствуют ($p<0,05$). В то же время у военнослужащих 1-й группы со стажем более 10 лет значимо ($p<0,01$) чаще (78,8 против 42,9%), чем у военнослужащих 2-й группы, отмечаются признаки атеросклероза аорты, что свидетельствует о связи стажа работы с ФОС с развитием атеросклероза. У военнослужащих 1-й группы со стажем работы до 5 лет увеличение размера левого предсердия встречалось у 6,25%, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) – у 12,5%, индекса массы миокарда левого

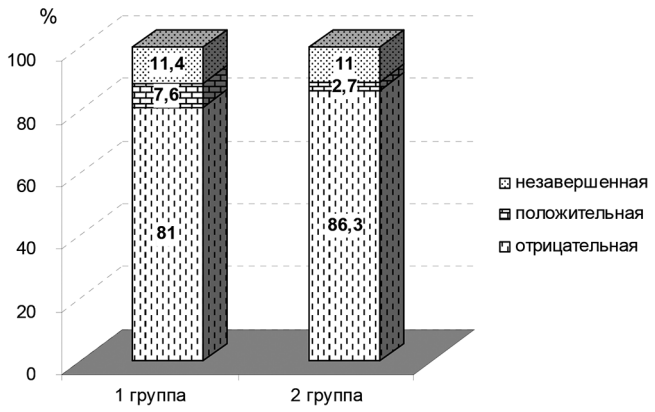


Рис. 2. Результаты ВЭМ-пробы у обследуемых военнослужащих обеих групп

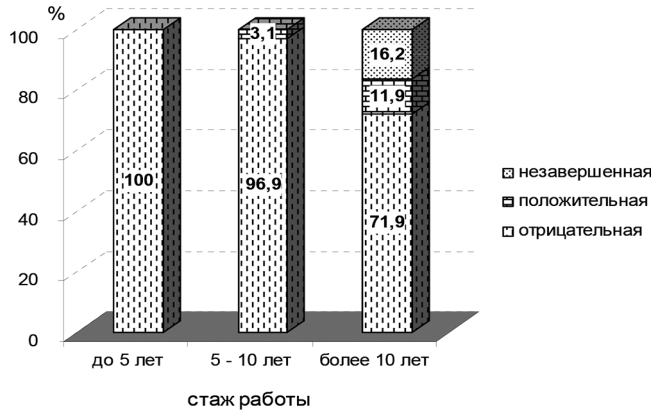


Рис. 3. Результаты ВЭМ-пробы у военнослужащих 1-й группы в зависимости от стажа работы с ХО

Таблица 5

Величины основных эхокардиографических показателей обследуемых военнослужащих в зависимости от стажа работы с ХО, %

Показатель	Стаж работы			2 группа
	до 5 лет	от 5 до 10 лет	свыше 10 лет	
Гиперхолестеринемия	11,1*	30,3	45,9*	32,1
Наличие УЗ-признаков атеросклероза аорты	0*	37,8	78,8**	42,9
Правое предсердие	0	2,13	3,85	4,76
Левое предсердие	6,25	8,51	5,77	5,9
КСР	0	6,38	0	3,57
КДР	0	2,13	0	7,14
Фракция изгнания	2,5	0	7,14	6,38
ТМЖП	12,5*	17,02	32,69*	21,43
ИММЛЖ	6,25*	8,51*	19,05	15,38
Диаметр аорты	0	0	1,92	3,57
Диаметр легочной артерии	0	2,13	1,92	1,19
Ve/Va	6,25*	14,89	29,92*	16,67

Примечание: различия со 2-й группой: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

желудочка (ИММЛЖ) – у 6,25%; увеличение фракции изгнания и отношений скоростей трансмитрального к трансаортальному кровотоку (Ve/Va) выявлено в 2,5 и 6,25% случаев соответственно (табл. 5).

У военнослужащих со стажем работы от 5 до 10 лет наиболее часто встречалось увеличение размеров правого и левого предсердий (2,13 и 8,51% соответственно), увеличение ТМЖП (17,02%), снижение отношений трансмитрального к трансаортальному кровотоку (14,89%). При сравнении данной подгруппы обследуемых с контрольной значимое ($p<0,05$) различие было выявлено лишь для ИММЛЖ (в данной подгруппе увеличение ИММЛЖ выше нормы определялось в 8,51% случаев против 15,38% в контрольной соответственно). В подгруппе со стажем работы более 10 лет у 32,69% военнослужащих определялось превышение нормы ТМЖП ($p<0,05$) и у 19,05% повышенные значения ИММЛЖ, снижение отношения трансмитрального к трансаортальному кровотоку менее 1 определялось у 29,92% военнослужащих ($p<0,05$). По изменениям прочих показателей частота встречаемости соответствовала предыдущим подгруппам.

При сравнительной характеристике эхокардиографических данных 1-й группы с контрольной группой значимо чаще выявлялись признаки ремоделирования миокарда и формирование диастолической дисфункции левого желудочка, что может свидетельствовать о влиянии на них комплекса вредных факторов объектов, в том числе хронического психоэмоционального напряжения [6, 10].

Заключение. Выявлено, что в заболеваемости военнослужащих, работающих на объектах по хранению и уничтожению ХО и имеющих постоянный контакт с ФОС, преобладали ССЗ преимущественно атерогенной природы. У них выявлены превышения биохимических атерогенных показателей крови, отклоняющихся от нормативных значений, установлена связь стажа работы с ХО с развитием атеросклеротического процесса, а также наблюдаются признаки ремоделирования миокарда и формирование диастолической дисфункции.

Особенностями формирования и течения ССЗ у военнослужащих, занятых на работах с ХО фосфорорганической природы, является раннее развитие артериальной гипертензии, атеросклероза, ремоделирования миокарда и формирования диастолической дисфункции левого желудочка, рост частоты выявления признаков коронарной недостаточности в подгруппах с большим стажем работы и сочетание данной патологии с заболеваниями нервной системы и желудочно-кишечного тракта. Стаж работы 10 лет и более является одним из дополнительных независимых факторов риска развития атерогенной патологии ССЗ у данной категории персонала.

Выявленные особенности формирования и течения сердечно-сосудистых заболеваний определяют необходимость систематического и комплексного стационарного обследования персонала, занятого на объектах по хранению и уничтожению ХО, с применением широкого спектра современных лабораторных и инструментальных методов обследования. В стандарт стационарного обследования военнослужащих, занятых на объектах, целесообразно включить обязательное выполнение эхокардиографии и велоэргометрии. Группу лиц, непосредственно занятых на работах с ХО, необходимо выделять в отдельную группу риска с целью раннего выявления нарушений в состоянии здоровья, проведения профилактических мероприятий и диспансерного динамического наблюдения.

Литература

1. Горичный, В.А. Оценка рисков развития сердечно-сосудистых заболеваний у персонала химически опасных объектов / В.А. Горичный [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2015. – № 2 (50). – С. 96–99.

2. Капашин, В.П. Российские объекты по уничтожению химического оружия. Организация деятельности объектов / В.П. Капашин, В.Д. Назаров // Рос. хим. журн. – М., 2010. – Т. LIV, №. 4. – С. 10–12.

3. Коваленко, И.В. Основа безопасности персонала объектов по уничтожению химического оружия – автоматические средства контроля отравляющих веществ на уровне санитарно-гигиенических требований / И.В. Коваленко [и др.] // Теоретическая и прикладная экология. – Киров, 2011. – № 4. – С. 69–72.

4. Курляндский, Б.А. Современные тенденции в международном сотрудничестве по химической безопасности в свете Стратегического подхода к международному регулированию химических веществ (СПМРХВ/SAICM) / Б.А. Курляндский, А.А. Виноградова // Токсикол. вестн. – 2008. – № 6. – С. 2–8.

5. Показатели состояния здоровья военнослужащих Вооруженных Сил Российской Федерации, а также деятельности военно-медицинских подразделений, частей и учреждений в 1999–2014 гг. Ежегодный информационно-статистический бюллетень ГВМУ МО РФ; 1999–2014 гг. – М., Т. 1–15.

6. Раков, А.Л. Проблемы ранней диагностики ишемической болезни сердца у военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, выбор тактики лечения, принципы динамического диспансерного наблюдения / А.Л. Раков [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2006. – Т. 327, № 2. – С. 24–28.

7. Рахманин, Ю.А. Состояние и актуализация задач по совершенствованию научно-методических и нормативно-правовых основ в области экологии человека и гигиены окружающей среды / Ю.А. Рахманин, О.О. Синицина // Научно-методологические и законодательные основы совершенствования нормативно-правовой базы профилактического здравоохранения: проблемы и пути их решения: мат. пленума науч. совета. – М., 2012. – С. 3–7.

8. Синячкин, Д.А. Факторы риска заболеваемости военнослужащих, занятых на работах с фосфорорганическими отравляющими веществами / Д.А. Синячкин [и др.] // Достижения науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия ВС РФ: тр. 3-го съезда врачей мед.-проф. профиля. – СПб., 2010. – С. 305–306.

9. Сосюкин, А.Е. Оценка уровня заболеваемости и особенности патологии сердечно-сосудистой системы у военнослужащих и персонала объектов хранения и уничтожения ФОВ / А.Е. Сосюкин [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2008. – № 1 (21). – С. 208–213.

10. Сосюкин, А.Е. Изменение биологического возраста военнослужащих с полимикробной сердечно-сосудистой патологией, проходящих службу на объектах по хранению и уничтожению химического оружия / А.Е. Сосюкин [и др.] // Рос. хим. журн. – 2010. – Т. LIV, № 4. – С. 144–147.

11. Фисун, А.Я. Жесткость артериальной стенки и расчетный сосудистый возраст как предикторы сердечно-сосудистых заболеваний при стресс-индуцированной артериальной гипертензии у военнослужащих / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 7. – С. 17–25.

12. Холстов, В.И. Химическое разоружение. Практика обеспечения выполнения конвенционных обязательств по запрещению химического оружия и его уничтожению / В.И. Холстов [и др.] // Рос. хим. журн. – 2007. – Т. LI, № 2. – С. 4–8.

13. Чиж, И.М. О законах (закономерностях) и принципах медицинского обеспечения Вооружённых сил / И.М. Чиж [и др.] // Воен.-мед. журн. –2004. – Т. 325, № 12. – С. 4–12.

14. Язенок, А.В. Разработка стандарта медицинского освидетельствования военнослужащих, занятых на работах с высокотоксичными химикатами / А.В. Язенок, О.А. Василенко, И.А. Берзин // Здравоохранение Российской Федерации. – 2010. – № 1. – С. 39–41.

15. Di Angelantonio, E. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction / Di E. Angelantonio [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 307, № 23. – P. 2499–2506.

16. Mcintosh, R.G. Establishinge a comprehensive occupational health program in support of chemical weapon disposal activities / R.G. Mcintosh // Medical and biological aspects of chemical weapons stockpile demilitarization: International symposium proceedings. – Volgograd, 2003. – P. 86–88.

V.A. Gorichny, A.V. Yazenok, M.B. Ivanov, S.L. Vetoshkin, G.G. Zagorodnikov, A.V. Fomichev

Peculiarities of atherogenic cardiovascular diseases in the military servicemen involved in work with chemical weapons storage and destruction

Abstract. *199 military servicemen involved in work with chemical weapons storage and destruction were examined on the inpatient basis at the Department of combat medicine of the Military medical academy after S.M. Kirov in 2010–2012. It was established that in the personnel employed at the chemical weapons destruction plants and was in constant contact with organophosphorus compounds the frequency of isolated nosological forms, such as hypertension, atherosclerosis, gastrointestinal erosive/ulcerous lesions, discirculatory encephalopathy, and vegetative sensory polyneuropathy, was decreased and possibility of combined forms was increased. Thus in the persons with more then 10 years length of work the combined nosological forms were found in 81,8% of cases. The combination of hypertension, atherosclerosis, discirculatory encephalopathy, gastrointestinal erosive/ulcerous lesions, and vegetative sensory polyneuropathy took place in 6% of cases. Besides, with the increased length of work with chemical weapons total cholesterol, triglycerides, β-globulins, uric acid, β-glutamyl transpeptidase, and alanine aminotransferase the levels of the mentioned indices were above norm. It was also revealed that results of the veloergometry test in the military servicemen with the length of work less that 5 years were negative in 100% of cases, in the persons with the length of work from 5 to 10 years 3,1% did not finish the test, in the persons with the length of work more than 10 years the negative test was only in 71,9% of cases, uncompleted β– in 16,2%, and the positive test – in 11,9% of military servicemen. Echocardiography military servicemen involved in work with chemical weapons storage and destruction revealed the signs of atherosclerosis of the aorta were found significantly more frequent than in the others (50,6 vs 42,9% respectively). The persons with the length of work with chemical weapons more than 10 years the signs of atherosclerosis of the aorta were found significantly more frequently (78,8 vs 42,9%, $p<0,01$) indicating correlation between the length of work and the development of atherosclerosis. In addition, in this group 32,69% of military servicemen demonstrated an abnormal interventricular septum widening ($p<0,05$) and in 29,92% – decrease of transmitral to transaortic blood flow ratio below 1.*

Key words: *atherosclerosis, biochemical blood indices, cardiovascular diseases, combined morbidity, echocardiography, length of work, military servicemen, objects of chemical weapons storage and destruction, organophosphorus compounds, veloergometry.*

Контактный телефон: 8 (812) 542-13-08; e-mail: garik1501@mail.ru

УДК 618.25–06:616–092:612.13

А.В. Михайлов[1, 2, 3], А.Н. Романовский[1, 2], Т.А. Каштанова[1], А.В. Новикова[1], А.В. Шлыкова[1, 2], С.А. Потанин[1, 2], А.А. Кузнецов[1, 2, 3]

Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме I стадии

[1]Родильный дом № 17, Санкт-Петербург
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[3]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматривается успешное применение однократной амниоредукции плода с целью коррекции I стадии фето-фетального трансфузионного синдрома при сроке беременности 29 недель и 6 дней. В течение дальнейшего наблюдения получена положительная динамика количества околоплодных вод и темпов роста плодов. Беременная была родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в связи с развитием родовой деятельности при сроке 33 недели и 6 дней. Масса плода-реципиента составила 2300 г, плода- донора – 2000 г. Оценка по шкале Апгар у обоих плодов составила 7 баллов на первой минуте и 8 баллов на пятой минуте. Данный случай наглядно демонстрирует возможность эффективной коррекции ранней стадии фето-фетального синдрома с помощью амниоредукции, благодаря которой удалось пролонгировать беременность на 4 недели и 6 дней и обеспечить достижение плодами большей морфофункциональной зрелости и массы при рождении (более 2000 г у обоих плодов). Наблюдение подтверждает современную концепцию о том, что ранние стадии фето-фетального трансфузионного синдрома в третьем триместре беременности при отсутствии прогрессирования не требуют срочного родоразрешения. Интересным являлся факт формирования на фоне родовой деятельности синдрома анемии-полицитемии при хроническом фето-фетальном трансфузионном синдроме. В научной литературе последних лет описаны единичные наблюдения, касающиеся развития острого фето-фетального трансфузионного синдрома и синдрома анемии-полицитемии в родах. Также в настоящее время нет единой научно обоснованной точки зрения в отношении сроков планового родоразрешения при фето-фетальном синдроме без проведения лазерной коагуляции анастомозов плаценты. Применение амниоредукции при фето-фетальном трансфузионном синдроме по-прежнему является операцией выбора на ранних стадиях, хотя требуется проведение дополнительных исследований для оптимизации тактики ведения таких пациенток.*

Ключевые слова: *монохориальное многоплодие, фето-фетальный трансфузионный синдром, артериовенозные анастомозы плаценты, фетоскопическая селективная лазерная коагуляция, исходы беременности, антенатальная гибель плода, амниоредукция, синдром анемии-полицитемии.*

Введение. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), это осложнение по-прежнему в половине случаев является причиной большинства перинатальных потерь при монохориальном многоплодии [2, 3, 5]. ФФТС осложняет течение беременности в 5–20% от всех монохориальных диамниотических двоен [4, 5]. Патофизиологической причиной синдрома является развитие дисбаланса циркуляции крови между плодами по однонаправленным артерио-венозным анастомозам плаценты. Сонографически это состояние проявляется сочетанием многоводия у одного плода и маловодия у другого. Плод-донор страдает от гиповолемии, в то время как у реципиента развивается сердечная недостаточность вследствие перегрузки объемом и избыточной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Перинатальная смертность при отсутствии лечения достигает 80–100%, а среди выживших инвалидность достигает 15–50% [4]. Для оценки степени тяжести ФФТС используется классификация Quintero, предложенная в 1999 году [1] и предусматривающая 5 стадий.

Стадия I. Выявляется дисбаланс околоплодных вод у плодов, но сохраняется визуализация мочевого пузыря донора и нормальные гемодинамические показатели при допплерометрии.

Стадия II. Мочевой пузырь донора не визуализируется, но при этом нет нарушений гемодинамики обоих плодов.

Стадия III. Имеются критические нарушения плодово-плацентарной гемодинамики, выявляемые при допплерометрическом исследовании у обоих плодов и выражающиеся в нулевом или реверсном диастолическом кровотоке в артерии пуповины, реверсном кровотоке в венозном протоке и прерывистом кровотоке в вене пуповины.

Стадия IV. Выявляются асцит, перикардиальный или плевральный выпот, тотальный отек плода.

Стадия V. Антенатальная гибель одного или обоих плодов.

В настоящее время основными методами лечения являются серийные амниоредукции и фетоскопическая лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты. После опубликования данных многоцентрового исследования Eurofetus в 2004 году лазерная коагуляция плацентарных анастомозов была признана терапией первой линии при сроке беременности 16–26 недель, поскольку она существенно улучшает выживаемость (до 76–80% выживания хотя бы одного плода) и снижает риск неврологических осложнений у выживших плодов по сравнению с применением серийных амниоредукций

[7, 8]. Однако в это исследование было включено всего лишь 14 случаев I стадии ФФТС. По данным других исследований, лишь в небольшом числе случаев при I стадии ФФТС при консервативной тактике ведения наблюдается прогрессирование в более тяжелые [8]. Несмотря на впечатляющие успехи в применении лазерной коагуляции, по-прежнему в 25% случаев наблюдается гибель одного из плодов в течение недели после вмешательства, а также в 10% случаев наблюдается рецидивирование ФФТС или развитие ятрогенного синдрома анемии-полицитемии, в основе которых лежат резидуальные мелкие анастомозы [2, 5]. Все вышесказанное возродило в научной литературе дискуссии по поводу оптимального подхода к лечению I стадии ФФТС.

Цель исследования. Обосновать возможность успешного однократного применения трансабдоминальной амниоредукции с последующим регрессом ФФТС.

Результаты и их обсуждение. Повторнородящая 22 лет была направлена в родильный дом для консультации и дальнейшего наблюдения беременности с диагнозом: «Беременность 29/30 недель. Диамниотическая монохориальная недиссоциированная двойня. Многоводие». УЗ-картина сердечной недостаточности второго плода. Из анамнеза известно, что данная беременность спонтанная, предыдущая беременность закончилась срочными родами здоровым ребенком. Пациентка предъявляла жалобы на одышку, резкое увеличение объема живота в течение 3 недель беременности.

При ультразвуковом исследовании на сроке 29 недель и 2 дня выявлено наличие многоводия у первого плода (амниотический индекс 410 мм) при ангидрамнионе второго. Мочевые пузыри обоих плодов визуализировались. Фетометрически оба плода соответствовали сроку беременности (1400 и 1200 г), диссоциации развития плодов не выявлено. Длина шейки матки при трансвагинальном измерении составила 18 мм. При допплерометрическом исследовании признаков нарушения плодово-плацентарной гемодинамики у обоих плодов не выявлено, гемодинамика в венозном протоке не изменена. При проведении эхокардиографии признаков трикуспидальной регургитации у первого плода не выявлено. С учетом описанной выше клинической картины, был поставлен диагноз: «Беременность 29 недель и 2 дня. Монохориальная диамниотическая двойня. ФФТС, I стадия. Истмико-цервикальная недостаточность».

С учетом срока беременности более 26 недель и наличия I стадии ФФТС в качестве метода лечения была избрана амниоредукция. Предварительно, принимая во внимание достижение срока жизнеспособности обоими плодами, провели курс антенатальной профилактики респираторного синдрома плода путем четырехкратного внутримышечного введения 6 мг дексаметазона с интервалом 12 ч (общая доза 24 мг) в течение 2 суток. При сроке беременности 29 недель и 6 дней была проведена операция трансабдоминального амниоцентеза и амниоредукции с помощью иглы 18 G под ультразвуковым контролем. Было эвакуировано 2800 мл околоплодных вод, общий амниотический индекс после вмешательства составил 190 мм. После операции с целью коррекции истмико-цервикальной недостаточности был введен акушерский разгружающий пессарий II типа. Через 2 суток после операции у плода-донора было отмечено появление околоплодных вод, хотя и сохранялось относительное маловодие. Пациентка была выписана на пятые сутки для динамического амбулаторного наблюдения, включающего в себя фетометрию, контроль количества околоплодных вод и допплеровское исследование. Через 2 недели при контрольном осмотре были выявлены нормальные темпы роста у обоих плодов, нормальное количество околоплодных вод у обоих плодов (общий амниотический индекс 198 мм) и отсутствие отрицательной динамики со стороны длины шейки матки при цервикометрии. Беременная была родоразрешена путем операции кесарева сечения в экстренном порядке в связи с развитием родовой деятельности при сроке 33 недели и 6 дней. Пациентка была в родах к моменту операции 1 ч 30 мин. Перед родоразрешением при допплерометрическом исследовании у обоих плодов были выявлены нормальные показатели плодово-плацентарной гемодинамики, отсутствовал выраженный дисбаланс околоплодных вод, однако у плода-реципиента было отмечено повышение пульсационного индекса до 1,08 в венозном протоке и наличие трикуспидальной регургитации при эхокардиографии, что является признаками сердечной недостаточности. Масса плода-реципиента составила 2300 г, плода-донора – 2000 г. Оценка по шкале Апгар у обоих плодов составила 7 баллов на первой минуте и 8 баллов на пятой минуте. При исследовании уровня гемоглобина в пуповинной крови у плода-донора – 100 г/л, у плода-реципиента 180 г/л.

При осмотре последа обращало на себя внимание наличие артериовенозных анастомозов на плодовой поверхности, неравномерное разделение площади плаценты амниотической мембраной.

Изначально серийные амниоредукции были единственным доступным методом терапии ФФТС, целью которого является уменьшение многоводия, что позволяет снизить внутриматочное давление и таким образом улучшить плодово-плацентарную гемодинамику, пролонгировать беременность и улучшить субъективное самочувствие матери. По данным недавних исследований [7], амниоредукция позволяет корригировать гиперальдостеронизм у матери уже в течение 6 ч после нормализации количества околоплодных вод у реципиента. Считается, что улучшение плодово-плацентарного кровотока вследствие снижения внутриматочного давления играет ведущую роль в мобилизации экстраваскулярной жидкости в систему циркуляции матери [4]. Преимуществами амниоредукции являются техническая простота ее выполнения, а также минимальное количество необходимой аппаратуры и инструментария. Выживаемость хотя бы одного плода после лечения ФФТС методом серийных амниоредукций варьирует от 33 до 83% [6]. Значительную вариабельность этого показателя можно объяснить гетерогенностью групп исследования и техническими особенностями выполнения вмешательства в различных

центрах (например, эвакуация недостаточного количества амниотической жидкости из-за боязни отслойки плаценты), а главным образом – небольшим количеством наблюдений в исследованиях. В отличие от лазерной коагуляции анастомозов плаценты серийные амниоредукции являются симптоматическим лечением ФФТС, однако являются методикой выбора в ряде случаев, когда лазерная хирургия невозможна – срок беременности более 26 недель, отсутствие техники и специалистов по фетальной хирургии. Кроме того, в настоящее время активно обсуждается вопрос об оптимальной тактике при I стадии ФФТС, так как есть предположения о большей эффективности амниоредукций в этих случаях. Потенциальные осложнения при выполнении амниоредукции не отличаются от таковых при лазерной коагуляции анастомозов плаценты. По данным Международного регистра амниоредукций, основными осложнениями операции, наблюдаемыми в течение 48 часов, являются преждевременное излитие околоплодных вод (6,2%), преждевременные роды (3,1%), дистресс плода (2,2%), антенатальная гибель плода (1,7%) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (1,3%) [3]. Суммарный риск развития ранних осложнений при амниоредукции составляет 15 % [6].

Заключение. Рассмотренный случай случай наглядно демонстрирует возможность эффективной коррекции ранней стадии фето-фетального синдрома с помощью амниоредукции. Безусловно, важным фактором успеха является своевременная коррекция истмико-цервикальной недостаточности, в нашем случае с помощью акушерского разгружающего пессария. Таким образом, удалось пролонгировать беременность на 4 недели и 6 дней, обеспечив достижение плодами большей морфофункциональной зрелости и массы при рождении (более 2000 г у обоих плодов). Наше наблюдение подтверждает современную концепцию о том, что ранние стадии ФФТС в третьем триместре беременности при отсутствии прогрессирования не требуют срочного родоразрешения.

Интересным является также факт формирования на фоне родовой деятельности так называемого синдрома анемии-полицитемии на фоне хронического ФФТС. К сожалению, в научной литературе последних лет описаны единичные наблюдения, касающиеся развития острого ФФТС и синдрома анемии-полицитемии в родах, и этот вопрос требует дальнейших исследований. Также в настоящее время нет единой научно обоснованной точки зрения в отношении сроков планового родоразрешения при ФФТС без проведения лазерной коагуляции анастомозов плаценты. По данным разных авторов, этот срок варьирует от 32 до 37 недель и в каждом случае выбирается в зависимости от акушерской ситуации индивидуально.

В целом, применение амниоредукции при ФФТС по-прежнему является операцией выбора при ранних стадиях, хотя требуется проведение дополнительных исследований для оптимизации тактики ведения таких пациенток.

Литература

1. Михайлов, А.В. Некоторые специфические осложнения монохориального многоплодия / А.В. Михайлов [и др.] // Плод и новорожденный как пациенты. – СПб.: Петрополис, 2015. – 1272 с.
2. Михайлов, А.В. Применение лазерной коагуляции анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме /А.В. Михайлов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2016. – № 19 (2). – С. 161–170.
3. Михайлов, А.В. Опыт применения лазерной коагуляции сосудистых анастомозов плаценты при фето-фетальном трансфузионном синдроме / А.В. Михайлов [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 3 (55). – С. 47–50.
4. El Kateb, A. Update on twin-to-twin transfusion syndrome / A. El Kateb, Y. Ville // Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2008. – Vol. 22 (1) – P. 63–75.
5. Fisk, N.M. The basic and clinical Science of twin-twin syndrome / N.M. Fisk, G.J. Duncombe, M.H.F. Sullivan // Placenta. – 2009. – Vol. 30. – P. 379–390.
6. Mari, G. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amnioreduction Registry / G. Mari [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – Vol. 185 (3). – P. 709–715.
7. Rossi, A.C. Laser treatment and serial amnioreduction as treatment for twin-to-twin transfusion syndrome: a metaanalysis and review of literature / A.C. Rossi, V. D'Addario // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198 (2). – P. 147–152.
8. Wagner, M.M. Short- and long-term outcome in stage I twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery compared with conservative management / M.M. Wagner [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2009; – Vol. 201 (3). – P. 201–286.

A.V. Mikhailov, A.N. Romanovsky, T.A. Kashtanova, A.V. Novikova, A.V. Shlykova, S.A. Potanin, A.A. Kuznetsov

Amnioreduction in stage I twin-to-twin transfusion syndrome

Abstract. *It has been considered successful application of a single fetus amnioreduction to correct stage I of feto-fetal transfusion syndrome during pregnancy 29 weeks and 6 days. During the follow-up a positive dynamics of the amniotic fluid quantity and the fetal growth was observed. The patient was delivered by elective caesarean section due to the development of labor at 33 weeks and 6 days of gestation. The weight of the recipient twin was 2300 g, the donor twin – 2000 g. Apgar score in both fetuses was 7/8. This case clearly demonstrates the feasibility of effective correction of early stage twin-to-twin transfusion syndrome by amnioreduction, which managed to prolong pregnancy for 4 weeks and 6 days, achieving greater morphological and functional fetal maturity and birth weight over 2000 g in both fetuses. Observation confirms the modern concept that early stage of twin-to-twin transfusion syndrome in the third trimester of pregnancy in the absence of progression does not require urgent delivery. It was the interest observation of twin anemia polycythemia syndrome development on a background of chronic twin-to-twin transfusion syndrome. In scientific literature of the last years there are lack of observations concerning an acute syndrome and a syndrome of anemia polycythemia development in labour. Also, currently there is no uniform scientifically based point of view, regarding the timing of the planned delivery in of feto-fetal syndrome without a laser coagulation of anastomoses of the placenta. Using of amnioreduction in twin-to-twin transfusion syndrome still the treatment option of the choice at early stages, but future researches for optimization of stage I management are still required.*

Key words*: monochorionic twins, twin-to-twin transfusion syndrome, arteriovenous placental anastomoses, fetoscopic selective laser coagulation, pregnancy outcomes, amnioreduction, antenatal fetal death, twin anaemia-polycythaemia syndrome.*

Контактный телефон: 8-921-331-30-85; e-mail: artemrom@yandex.ru

УДК 159.9.072–313.42:316.485.6

К.Т. Темирханова[1], С.Г. Цикунов[1],
В.Я. Апчел[2], Е.Д. Пятибрат[2]

Особенности психологического статуса у девочек республики Дагестан, матери которых в догравидарном периоде пережили высокий риск террористической угрозы

[1]Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проанализированы особенности психологического статуса у девочек республики Дагестан, матери которых в догравидарном периоде пережили высокий риск террористической угрозы во время оккупации боевиками в сентябре 1999 г. Выявлено, что легкая депрессия и маскированная депрессия у девочек, матери которых пережили психическую травму, связанную с угрозой жизни, определялась значительно чаще, чем в группе девочек матери которых не переживали витальный стресс. При этом в обеих группах случаев тяжелой депрессии не наблюдалось. Девочки, матери которых в догравидарном периоде пережили психическую травму, связанную с угрозой жизни, демонстрировали высокий уровень нейротизма, который сочетается с интровертностью и лживостью, они показывали склонность к занижению своей самооценки, что сопоставимо с высокой агрессивностью и создает предпосылки к нарушению межличностных контактов и социальной адаптации в целом. Для них также характерны холодность, формальность в контактах, высокая физическая агрессия, негативизм, подозрительность, вербальная агрессия, страхи, необоснованная обидчивость, слабый эмоциональный контроль, низкий уровень ответственности, капризность, повышенная импульсивность, беспокойство, отвлекаемость и недостаточная концентрация внимания. Они, как правило, мало интересуются жизнью школьного коллектива и занимают деструктивную позицию в конфликтах.*

В целом, наиболее значимыми личностными особенностями этих девочек являются: низкий уровень эмоциональной устойчивости, фрустрированность и высокий уровень тревожности.

Ключевые слова**:** *террористический акт, террористическая угроза, психическая травма, здоровье подростков, психологический статус, витальный стресс, дети пострадавших, эмоциональная устойчивость, фрустрированность, высокий уровень тревожности.*

Введение. На современном этапе развития цивилизации стремительно увеличивается частота и масштаб террористических актов, в основном направленных на мирное население. Эта тенденция характерна для всех стран без исключения [1]. Переживание террористической угрозы сопровождается крайне негативными эмоциями и высоким уровнем тревоги, что приводит к нарушениям регуляции вегетативной нервной системы и в конечном итоге соматическим расстройствам [2]. Стоит обратить внимание на то, что на фоне психогенно обусловленных расстройств соматическая патология формируется длительное время и часто при диагностике и лечении врач не соотносит развитие заболевания с ранее перенесенной психической травмой.

В последние годы рядом зарубежных [7, 10] и отечественных авторов [1] представлены результаты исследований связанные с последствиями психической травмы родителей у последующего потомства. Подавляющее большинство этих работ выполнено с помощью эксперимента на лабораторных животных и в связи с этим анализ изменений психологического статуса у девочек республики Дагестан, матери которых в догравидарном периоде пережили высокий риск террористической угрозы, представляет научный интерес [8, 11, 12].

Материалы и методы. Обследованы 548 девочек в возрасте 11–14 лет из республики Дагестан. У 270 из них матери находились в районах, подвергавшихся террористической угрозе и оккупации террористами в 1999 г. (опытная группа – ОГ), 278 девочек являлись потомством матерей, не подвергавшихся витальному стрессу (контрольная группа – КГ). Террористической угрозе и оккупации террористами подвергались Цумадинский, Ботлихский, Хасавюртовский, Новолакский и Буйнакский районы, не подвергались угрозе и оккупации г. Махачкала, Карабудахкентский район и др.

Для оценки психологического статуса и актуального психического состояния использовали опросник Айзенка, опросник children's depression inventory (CDI) [9], опросник депрессии Бека (для подростков) [6], опросник Басса – Дарки [5], детский опросник Кет-

телла, адаптированый для детей младшего школьного возраста (8–13 лет) [4].

Статистический анализ данных проводился с помощью программы SPSS 11.5. Отдельные группы предварительно сравнивали с помощью непараметрического теста Крускала – Уоллиса, а затем значимость различий уточняли с помощью теста Манна – Уитни. В случаях нормальности распределения данных использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп [3].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что девочки, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, в 64% случаев демонстрировали высокий уровень нейротизма, который сочетался с интравертностью и лживостью. Они были склонны к занижению своей самооценки, неуверенности в себе, эмоциональной неустойчивости, ранимости, замкнутости и закомплексованности. Кроме того, они характеризовались агрессивным поведением и неуверенностью в себе. Плохо справлялись с отрицательными эмоциями, такими как обида и тревога. В 32% случаев они демонстрировали высокий уровень нейротизма в сочетании с экстраверсией, характеризовались неадекватно завышенной самооценкой и стремлением к доминированию. Только в 4% случаев девочки этой группы характеризовались эмоциональной стабильностью. Девочки, матери которых не переносили витальный стресс, характеризовались экстравертированностью и эмоциональной стабильностью, они демонстрировали адекватную самооценку и конструктивную позицию в конфликтах (табл. 1).

По данным методики CDI, у 42% девочек, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, выявлено легкое снижение настроения, при этом у 21% – субдепрессия, или маскированная депрессия, у 5% девочек депрессивные расстройства (табл. 2). У 36% девочек, матери которых не подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, наблюдалось легкое снижение настроения, а у 12% девочек определялась маскированная депрессия (табл. 2).

Таблица 1

Результаты опросника «Айзенка», балл, (M±m)

Показатель	ОГ		КГ	
	Возраст, лет			
	11–12 лет	13–14 лет	11–12 лет	13–14 лет
Экстраверсия – интраверсия	9,1±0,5*	9,6±0,3*	13,1±0,4	14,2±0,5
Нейротизм – стабильность	14,2±0,6*	14,5±0,8*	8,1±0,6	7,8±0,4
Склонность к неискренности (лживость)	7,2±0,8*	6,8±0,4*	4,5±0,7	5,1±0,6

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, p<0,01.

Таблица 2

Распределение признаков депрессивного состояния, по данным опросника CDI, %

Показатель	ОГ	КГ
Состояние без депрессии	32	52
Легкое снижение настроения	42	36
Маскированная депрессия	21	12
Депресивное состояние	5	0

Таким образом, у 68% девочек, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, определялись изменения в эмоциональной сфере в виде легкого снижения настроения, маскированной депрессии и депрессивного состояния, что требует пристального внимания со стороны штатных психологов и педагогов.

По данным опросника Бека (табл. 3), у 49% девочек, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, определялась легкая депрессия, у 9% – умеренная, в то время как в КГ легкая депрессия встречалась у 28% девочек, умеренная – 4%.

Результаты опросника Баса – Дарки (табл. 4) свидетельствуют о том, что девочки, матери кото-

Таблица 3

Уровень депрессии в группах, по данным опросника Бека, %

Показатель	ОГ	КГ
Удовлетворительное эмоциональное состояние	42	68
Легкая депрессия	49	28
Умеренная депрессия	9	4

Таблица 4

Результаты опросника Басса-Дарки, балл (M±m)

Показатель	ОГ		КГ	
	Возраст, лет			
	11–12	13–14	11–12	13–14
Физическая агрессия	7,4±1,4*	6,4±2,1	5,1±1,3	4,7±1,7
Косвенная агрессия	4,9±1,9	5,6±1,7*	4,3±2,1	4,6±1,6
Раздражение	5,8±1,9*	6,2±1,4*	4,9±1,6	5,1±1,8
Негативизм	4,5±1,7*	5,5±1,6*	3,5±1,8	3,7±1,4
Обида	5,3±1,8	5,4±1,6	4,8±1,6	5,3±1,6
Подозрительность	6,9±1,8*	7,1±1,7*	5,9±1,8	6,1±1,7
Вербальная агрессия	8,7±2,1*	9,4±1,8*	7,6±2,1	8,2±1,8
Чувство вины	6,3±2,4	6,8±2,2	4,6±2,1	5,2±1,4
Индекс враждебности	12,3±3,2	13,1±3,6	11,1±2,4	11,5±1,9
Индекс агрессивности	27,5±4,1*	25,2±3,2*	17,8±3,4	18,4±3,9

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, p<0,01.

рых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, в возрасте от 11 до 12 лет демонстрировали более высокие показатели физической агрессии, проявляющейся в использовании физической силы при решении проблем с другими детьми, раздражения, т. е. готовности к проявлению негативных эмоций при малейшем возбуждении, негативизма, проявляющегося в оппозиционной модели поведения, подозрительности и вербальной агрессии относительно подростков того же возраста, матери которых не перенесли витального стресса.

У девочек в возрасте от 13 до 14 лет, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, сохраняются такие же тенденции, что и у младших, то есть у них также высокие показатели косвенной агрессии, негативизма, раздражения, подозрительности и вербальной агрессии. Девочки обеих возрастных групп, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, характеризуются высоким индексом агрессивности.

Девочки, матери которых ранее подвергались психической травме, связанной с угрозой жизни, по данным опросника Кеттела (табл. 5), характеризуются холодностью, формальностью в контактах, как правило, мало интересуются жизнью школьного коллектива, в конфликтах не склонны идти на компромисс и занимают деструктивную позицию (фактор A). Для них характерны страхи, необоснованная обидчивость, слабый эмоциональный контроль, низкий уровень ответственности и капризность (фактор C). Высокие показатели по фактору D у этих девочек свидетельствуют о повышенной импульсивности, беспокойстве, отвлекаемости и недостаточной концентрации внимания. Они стремятся к самоутверждению, часто даже игнорируя социальные условности, агрессивно отстаивая свое мнение (фактор E), не интересуются общественными нормами и не стараются их соблюдать, способны ради собственной выгоды на обман (фактор G). Для них также характерны низкий уровень самоконтроля и фрустрированность (фактор Q_4) в отличие от девочек КГ которые более лабильны и эмоциональны.

Таблица 5

Результаты опросника Кеттелла CPQ, балл (M±m)

Показатель	ОГ		КГ	
	Возраст, лет			
	11–12	13–14	11–12	13–14
A	5,2±0,3*	6,4±0,4	8,2±0,4	7,5±0,4
B	6,9±0,7	7,5±0,3	7,2±0,9	6,8±0,4
C	4,1±0,2*	5,2± 0,8*	7,4± 0,7	7,2± 0,6
D	7,8±0,5*	8,1±0,7*	6,5±0,3	6,1±0,4
E	6,7±0,3*	6,1±0,5	4,7±0,2	5,1±0,4
F	5,7±0,2	5,6±0,2	5,3±0,4	5,2±0,5
G	5,1±0,9*	4,9±0,5*	7,5±0,2	8,1±0,3
H	5,7±0,3	6,4±0,2	6,2±0,5	6,4±0,4
I	5,3±0,7	6,2±0,4	6,7±0,5	6,2±0,1
O	5,2±0,3	5,1±0,4	5,7±0,3	5,5±0,4
Q_3	4,2±0,5*	4,4±0,4	6,4±0,3	6,8±0,7
Q_4	7,3±0,7*	6,9±0,5*	4,9±0,4	5,2±0,3

Примечание: * – различия относительно КГ аналогичного возраста, $p<0,01$.

Заключение. Выявлено, что наиболее часто встречающимися личностными особенностями девочек, матери которых пережили стресс угрозы жизни, являются высокий уровень нейротизма, сочетающийся с интровертностью и лживостью. Для них характерны неуверенность в себе, эмоциональная неустойчивость, ранимость в сочетании с агрессивным поведением. У них значительно чаще, чем у девочек КГ, проявляется маскированная депрессия, холодность, формальность в контактах, они мало интересуются жизнью школьного коллектива, в конфликтах занимают деструктивную позицию, в большей мере подвержены аффективным переживаниям, более лабильны и эмоциональны. Для них характерна необоснованная обидчивость, слабый эмоциональный контроль, низкий уровень ответственности, капризность, импульсивность, беспокойство, отвлекаемость, недостаточная концентрация внимания, стремление к самоутверждению, способность ради собственной выгоды на обман, низкий уровень самоконтроля и фрустрированность.

Литература

1. Быховец, Ю.В. Психологическая оценка переживания террористической угрозы: метод. рекомендации / Ю.В. Быховец, Н.В. Тарабрина. – М.: ИП РАН, 2010. – 84 с.
2. Ениколопов, С. Н. Терроризм и агрессивное поведение / С.Н. Ениколопов // Национальный психол. журнал / МГУ. – 2006. – № 11. – С. 28–32.
3. Наследов, А.Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных: учеб. пособие / А.Д. Наследов. – СПб.: Речь, 2004. – 388 с.
4. Райгородский, Д.Я. Практическая психодиагностика: методики и тесты / Д.Я. Райгородский. – Самара: Бахрах-М, 2011. – 667 с.
5. Хван, А.А. Стандартизация опросника А. Басса и А. Дарки / А.А. Хван, Ю.А. Зайцев, Ю.А. Кузнецова // Психологическая диагностика. – 2008. – № 1. – С. 35–58.
6. Beck, A.T. An inventory for measuring depression. / A.T. Beck [et al.] // Archives of general psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.
7. Braga, L.L. Transgenerational transmission of trauma and resilience: a qualitative study with Brazilian offspring of Holocaust survivors / L.L. Braga, M.F. Mello, J.P. Fiks // BMC Psychiatry. – 2012. – № 12. – P 134–136
8. Brieño-Enríquez, M.A., Exposure to Endocrine Disruptor Induces Transgenerational Epigenetic Deregulation of MicroRNAs in Primordial Germ Cells / M.A. Brie o-Enr quez [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – № 10 (4). – P. e0124296.
9. Kovacs, M. The children's depression inventory / M. Kovacs. – New York: Multi-Health Systems, 1992. – 6 p.
10. Rodgers, A.B. Germ Cell Origins of Posttraumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience / A.B. Rodgers, T.L. Bale // Biol. Psychiatry. – 2015. – № 1, Vol. 78 (5). – P. 307–314.

11. Rodgers, A.B. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress / A.B. Rodgers [et al.] // Proc Natl. Acad. Sci. USA. – 2015. – Vol. 112 (44). – P. 13699–13704.

12. Walker, D.M. Paternal transmission of stress-induced phenotypes are transmitted via male germ cells / D.M. Walker [et al.] // Soc Neurosci Abs. – 2015. – P. 504 –505.

K.T. Temirkhanova, S.G. Tsykunov, V.Ya. Apchel, E.D. Pyatibrat

Peculiarities of psychological status of girls in the Republic of Dagestan mothers, which in the period before pregnancy experienced a high risk of terrorist threat

Abstract. *The article analyses the peculiarities of psychological status in girls of the Republic of Dagestan mothers, which before pregnancy the period experienced a high risk of a terrorist threat during the occupation by militants in September 1999, Revealed that mild depression and masked depression in girls mother, which before pregnancy the period experienced trauma associated with the threat of life is determined much more often than in the group of girls whose mothers have not experienced the vital stress. In both groups of cases of severe depression was not observed. Girls whose mothers are in before pregnancy the period experienced mental trauma associated with life-threatening demonstrated a high level of neuroticism, which combined with introversion and falsity, they showed a tendency to an underestimation of their self-esteem, which is comparable to highly aggressive, and creates preconditions for violation of interpersonal contacts and social adaptation. They are also characterized by coldness, formality in contacts, high physical aggression, negativism, suspicion, verbal aggression, fears, unreasonable resentment, poor emotional control, low level of responsibility, moodiness, increased impulsivity, anxiety, distractibility and insufficient concentration of attention. They are usually have little interest in the life of the school community and take a destructive position in conflicts. In general, the most important personal characteristics of these girls are: low level of emotional stability, frustration and a high level of anxiety*

Key words: *terrorist attack, terrorist threat, psychosocial trauma, adolescent health, psychological status, offspring the vital stress, children affected, emotional stability, frustration, high level of anxiety.*

Контактный телефон: 8-911-227-12-34; e-mail: a5brat@yandex.ru

УДК 616.12-008:331.1-085-055.1

Г.А. Усенко[1], Д.В. Васендин[1], А.Г. Усенко[2], Н.А. Шакирова[3]

Взаимосвязь между гелиометеофакторами и уровнем утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией с различным темпераментом

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск
[2]Новосибирский областной госпиталь № 2 ветеранов войн, Новосибирск
[3]Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, Новосибирск

***Резюме**. Между повышением солнечной активности (числа Вольфа, поток радиоизлучения на длине волны 10,7 см), с одной стороны, и атмосферным давлением, температурой воздуха и γ-фоном окружающей среды, с другой, установлена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь. В одних и тех же условиях внешней среды содержание магния в крови и уровень утилизации кислорода тканями организма больных артериальной гипертензией снижался в темпераментальном ряду от высоко- и низкотревожных симпатотоников (холериков и сангвиников) к парасимпатотоникам (высоко- и низкотревожным флегматикам и меланхоликам): холерики > сангвиники > флегматики > меланхолики. За период с 1995 по 2015 г. установлена статистически значимая взаимосвязь между повышением солнечной активности (числа Вольфа, поток радиоизлучения), атмосферного давления, температуры воздуха и γ-фона, с одной стороны, и снижением содержания магния в крови, а также уровня утилизации кислорода тканями у здоровых высоко- и низкотревожных лиц и больных артериальной гипертензией независимо от темперамента, с другой. Можно предположить, что снижение содержания магния в организме и коэффициента утилизации кислорода тканями вызвано воздействием комплекса изучаемых гелиогеофизических факторов или совместно с другими, возможно неизвестными пока факторами. Это воздействие, вероятно, и привело к снижению содержания магния в крови и утилизации кислорода клетками организма как у симпатотоников (холериков и сангвиников), так и у парасимпатотоников (флегматиков и меланхоликов). С этими сдвигами также сочеталось повышение минутного объема крови у всех здоровых высоко- и низкотревожных лиц и пациентов независимо от темперамента. Причем увеличение минутного объема крови у высоко- и низкотревожных холериков и сангвиников было связано с повышением кортизола, а у высоко- и низкотревожных флегматиков и меланхоликов – альдостерона в крови. В группах пациентов в годы высокой солнечной активности увеличилась доля лиц с осложнениями артериальной гипертензии (инфаркты и инсульты). Данные настоящего исследования не позволяют выделить ведущий гелиогеофизический или погодный фактор, с которым связаны физиологические сдвиги.*

***Ключевые слова:** артериальная гипертензия, солнечная активность, γ-фон, утилизация кислорода, корреляция, темперамент, высоко- и низкотревожные холерики, сангвиники, меланхолики и флегматики.*

Введение. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) продолжают лидировать. В условиях нервно-напряжённой жизнедеятельности увеличивается смертность и уровень осложнений АГ и ИБС [9]. Помимо социальных факторов на организм человека действуют природные факторы, в том числе солнечной активности (СА). Преодоление условий внешней среды требует адекватной доставки и утилизации кислорода тканями и соответствующее наличие магния в организме, что проблематично у лиц, страдающих АГ и ИБС [3, 13, 14].

Цель работы. Установить взаимосвязь между показателями солнечной активности, содержанием магния в крови и уровнем утилизации кислорода тканями у мужчин с различными темпераментом и тревожностью, страдающих АГ.

Материалы и методы. В период с 1995 по 2015 г. в условиях поликлиники обследовано 848 инженерно-технических работников – мужчин, в возрасте 44–62 лет (в среднем 54±1,8 лет), у которых в кардиологическом отделении установлена гипертоническая болезнь в стадии II (ГБ-II, степень 2, риск 3). Длительность заболевания в среднем 11,6±1,4 лет. Наличие эссенциальной АГ устанавливалось в соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии [4]. Контролем служили 422 здоровых мужчин этих же цехов, совместимые по основным антропосоциальным показателям. Превалирующий темперамент – холерический (Х), сангвинический (С), флегматический (Ф) и меланхолический (М) – определяли с помощью психологического опросника Айзенка в модификации А.И. Белова [11] путем 3-кратного обследования до лечения (0) и через 3, 6, 9 и 12 месяцев проведения антигипертензивной терапии (АГТ). Прямой аналогии с личностью типа «А», «Б» или «Д» не найдено [12]. Величину реактивной и личностной тревожности определяли по методике Ч. Спилбергера, адаптированной

Ю.Л. Ханиным [15]. К низкотревожным (НТ) отнесены лица, набравшие 32±0,6 балла, к высокотревожным (ВТ) – от 42,8±0,4 баллов и выше. Легкая степень депрессии [1] отмечена только у высокотревожных флегматиков (ВТ/Ф) и меланхоликов (ВТ/М). По заключению психоневрологов в стационарном лечении они не нуждались. Высокотревожные холерики (ВТ/Х) и сангвиники (ВТ/С) получали анксиолитик (в 96% случаев сибазон по 2,5 мг утром и на ночь), а ВТ/Ф и ВТ/М – антидепрессант (в 96% случаев коаксил по 12,5 мг утром и на ночь, в 4% золофт по 25 мг /сут), кроме водителей и НТ-лиц [5,13,14].

Антигипертензивная терапия осуществлялась амбулаторно и включала препараты, утвержденные для практического применения приказом № 254 Минздравсоцразвития России от 22.11.2004 г. для лечения АГ: бета-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), диуретики (гипотиазид), кардиомагнил [10]. Из β-АБ пациенты в 96% случаев получали метопролол по 200 мг/сут (в 4% случаев его аналоги), а НТ/Х и НТ/С по 100 мг/сутки, и гидрохлоротиазид: ВТ/Х и ВТ/С по 25 мг/сут, а НТ по 12,5 мг/сут. Из ингибиторов АПФ пациенты в 96% принимали эналаприл по 20 мг/сут (в 4% случаев его аналоги) + верошпирон по 100–200 мг/сут (в 75%), реже (25%) гидрохлоротиазид по 25 мг/сут, поскольку содержание калия в крови у них было более низким, чем у Х и С. НТ/Ф и НТ/М назначались эналаприл по 10 мг/сут + гидрохлоротиазид (гипотиазид) по 12,5 мг/сут. Все получали панангин по 2 табл/сут и кардиомагнил по 1 табл/сут. С использованием критериев, изложенных в работе [2] нами было установлено, что у здоровых лиц и пациентов с превалированием холерического и сангвинического темперамента активность отделов вегетативной нервной системы (ВНС) смещена в сторону превалирования симпатического, а у таких же лиц флегматического и меланхолического темперамента – в сторону парасимпатического отдела ВНС [13, 14]. АГТ назначалась врачами поликлиник. Приверженность к АГТ в ходе исследования контролировалась врачами предприятий.

Содержание магния (Mg) в сыворотке крови и моче определяли по методу Gindler, Heth, Khayam-Bashi посредством использования биохимических реактивов R1, R2, R3, R4, R5 фирмы «BIOLABO» (Франция) [6]. Для определения коэффициента утилизации кислорода тканями (КУКТ, %) учитывали напряжение кислорода (O_2) в крови (венозной и артериализированной венозной) (pO_2, мм рт. ст.) по апробированной и утвержденной методике [8], а также насыщение (сатурацию) гемоглобина (Hb) кислородом (SaO_2,%), которое определяли с помощью анализатора газов крови «STAT PROFILE. pHOx». Содержание Hb (г/л), определяли гемоглобинцианидным способом на приборе «КФК-2» [7]. Содержание O_2 в крови (CaO_2) рассчитывали по формуле: $CaO_2=1,34\times Hb\times SaO_2$, %/100+$pO_2$, мм рт. ст.×0,0031, где CaO_2 – содержание кислорода в крови (в 1 мл на 100 мл); 1,34 – константа Хюфнера; Hb – содержание гемоглобина в крови (в г на 100 мл); SaO_2,% – насыщение Hb кислородом (в %); pO_2, напряжение кислорода в крови (в мм рт. ст.); 0,0031 – коэффициент растворимости кислорода по Бунзену [8]. Забор крови осуществляли из локтевой вены (в сухую пробирку без консервантов) утром натощак до начала лечения. Калибровочную кривую получали при измерении оптической плотности стандартных растворов нитрата натрия с концентрацией от 5 до 320 мкмоль. Клинические исследования проводили с 8.00 до 10.00 утра натощак до приёма АГТ. Обследуемые наблюдались в течение 12 месяцев (кроме месяца отпуска).

Данные о динамике СА в числах Вольфа (ч.В, у. е.) и радиоизлучения (РИ) на длине волны 10,5 см получали из отдела ионосферно-магнитного прогнозирования Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды, г. Новосибирск. Гамма (γ)-фон (мкР/ч) (дозиметр «Мастер»), атмосферное давление (Р, мм рт. ст.) и температуру (T° C) воздуха на рабочих местах и вне них измеряли с 8.00 до 10.00 ежедневно (20 измерений) и сравнивали с данными Западно-Сибирского управления по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды. Вариации γ-фона за период исследования с 1995 по 2015 г. не вышли за пределы нормальных региональных значений (7–9 мкР/ч).

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики (M±m) с использованием стандартного пакета программ «Statistica 7.0» и параметрического t-критерия Стьюдента, а также вычислением коэффициента корреляции по Пирсону (r). Статистически значимыми считали значения при $p<0,05$. Исследование выполнено с соблюдением положений Хельсинкской декларации по обследованию и лечению людей и одобрено Комитетом по этике Новосибирского государственного медицинского университета от 27.10.2009 г., протокол № 19.

Результаты иих обсуждение. Анализ динамики СА и потока РИ показал повышение СА с 1995–1996 к 2000–2002 гг. Снижение СА происходило до 2005–2006 гг. и оставалось таковым до 2014 г. Вновь менее выраженное, но достоверное повышение СА отмечено в 2015 г. Между значениями ч.В и РИ установлена высокая прямая (r=+0,96) корреляционная связь. Выявлено достоверное повышение мощности γ-фона на рабочих местах в те же годы, что и повышение СА (ч.В и РИ). Изменение γ-фона на рабочих местах обследованных лиц происходило в границах региональной нормы. Корреляционный анализ, проведенный между ч.В и РИ, с одной стороны, и мощностью γ-фона на рабочих местах, с другой, показал наличие достоверной, прямой и высокой степени значимости взаимосвязи (r=+0,90 и r=+0,91 соответственно). Ионизирующие излучения космоса и Солнца задерживаются ионосферой Земли. Можно предположить, что с повышением СА (ч.В и РИ) создавались условия для повышенного выделения радиоактивного газа радона из почвы. Поскольку в природной среде многое взаимосвязано и взаимозависимо, нами проведён корреляционный анализ

между среднегодовыми показателями СА и γ-фона, атмосферного давления и температуры окружающего воздуха в производственных помещениях и вне помещений. Исследование показало наличие достоверной и высокой степени значимости корреляционной взаимосвязи между всеми изучаемыми гелио- и метеофакторами, кроме T°C открытого воздуха. С последней корреляционная взаимосвязь была слабой (r=+0,27) и только с γ-излучением – средней (r=+0,31).

Корреляционный анализ, проведенный между содержанием Mg, с одной стороны, и величиной КУКТ, с другой, показал наличие между ними достоверной и тесной взаимосвязи в группе: Х пациентов +0,831; Х здоровых лиц +0,708; С пациентов +0,880; С здоровых +0,736; Ф пациентов +0,945; Ф здоровых +0,792; М пациентов +0,924; М здоровых лиц +0,920. Из этого следует, что со снижением содержания Mg в крови сочеталось снижение уровня утилизации кислорода тканями. Однако содержание Mg в крови и уровень утилизации кислорода (по КУКТ) у ВТ(НТ) больных АГ, несмотря на лечение, были достоверно ниже по сравнению со здоровыми ВТ(НТ) лицами соответствующего темперамента. Вместе с тем в группах здоровых ВТ(НТ) лиц и больных АГ содержание Mg и величина КУКТ достоверно снижались в последовательном ряду от Х к М: Х > С > Ф > М. Кроме того, содержание Mg в крови у НТ лиц было выше, чем у ВТ лиц соответствующего темперамента, и соответственно ряду Х – С – Ф – М: у здоровых 1,080 – 1,055 – 0,966 – 0,911; ммоль/л, а в ряду НТ пациентов: 1, 018 – 0,960 – 0,816 – 0.814 ммоль/л. Величина КУКТ у НТ обследованных также была выше, чем у ВТ лиц соответствующего темперамента и соответственно ряду Х – С – Ф – М: у здоровых НТ: 38,8 – 36,4 – 35,4 –33,9%, а в ряду НТ-пациентов: 35,9 – 33,9 – 32,5 – 31,2%.

Выявлено достоверное снижение содержания Mg в крови и величины КУКТ у здоровых лиц и пациентов различного темперамента, начиная с 1995–1996 гг. (годы низкой СА) по 2000–2003 гг. (годы высокой СА). В этот же период достоверно увеличился γ-фон на рабочих местах обследованных. Темпераментальные различия в снижении содержания Mg в крови в годы высокой СА заключались в том, у здоровых ВТ(НТ) лиц и пациентов холерического темперамента минимальные значения по содержанию Mg в крови и величине КУКТ достоверно отмечены в 2000 г., у здоровых ВТ(НТ) лиц и пациентов-сангвиников в 2001 г., в группах ВТ(НТ) здоровых лиц и пациентов в 2002 г., а в соответствующих группах меланхоликов в 2003 г. Именно в эти годы максимально увеличился минутный объем крови (МОК) как проявление адаптивной реакции и достоверно возросла доля пациентов с осложнениями АГ. В последующие годы происходило снижение СА и γ-фона рабочих мест, что сочеталось с достоверным повышением содержания Mg в крови и значений КУКТ до 1995–1997 гг., либо эти различия были не существенны. С увеличением СА (ч.В и РИ) и γ-фона к 2015 г., которое было менее выраженным по сравнению с 2000–2002 гг., также установлено снижение содержания Mg в крови и величины КУКТ у всех обследованных здоровых и больных АГ лиц независимо от темперамента.

Корреляционный анализ, проведенный между среднегодовыми значениями гелиогеофизических (ч.В, РИ, γ-фона) и метеорологических (T°C воздуха и Р) факторов, с одной стороны, и содержанием Mg в крови, а также уровнем КУКТ у здоровых лиц и пациентов, с другой, показал наличие достоверной обратной как высокой, так и средней степени значимости взаимосвязи (табл.). Таким образом, с повышением СА, а также сочетающимися с этим процессом повышением атмосферного давления, T°C воздуха и γ-фона на рабочих местах (тесная взаимосвязь) сочеталось снижение содержания Mg в крови и величины КУКТ у всех ВТ(НТ) лиц независимо от темперамента. Можно предположить, что снижение содержания Mg в организме и КУКТ вызваны воздействием комплекса изучаемых гелиогеофизических факторов или совместно с другими, возможно, неизвестными пока факторами. Это воздействие, вероятно, и привело к снижению содержания Mg в крови и утилизации кислорода клетками организма как у симпатотоников (Х и С), так и у парасимпатотоников (Ф и М). С этими сдвигами также сочеталось повышение МОК у всех здоровых ВТ(НТ) лиц и пациентов независимо от темперамента. Причем увеличение МОК у ВТ(НТ) Х и С было связано с повышением кортизола, а у ВТ(НТ) Ф и М – альдостерона в крови. В группах пациентов в годы высокой СА увеличилась доля лиц с осложнениями АГ (инфаркты и инсульты). Данные настоящего исследования не позволяют выделить ведущий гелиогеофизический или погодный фактор, с которым связаны физиологические сдвиги. Вместе с тем в период магнитных бурь, вызванных хромосферными вспышками на Солнце, в 5 раз увеличивалось выделение газа радона из грунта, а в период повышения СА повышалась скорость окисления тиоловых соединений [16]. Можно с большой вероятностью предположить, что в годы высокой СА (по ч.В и РИ), с которой сочеталось повышение атмосферного давления, γ-фона и температуры воздуха (особенно на рабочих местах – в цехах предприятий), развивалась цепь негативных процессов в мембране клетки, что приводило к «потере» Mg, а также изменялась активность ферментов дыхательной цепи, что вместе со снижением содержания Mg в клетке приводило к снижению интенсивности процессов утилизации кислорода тканями. В ответ на эти сдвиги развивалась адаптивная реакция организма у здоровых лиц и у пациентов, проявлением которой было повышение МОК, содержания альдостерона и кортизола. По сравнению с годами низкой СА во всех группах пациентов, особенно Ф и М темперамента, с повышением СА и МОК увеличилась доля лиц с осложнениями АГ.

Выводы

1. Между повышением солнечной активности (числа Вольфа, поток радиоизлучения на длине волны 10,7

см), с одной стороны, и атмосферным давлением, температурой воздуха и γ-фоном окружающей среды, с другой, установлена статистически значимая прямая корреляционная взаимосвязь.

2. В одних и тех же условиях внешней среды содержание магния в крови и уровень утилизации кислорода тканями снижался в темпераментальном ряду от высоко- и низкотревожных симпатотоников (холериков и сангвиников) к парасимпатотоникам (высоко- и низкотревожным флегматикам и меланхоликам) холерики > сангвиники > флегматики > меланхолики.

3. За период с 1995 по 2015 г. установлена статистически значимая взаимосвязь между повышением солнечной активности (числа Вольфа, поток радиоизлучения), атмосферного давления, температуры воздуха и γ-фона на рабочих местах, с одной стороны, и снижением содержания магния в крови, а также уровня утилизации кислорода тканями у здоровых высоко- и низкотревожных здоровых лиц и больных артериальной гипертензией независимо от темперамента, с другой.

Литература

1. Ахметжанов, Э.Р. Шкала депрессии. Психологические тесты / Э.Р. Ахметжанов. – М.: Лист, 1996. – 320 с.
2. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 752 с.
3. Гурфинкель, Ю.И. Ишемическая болезнь сердца и солнечная активность / Ю.И. Гурфинкель. – М.: ИИКЦ «Эльф-3», 2004. – 170 с.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.
5. Довженко, Т.В. Антидепрессанты коаксил и золофт в комплексном лечении больных артериальной гипертензией с расстройствами аффективного спектра / Т.В. Довженко, К.В. Тарасова, Е.А. Нестерова [и др.] // Росс. мед. журн. – 2004. – № 1. – С. 15–18.
6. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. – М.: ГЭОТАР, 2007. – 800 с.
7. Недошивин, А.О. Применение милдроната в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности / А.О. Недошивин, А.Э. Кутузова, Н.Б. Перепеч // Клиническая медицина. – 1999. – Т. 77, № 3. – С. 41–43.
8. Нормальная физиология человека / Под ред. Б.И. Ткаченко. – М.: Медицина, 2005. – 928 с.
9. Погосова, Г.В. Изменение нейропластичности мозга на фоне стресса и возможность её коррекции у кардиологических больных / Г.В. Погосова [и др.] // Кардиология. – 2009. – Т. 49, № 6. – С. 67–71.
10. Приказ № 254 Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 22.11.2004 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артериальной гипертонией». – М., 2004. – 12 с.
11. Столяренко, Л.Д. Опросник Айзенка по определению темперамента. Основы психологии / Л.Д. Столяренко. – Ростов н/Д: Феникс, 1997. – 736 с.
12. Сумин, А.Н. Поведенческий тип личности «Д» (дистрессорный) при сердечно-сосудистых заболеваниях / А.Н. Сумин // Кардиология. – 2010. – Т. 50. – № 10. – С. 66–73.
13. Усенко, Г.А. Особенности липидного обмена и осложнений артериальной гипертензии в зависимости от психосоматического статуса пациента и варианта лечения / Г.А. Усенко, Д.В. Васендин, А.Г. Усенко // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 6. – С. 742–751.
14. Усенко, Г.А. Особенности утилизации кислорода организмом больных артериальной гипертензией в дни магнитных бурь в зависимости от психосоматического статуса и варианта лечения / Г.А. Усенко, А.Г. Усенко, Д.В. Васендин // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2015. – Т. 101, № 1. – С. 123–133.
15. Ханин, Ю.Л. Исследование тревоги в спорте / Ю.Л. Ханин // Вопр. психол. – 1978. – № 6. – С. 94–106.
16. Электромагнитные поля в биосфере. Т.1 / Под ред. Н.В. Красногорской. – М.: Наука, 1984. – 376 с.

G.A. Usenko, D.V. Vasendin, A.G. Usenko, N.A. Shakirova

The relationship between heliometeotropic and oxygen utilization level of organism of the patients with arterial hypertension with different personalities

Abstract. *Between increased solar activity (the Wolf number, radio flux at wavelength 10,7 cm), on the one hand, and atmospheric pressure, air temperature and γ is the background of the environment, on the other, a statistically significant direct correlation relationship was established. In the same environmental conditions, the content of magnesium in the blood and utilization of oxygen by body tissues of patients with hypertension decreased in temperamental range from high- and lowanxiety sympathotonics (choleric and sanguine) to parasympathotonics (high- and lowanxiety phlegmatic and melancholic): choleric > sanguine > phlegmatic > melancholic. For the period of the study 1995–2015 is a statistically significant relationship between the increase in solar activity (the Wolf number, the flux of radiation), atmospheric pressure, air temperature, and γ is the background, on the one hand, and, on the other, a decrease in the content of magnesium in the blood and utilization of oxygen by the tissues in healthy high- and lowanxiety persons and patients with hypertension, regardless of temperament. It can be assumed that the decrease in the content of magnesium in the body and the oxygen utilization factor of tissues are caused by the influence of a complex of studied heliogeophysical factors or together with other factors. This effect probably led to a decrease in the magnesium content in the blood and the utilization of oxygen by the body cells in both sympathotons (choleric and sanguine) and parasympatotonics (phlegmatic and melancholic). These shifts also combined an increase in the minute volume of blood in all healthy high and low anxious individuals and patients, regardless of temperament. Moreover, an increase in the minute volume of blood in high- and low-anxiety choleric and sanguine patients was associated with an increase in cortisol, while in high- and low-anxiety phlegmatic patients and melancholics an increase in aldosterone in the blood. In the groups of patients in the years of high solar activity, the proportion of people with complications of hypertension (infarcts and strokes) has increased. The data of this study do not allow us to identify the leading heliogeophysical or weather factor, which is associated with physiological changes.*

Key words**:** *arterial hypertension, solar activity, γ-background, utilization of oxygen, correlation, temperament, high- and low-anxiety cholerics, sanguine, melancholics and phlegmatics.*

Контактный телефон: +7-913-943-37-92; e-mail: vasendindv@gmail.com

УДК 616-006:612.57]-092.9:612.017.1

А.В. Ефремов, М.Е. Тулеутаев, И.Д. Сафронов, Е.Н. Самсонова, И.А. Кривошапкин, Д.Л. Колодин, Е.В. Овсянко

Изменение параметров иммунитета и апоптоза у животных с карциносаркомой Walker 256 после воздействия общей гипертермии (43,5°С)

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

Резюме. *Анализируется динамика изменения параметров иммунитета и апоптоза у животных с карциносаркомой Walker 256 после воздействия общей гипертермии (43,5°С). Установлено, что особенности иммуномодулирующего и апоптозстимулирующего действия гипертермии (43,5°С) на животных – опухоленосителей заключаются в следующем: эффект гипертермии проявляется ростом количества лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD20^+$) на 7-е сутки и снижением к 14-м суткам эксперимента. На фоне временного повышения лимфоцитов Th 1-го типа отмечается более стойкое увеличение содержания интерферона-γ, что является отражением активности клеточных иммунных реакций организма в ответ на гипертермию. Кроме того, обнаружено повышение уровней экспрессии проапоптотических белков Bad, Bax и снижение уровня экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 в постгипертермическом периоде. Так, показатели экспрессии белка Bad в клетках карциносаркомы Walker 256 на 7-е и 14-е сутки постгипертермического периода стали достоверно ($p<0,05$) выше соответственно в 2,05 и 2,15 раза по сравнению с исходным состоянием. Экспрессия уровня белка Bax была также выше соответствующего показателя до сеанса гипертермии (43,5°С), на 7-е и 14-е сутки в 3,52 и 1,69 раза соответственно ($p<0,05$). Полагаем, что гипертермия как методика, не связанная с прямым термическим повреждением опухолевой ткани, способна оказывать иммуномодулирующий и апоптозстимулирующий эффекты.*

Ключевые слова*: карциносаркома Walker 256, иммунитет, апоптоз, общая гипертермия, иммуномодулирующее и апоптозстимулирующее действие гипертермии, постгипертермический период, проапоптотические белки, животные-опухоленосители.*

Введение. Современные методы терапии злокачественных опухолевых заболеваний не всегда достигают должного результата [5]. Поэтому все большее внимание приобретают альтернативные способы воздействия на злокачественный клеточный рост. Одним из таких способов регуляции активности опухолевого процесса может являться гипертермия. Ее использование в лечении опухолевых заболеваний в последнее время вызывает повышенный интерес в силу своей эффективности и общедоступности [4].

Известно, что злокачественные опухоли обладают иммунодепрессивным эффектом на иммунологическую реактивность организма, преодолеть который методами традиционной терапии не всегда возможно. Устойчивая противоопухолевая протекция достигается за счет индукции как $CD8^+$ Т-клеточного, так и гуморального ответа [9]. Показано, что интерферон- γ (IFN-γ) является важным цитокином, ответственным за развитие клеточных иммунных реакций, его уровни в крови имеют большое значение при оценке иммунного статуса при канцерогенезе. [13].

Показано, что процессы гиперплазии регулируются факторами роста и апоптозом. Механизм запуска последнего в гиперплазированной ткани может осуществляться через CD95-рецептор [17]. Считается, что апоптоз принадлежит к одному из механизмов гибели злокачественных клеток, и что его модуляция может изменять резистентность опухоли к терапии [1]. Поэтому важной задачей в этих условиях является поиск путей направленной коррекции иммунитета и стимуляции апоптоза опухолевых клеток. Показано, что гипертермия способна индуцировать апоптоз в опухолевых клетках, а также значительно усиливать противоопухолевое действие химиотерапевтических средств [15]. Имеются данные об иммуномодулирующих свойствах гипертермии [12], в связи с чем целесообразно исследовать характер перестройки иммунной системы и активности апоптоза у животных – опухоленосителей при воздействии общей гипертермии.

Цель исследования. Изучить особенности изменения параметров иммунитета и апоптоза у крыс с карциносаркомой Walker 256 после сеанса общей гипертермии (43,5°С).

Материалы и методы. Исследования проведены на 75 крысах-самцах линии Wistar массой 180–200 г и возрастом 2,5 мес. Работа с животными выполнялась согласно директивам Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации. Для экспериментального опухолевого роста использовали перевиваемый штамм карциносаркомы Walker 256, поддерживаемый in vivo в лаборатории физиологической генетики Научно-исследовательского института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (Новосибирск). Суспензию клеток Walker 256 вводили крысам в мышцу бедра (10^6 клеток в 0,1 мл 0,9% раствора NaCl). Через 5 суток после перевивки опухоли, когда ее объем достигал 2,5±0,5 $см^3$, животных подвергали воздействию ОГ.

Способ моделирования искусственной ОГ у мелких лабораторных животных [3] основывался на разогревании крысы в резервуаре универсального водного термостата «BWT-U», предназначенного для точного поддержания установленной температуры в диапазоне от 25°С до 100°С. Уровень ОГ, при котором прекращали разогрев животных, определялся ректальной температурой 43,5°С (стадия теплового удара). Время разогревания животного было индивидуальным, не зависело от исходной температуры тела, массы и составляло не более 17 мин. Забор крови для исследования параметров иммунитета и апоптоза выполнялся перед ОГ (исходное состоянте), а также на 7-е и 14-е сутки после сеанса ОГ.

Иммунологическое исследование проводилось путем определения моноклональных антител (МАТ) к CD3, CD4, CD8, CD16 и CD20 антигенам (LifeSpan BioSciences и MyBioSource, Inc.) в реакции иммунной флюоресценции с учетом результатов на люминесцентном микроскопе «AXIO SCOPE A1 LED» фирмы «Carl Zeiss» (Германия). Концентрацию IFN-γ в сыворотке крови определяли с использованием тест-системы «ProCon IF-gamma» общества с ограниченной ответственностью «Протеиновый контур», используя иммуноферментный анализ.

Состояние апоптоза опухолевых клеток Walker 256 анализировали по уровню экспрессии белков семейства Bcl-2 на парафиновых срезах с помощью непрямого стрептавидин-авидинового метода [6]. Для выявления Bcl-2 и Bad использовали мышиные моноклональные антитела (BD Biosciences), для выявления Bax применяли кроличьи поликлональные антитела (BD Biosciences). Выраженность экспрессии антигенов в опухолевых клетках оценивали по интенсивности иммуногистохимического окрашивания по программе «Axio Vision 4.7.1» фирмы «Carl Zeiss» (Германия) и блока автоматических измерений. В программу вычислений вводили значение процента площади позитивно окрашиваемых опухолевых элементов.

Полученные количественные данные обрабатывали с использованием методов статистики [2], уровень значимости различий средних величин оценивали на основании t-критерия Стьюдента для уровня достоверности 95% ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что содержание $CD3^+$-лимфоцитов в крови у крыс с карциносаркомой Walker 256 на 7-е сутки постгипертермического периода достоверно ($p<0,05$) превосходит исходный уровень на 11,1%, хотя к 14-м суткам наблюдения эти различия исчезают. Аналогичная ситуация наблюдается и при анализе уровней $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD20^+$-лимфоцитов, когда увеличение содержания изучаемых лимфоцитов отмечается на 7-е сутки эксперимента при последующем снижении на 14-е сутки постгипертермического периода (табл. 1).

Таблица 1

Динамика параметров иммунитета у животных с карциносаркомой Walker 256 после воздействия общей гипертермии, M±m

Показатель	Сроки обследования животных		
	Исходное состояние	7-е сутки после ОГ	14-е сутки после ОГ
$CD3^+$-лимфоциты, %	52,4±2,10	58,0±2,33*	51,4±2,54
$CD4^+$-лимфоциты,%	26,4±2,15	31,5±2,06*	26,5±1,95
$CD8^+$-лимфоциты,%	16,1±1,25	18,8±1,11*	17,6±1,23
$CD16^+$-лимфоциты,%	10,5±0,90	10,1±0,87	8,2±0,77
$CD20^+$-лимфоциты,%	12,1±0,90	14,8±1,57*	11,5±0,88
IFN-γ, пкг/мл	7,01±0,89	14,1±1,21*	12,0±1,32*

Примечание: * – различия по сравнению с исходным состоянием, $p<0,05$.

Рассчитанный дополнительно показатель иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8) не выявил значимых различий. Подобная закономерность отмечалась и для содержания $CD16^+$-лимфоцитов в крови в группе животных с карциносаркомой Walker 256, подвергшихся воздействию ОГ.

Установлено, что концентрация IFN- в сыворотке крови животных с карциносаркомой Walker 256 после ОГ на 7-е и 14-е сутки постгипертермического периода превышает исходные результаты соответственно в 2,04 и 1,71 раза ($p<0,05$). Таким образом, особенности иммуномодулирующего влияния гипертермии (43,5°С) на животных – опухоленосителей заключаются в следующем: эффект ОГ проявляется ростом количества лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ и $CD20^+$) на 7-е сутки и снижением к 14-м суткам эксперимента. На фоне временного повышения после ОГ лимфоцитов Th 1-го типа отмечается более стойкое повышение содержания IFN-γ, что является отражением активности клеточных иммунных реакций организма в ответ на гипертермию.

Полагаем, что иммунологические сдвиги при гипертермии зависят прежде всего от температурного режима. A. Dieing et al. [11] показали, что в режиме гипертермии (41,8°С) происходит апоптоз различных субпопуляций лимфоцитов. После

гипертермии (42,3°С) снижается уровень $CD8^+$ и $CD5^+$-лимфоцитов, а уровень $CD4^+$-лимфоцитов не изменяется [14]. В то же время включение гипертермии в терапию саркомы SCCVII у мышей линии С3Н не приводит к увеличению числа $CD3^+$ и $CD8^+$-лимфоцитов [18]. Кроме того, при гипертермии часто встречается абскопальный эффект, что связано, вероятно, с интенсивной стимуляцией иммунной системы при массированной экспрессии опухолевых антигенов, вызванной повышением мембранной проницаемости при термическом воздействии [19].

При воздействии ОГ возрастает уровень экспрессии проапоптотических белков Bad и Bax. Так, показатели экспрессии белка Bad в клетках карциносаркомы Walker 256 на 7-е и 14-е сутки постгипертермического периода стали достоверно ($p<0,05$) выше соответственно в 2,05 и 2,15 раза по сравнению с исходным состоянием. Экспрессия уровня белка Bax была также выше соответствующего показателя до сеанса гипертермии (43,5°С), на 7-е и 14-е сутки в 3,52 и 1,69 раза соответственно ($p<0,05$), таблица 2.

Таблица 2

Динамика параметров апоптоза клеток карциносаркомы Walker 256 у животных после воздействия общей гипертермии, % (M±m)

Показатель	Сроки обследования животных		
	Исходное состояние	7-е сутки после ОГ	14-е сутки после ОГ
Bcl-2	20,9±1,55	13,3±1,5*	9,1±1,41*
Bad	33,1±2	67,8±3,6*	71,0±1,7*
Bax	20,1±2	70,9±5*	34,0±1,6*

Примечание: * – различия по сравнению с исходным состоянием, $p<0,05$.

Высвобождение этих белков происходит при повышении проницаемости мембран митохондрий под контролем белков семейства Bcl-2/Bax, которые непрерывно взаимодействуют друг с другом, находясь в динамическом равновесии между гомо- и гетеродимерами [10]. Уровень экспрессии Bc1-2 в клетках карциносаркомы Walker 256 у крыс при воздействии ОГ на 7-е и на 14-е сутки эксперимента был достоверно ниже исходных показателей в 1,57 и 2,29 раза соответственно ($p<0,05$). Следовательно, особенностью термического воздействия на опухолевую ткань является проапоптотический эффект, который может носить и отсроченный характер. Подтверждением этого могут являться данные N. Meggyeshazi et al. [16], которые экспериментально установили, что апоптотическое повреждение клеток опухоли после однократной термической процедуры проградиентно нарастает в течение 3-х суток. При этом важное значение отводится стимуляции экспрессии белков HSP и p53, что сопровождается высокой системной иммуногенностью апоптотической реакции [7, 8].

Заключение. Поскольку гипертермия сегодня понимается как методика, не связанная с прямым термическим повреждением опухолевой ткани, то можно утверждать, что гипертермия способна оказывать иммуномодулирующий и апоптозстимулирующий эффекты.

Литература

1. Владимирская, Е.Б. Апоптоз и его роль в развитии опухолевого роста / Е.Б. Владимирская, А.А. Масчан, А.Г. Румянцев // Гематол. трансфузиол. – 1997. – № 5. – С. 4–9.
2. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М., 1999. – 275 с.
3. Ефремов, А.В. Патент 2165105 Российская Федерация. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / А.В. Ефремов [и др.] // Опубликовано 12.10.2001.
4. Курпешев, О.К. Гипертермические методы лечения / О.К. Курпешев // Онкология: национальное руководство. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. – С. 438–447.
5. Северин, Е.С. Проблемы и перспективы современной противоопухолевой терапии / Е.С. Северин, А.В. Родина // Успехи биологической химии, 2006. – Т. 46. – С. 43–64.
6. Эллиниди, В.Н. Практическая иммуногистохимия: метод. реком. / В.Н. Эллиниди, Н.В. Аникиев. Н.А. Максимов. – СПб., 2002. – 207 с.
7. Andocs, G. Oncothermia treatment induced immunogenic cancer cell death / G. Andocs [et al.] // Oncothermia J. – 2013. – № 9. – P. 28–37.
8. Andocs, G. Upregulation of heat shock proteins and the promotion of damage-associated molecular pattern signals in a colorectal cancer model by modulated electrohyperthermia / G. Andocs [et al.] // Cell Stress Chaperones. – 2015. – Vol. 20 (1). – P. 37–46.
9. Bos, R. CD4+ T-cell help in the tumor milieu is required for recruitment and cytolytic function of CD8+ T lymphocytes / R. Bos, L.A. Sherman // Cancer Research. – 2010. – Vol. 70 (21). – P. 8368–8377.
10. Chinaiyn, A.M. Molecular ordering of the cell death pathway - Bcl-2 and Bcl-X(L) function upstream of the CED-3-like apoptotic proteases / A.M. Chinaiyn // J. Biol. Chem. – 1996. – Vol. 271. P. 4573–4576.
11. Dieing, A. Whole body hyperthermia induces apoptosis in subpopulation of blood lymphocytes / A. Dieing [et al.] // Immunobiology. – 2003. – Vol. 207 (4). – P. 265–273.
12. Fuggetta, M.P. In vitro effect of hyperthermia on natural cell-mediated cytotoxicity / M.P. Fuggetta [et al.] //Anticancer Res. – 2000. – Vol. 20 (3A). P. 1667–1672.
13. Kalos, M. Biomarkers in T cell therapy clinical trials / M. Kalos // J. Transl. Med. – 2011. – № 9. – P. 138.
14. Kearns, R.J. The effects of extracorporal whole body hyperthermia on the functional and phenotypic features of canine peripheral blood mononuclear cells (PBMC) / R.J. Kearns [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 116 (1). – P. 188–192.
15. Luchetti, F. Hyperthermia triggers apoptosis and affects cell adhesiveness in human neuroblastoma cells / R.J. Kearns [et al.] // Histol. Histopathol. – 2003. – Vol. 18 (4). – P. 1041–1052.
16. Meggyeshazi, N. DNA fragmentation and caspase-independent programmed cell death by modulated electrohyperthermia / N. Meggyeshazi [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2014. – Vol. 190 (9). – P. 815–822.
17. Peter, M.E. The role of CD95 and CD95 ligand in cancer / M.E. Peter [et al.] // Cell Death Differ. – 2015. – Vol. 22 (4). – P. 549–559.

18. Qin, W. Modulated electro-hyperthermia enhances dendritic cell therapy through an abscopal effect in mice / W. Qin [et al.] // Oncol. Rep. – 2014. – Vol. 32 (6). – P. 2373–2379.

19. Yoon, S.M. Case of abscopal effect with metastatic non-small-cell lung cancer / S.M. Yoon, J.S. Lee // Oncothermia J. – 2012. – № 5. – P. 53–57.

A.V. Efremov, M.E. Tuleutayev, I.D. Safronov, E.N. Samsonova, I.A. Krivoshapkin, D.L. Kolodin, E.V. Ovsyanko

Changing immunity and apoptosis in animals with carcinosarcoma Walker 256 after exposure to whole body hyperthermia (43,5°C)

Abstract. *The dynamics of immune parameters changes and the apoptosis in animals with carcinosarcoma Walker 256 after exposure to whole body hyperthermia (43,5°C) is analyzed. It was found that the features of immunomodulatory and apoptosis modulatory effects of hyperthermia (43,5°C) in animals with tumors are as follows: the effect of hyperthermia is manifested by increasing number of of lymphocytes ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD20^+$) on day 7 and decreasing to 14 th day of the experiment. Against the backdrop of a temporary increase of lymphocytes Th 1-type notes a persistent increase of interferon-γ, which is a reflection of the activity of the cellular immune reactions of the body in response to hyperthermia. Furthermore, it was found the increasing of expression levels of pro-apoptotic protein Bad, Bax and decreasing of level of expression of the protein Bcl-2 anti-apoptotic in posthyperthermal period. For example, protein expression indicators in Bad carcinosarcoma Walker 256 cells at the 7th and 14th day posthyperthermal period were significantly ($p<0,05$) higher, respectively, 2,05 and 2,15 times as compared with the initial state. The expression of Bax protein level was also higher than the corresponding figure before the session of hyperthermia (43,5°C), on the 7th and 14th day in 3,52 and 1,69 times, respectively ($p<0,05$). We assume that hyperthermia as the method that is not related to the direct thermal damage to the tumor tissue is capable to provide immunomodulatory and apoptosis modulatory effects.*

Key words: *Walker carcinosarcoma 256, immunity, apoptosis, total hyperthermia, immunomodulatory and apoptosis modulatory effects of hyperthermia, posthyperthermal period, pro-apoptotic protein, tumor-bearing animals.*

Контактный телефон: +7-913-985-43-62; e-mail: eav48@yandex.ru

УДК 616.314.8

И.В. Гайворонский[1, 2], М.Г. Гайворонская[1, 2],
Н.И. Конкина[1], А.А. Пономарев[3], Ю.А. Фарафонова[4]

Анатомическое обоснование новых методик изучения ретромолярного пространства нижней челюсти при ретенции зубов мудрости

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
[3]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород
[4]Стоматологическая клиника «Люкс-Дент», Белгород

***Резюме**. Краниометрическое исследование проведено на 60 нижних челюстях взрослых людей, систематизированных на три группы: I группа – с наличием полностью прорезавшихся нижних третьих моляров, II группа – с ретенцией нижних третьих моляров и III группа – без нижних зубов мудрости. Наряду со стандартными морфометрическими размерами введены нестандартные параметры, характеризующие ретромолярное пространство. Разработано и введено новое понятие «углового треугольника», вершины которого соединяют дистальную поверхность нижнего второго моляра с отверстием нижней челюсти и ее углом. Установлено наличие корреляционной зависимости различной степени выраженности между размерами, характеризующими ретромолярное пространство с другими угловыми и линейными параметрами нижней челюсти. Доказано, что наибольшее количество связей наблюдается у признаков, характеризующих стороны углового треугольника. Установлено, что площадь углового треугольника статистически значимо не различается между группами с полностью прорезавшимися третьими молярами и их ретенцией и составляет в среднем 392,6±16,1 и 341,4±10,4 мм^2 соответственно, однако в группе с отсутствием зачатков данных зубов – существенно меньше (286,1±9,4 мм^2). Полученные данные свидетельствуют об изменении темпов роста нижнечелюстной кости только в случае отсутствия нижних третьих моляров, а также о сходном характере роста нижней челюсти в области ее угла при наличии зачатков зубов мудрости вне зависимости от того, будет ли наблюдаться их полноценное прорезывание или нет.*

***Ключевые слова:** нижняя челюсти, ретенция, нижние зубы мудрости, третьи моляры, угловой треугольник, ретромолярное расстояние, ретромолярное пространство, зона роста нижней челюсти.*

Введение. Ретенция третьих моляров встречается наиболее часто среди аномалий прорезывания постоянных зубов. По данным ряда авторов [5, 10, 11], от 4 до 18% пациентов стоматологического профиля обращаются за хирургической и ортодонтической помощью по поводу данного заболевания. При этом частота ретенции зубов мудрости и осложнений, связанных с ней, характеризуется тенденцией к росту.

В этиологии данного заболевания отдельное место отводится филогенетическим факторам. Т.Г. Робустова [8], А.Т. Руденко [9] указывают на то, что недостаток места в ретромолярной области для полноценного и своевременного прорезывания нижних третьих моляров связан с редукцией челюсти в процессе филогенеза и ее недоразвитием в процессе онтогенеза [8, 9].

Ретенция третьих моляров может являться причиной таких осложнений, как резорбция твердых тканей рядом стоящих зубов, образование патологических карманов, фолликулярные кисты, невралгические боли, патологические переломы челюсти, остеомиелит, флегмоны, сепсис и т. д. [4, 6, 12]. Поэтому рациональная организация лечебно-профилактических мероприятий у пациентов с затрудненным прорезыванием нижних третьих моляров подразумевает под собой также комплекс мер, направленных на раннюю диагностику данного заболевания и своевременное его лечение до развития осложнений.

Цель исследования. Анатомически обосновать новые методики изучения параметров ретромолярного пространства и их взаимосвязи с другими размерами нижней челюсти для выявления дополнительных причин развития ретенции третьих моляров нижней челюсти.

Материалы и методы. Краниометрическое исследование проведено на 60 нижних челюстях взрослых людей, которые были разделены на три группы: I группа – с наличием полностью прорезавшихся нижних третьих моляров, II группа – с ретенцией нижних третьих моляров и III группа – без нижних зубов мудрости. В качестве базовых измерялись следующие линейные и угловые параметры нижней челюсти: угол нижней челюсти, высота ветви, угловая ширина, мыщелковая ширина, проекционная длина от углов, толщина тела нижней челюсти [1]. Для изучения ретромолярного пространства измеряли ретромо-

лярное расстояние, толщину тела нижней челюсти в ретромолярной области, высоту тела нижней челюсти в ретромолярной области.

Термин ретромолярное расстояние обозначает расстояние по прямой линии между дистальным краем коронки второго моляра и отверстием нижней челюсти [9]. Поскольку одним из ориентиров данного параметра является отверстие нижней челюсти, мы измерили следующие размеры для изучения его топографии: расстояние от отверстия нижней челюсти до ее вырезки, расстояние от отверстия нижней челюсти до ее угла, расстояние от отверстия нижней челюсти до переднего края ее ветви, расстояние от отверстия нижней челюсти до заднего края ее ветви.

В связи с тем, что двусторонняя ретенция встречается реже, чем односторонняя, для изучения симметричности нижней челюсти измерялось расстояние от подбородочного выступа до угла нижней челюсти с контрлатеральных сторон.

Наряду с этим нами введено новое понятие «углового треугольника», сторонами которого являются АВ – ретромолярное расстояние; ВС – расстояние от отверстия нижней челюсти до ее угла; АС – расстояние от угла нижней челюсти до дистального края второго нижнего моляра (рис. 1).

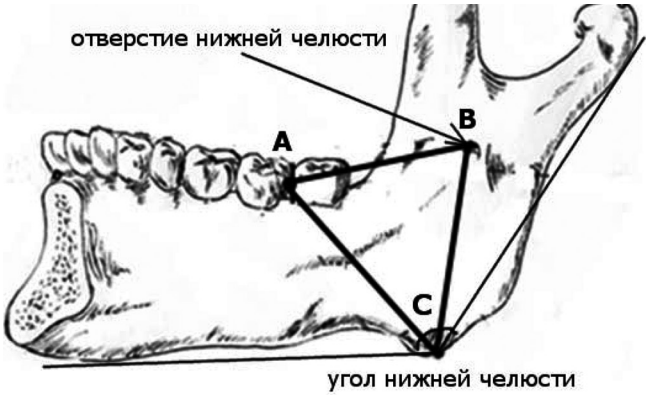


Рис. 1. Угловой треугольник АВС нижней челюсти

Для измерения площади данного треугольника использовалась формула Герона:

$$S=\sqrt{p\times(p-a)\times(p-b)\times(p-c)},$$

где p – полупериметр треугольника, a, b, c – длины сторон треугольника.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Для каждого признака определялись среднее арифметическое значение и ошибка среднего арифметического. Для выявления значимости различия между средними величинами с контрлатеральных сторон определялся t-критерий Стьюдента. Для изучения тесноты связи каждого признака с остальными использовалась линейная корреляция Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Статистически достоверные различия краниометрических параметров между исследованными группами наблюдались по высоте и толщине тела нижней челюсти в ретромолярной области, ретромолярному расстоянию, а также сторонам ВС и АС углового треугольника (табл.). Между значениями показателей, полученных с контрлатеральных сторон, достоверные различия отсутствовали.

Достоверной разницы между расстоянием от подбородочного выступа до угла нижней челюсти справа и слева не выявлено, хотя данный показатель характеризует симметричность нижней челюсти и его измерение важно при изучении этиологии затрудненного прорезывания нижнего третьего моляра, в первую очередь, в случае односторонних форм данного заболевания. Соответственно, не следует утверждать о неравномерности развития тела нижней челюсти при ретенции.

Установлено, что толщина тела нижней челюсти на уровне середины ретромолярного пространства находится в прямой корреляционной зависимости от толщины тела нижней челюсти на уровне второго моляра (r=0,52) и прямой зависимости от ретромолярного расстояния (r=0,49).

Высота тела нижней челюсти в ретромолярной области находится в обратной корреляционной зависимости от значений угла нижней челюсти (r= –0,68) и в прямой зависимости от расстояния между отверстием нижней челюсти и ее углом (r=0,62).

Ретромолярное расстояние находится в прямой корреляционной зависимости от проекционной длины от углов (r=0,45) и расстояния от отверстия нижней челюсти до переднего края ее ветви (r=0,48).

Расстояние от подбородочного выступа до угла нижней челюсти находится в умеренно выраженной прямой корреляционной зависимости от стороны АС углового треугольника (r=0,44), проведенной как расстояние от отверстия нижней челюсти до ее угла. Иными словами, показатели, характеризующие симметричность строения нижней челюсти, напрямую зависят от линейных параметров, характеризующих ретромолярное пространство.

Выявлено, что расстояние от отверстия нижней челюсти до ее угла (сторона ВС углового треугольника) находится в обратной корреляционной зависимости от значений угла нижней челюсти (r= –0,66) и в прямой корреляционной зависимости от высоты ее ветви (r=0,43). Значения расстояния от середины второго нижнего моляра до угла нижней челюсти (сторона С углового треугольника) находятся в умеренно выраженной прямой корреляционной зависимости сразу от 7 линейных параметров нижней челюсти: высоты ветви (r=0,43), угловой ширины (r=0,57), мыщелковой ширины (r=0,41), проекционной длины от углов (r=0,54), расстояния от подбородочного выступа до угла нижней челюсти (r=0,44), ретромолярного расстояния (r=0,52) и высоты тела нижней челюсти в ретромолярной области (r=0,42).

Таблица

Средние значения изученных краниометрических параметров, $X \pm m_x$

Показатель	I группа	II группа	III группа
Угол нижней челюсти M.79, °	123,4±1,1	123,9±0,9	122,6±0,8
	124,6±0,9	124,1±0,8	124,5±0,9
Высота ветви M.70, мм	58,9±1,4	58,4±0,8	57,2±0,6
	57,6±1,2	58,2±0,7	56,9±0,7
Угловая ширина M.66, мм	94,2±1,1	96,1±1,5	95,8±1,2
Мыщелковая ширина M.65, мм	117,6±1,0	113,6±1,4	114,9±1,2
Проекционная длина от углов M.68, мм	69±1,1	73,9±1,2	71,3±1,3
Расстояние от подбородочного выступа до угла нижней челюсти, мм	90,4±1,1	89,2±1,6	88,4±1,5
	91,2±0,9	89,6±1,4	90,5±1,3
Толщина нижней челюсти на уровне второго моляра, мм	11,7±0,3	10,6±0,5	11,1±0,7
	12,2±0,3	11,2±0,9	10,9±0,8
Толщина тела нижней челюсти в ретромолярной области, мм	8,7±0,3	9,4±0,5	6,8±0,4*,**
	9,0±0,4	9,3±0,6	6,9±0,8*,**
Высота тела нижней челюсти в ретромолярной области, мм	29,7±0,5	27,5±0,6	24,1±0,9*,**
	29,5±0,6	28,1±0,5	24,2±0,7*,**
Расстояние от отверстия нижней челюсти до вырезки, мм	25,2±0,6	24,8±0,8	24,1±0,6
	24,8±0,6	23,9±0,5	23,9±0,8
Расстояние от отверстия нижней челюсти до угла, мм	24,2±0,7	24,8±0,8	23,5±0,6
	25,0±0,5	24,3±0,6	22,9±0,5
Расстояние от отверстия нижней челюсти до переднего края ее ветви, мм	18,7±0, 4	16,8±0,5	17,9±0,7
	18,1±0,4	16,9±0,4	17,4±0,6
Расстояние от отверстия нижней челюсти до заднего края ее ветви, мм	14,7±0,4	14,3±0,5	13,8±0,7
	14,7±0,4	13,8±0,8	13,2±0,6
Ретромолярное расстояние (сторона АВ углового треугольника), мм	28,3±0,8	27,3±0,8	24,2±0,7*,**
	28,8±0,8	28,4±0,7	23,9±0,6*,**
Сторона ВС углового треугольника, мм	24,4±0,6	26,1±0,5	24,8±0,8
	24,6±0,6	25,8±0,4	24,2±0,6
Сторона АС углового треугольника, мм	33,9±0,6	32,9±0,6	29,1±0,4*,**
	35,1±0,6	33,4±0,4	28,9±0,6*,**

Примечание: * –различия с I группой; ** – со II группой, $p<0,05$.

Наличие корреляционной взаимосвязи размеров, характеризующих стороны углового треугольника, с другими параметрами нижней челюсти доказывает преимущество использования углового треугольника перед параметрами, ранее предложенными А.Т. Руденко [9] для изучения ретромолярного пространства, которое практически не имеет корреляционной зависимости с другими параметрами нижней челюсти.

Нами ранее [3] было установлено, что угол нижней челюсти имеет статистически достоверные различия между группами черепов, систематизированными по полу, форме лицевого черепа и степени сохранности нижнего зубного ряда. Следовательно, площадь углового треугольника также будет существенно варьировать в зависимости от вышеперечисленных признаков.

Установлено, что в I группе площадь углового треугольника составила 392,6±16,1 мм^2, во II группе – 341,4±10,4 мм^2, в третьей группе – 286,1±9,4 мм^2. При этом площадь изученного треугольника в первых двух группах достоверно не различалась, а в третьей – была достоверно меньше.

Ретромолярное расстояние использовалось многими авторами для оценки возможности прорезывания нижних третьих моляров [3, 9]. Так, согласно данным А.Т. Руденко [9], уменьшение значения данного показателя свидетельствует о недостаточном количестве места для прорезывания нижних зубов мудрости.

При введении нами нового понятия «угловой треугольник» предпринята попытка оценить в целом параметры участка, расположенного в области угла нижней челюсти, названного «зоной роста» [7]. В связи с тем, что площадь изученного углового треугольника значимо не различалась в I и II группах, а в III группе была достоверно ниже, можно сделать предположение, что рост нижней челюсти в области ее угла при наличии зачатков зубов мудрости протекает одинаково вне зависимости от того, будет ли у пациента в дальнейшем ретенция или нет. И только в случае отсутствия зачатка данный рост существенно замедляется.

Заключение. В связи с наличием доказанной корреляционной зависимости между параметрами, характеризующими угловой треугольник, и другими размерами нижней челюсти возможно построение многомерных регрессионных моделей прогноза значений данных параметров в зависимости от со-

вокупности целого ряда других показателей нижней челюсти.

Наличие статистически достоверных различий по площади углового треугольника между группами челюстей с нижними третьими молярами и группой с отсутствием данных зубов свидетельствует об изменении темпов роста нижней челюсти только в случае отсутствия нижних третьих моляров. Кроме того, это свидетельствует также о сходном характере роста нижней челюсти в области ее угла при наличии зачатков зубов мудрости вне зависимости от того, будет ли наблюдаться их полноценное прорезывание или нет.

Литература

1. Алексеев, В.П. Краниометрия. Методика антропометрических исследований / В.П. Алексеев, Г.Ф. Дебец. – М.: Наука, 1964. – 128 с.
2. Андреищев, А.Р. Тактика в отношении нижних третьих моляров при проведении остеотомии нижней челюсти у пациентов с сочетанными зубочелюстно-лицевыми аномалиями / А.Р. Андреищев, М.М. Соловьев // Стоматология. – 2003. – № 6. – С. 34–37.
3. Гайворонский, И.В. Анатомическое обоснование имплантации искусственных опор зубных протезов при полной адентии / И.В. Гайворонский [и др.]. – Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1. – С. 142–146.
4. Житницкий, Г.Д. Осложнения затрудненного прорезывания нижних зубов мудрости / Г.Д. Житницкий // Стоматология. – 1965. – № 5 . – С. 42–47.
5. Иорданишвили, А.К. Медицинские, социальные и экономические аспекты затрудненного прорезывания зубов «мудрости» / А.К. Иорданишвили [и др.] // Институт стоматологии. – 2011. – № 1 (50). – С. 28–29.
6. Коротких, И.Г. Клинические и топографоморфологические особенности патологических процессов ретромолярной области / И.Г. Коротких, М.П. Бобровских // Стоматология. – 2001. – № 2. – С. 25–28.
7. Магид, Е.А. К вопросу о профилактике осложнений, вызываемых затрудненным прорезыванием нижнего зуба мудрости / Е.А. Магид // Стоматология. – 1962. – № 1. – С. 99–103.
8. Робустова, Т.Г. Болезни прорезывания зубов // Хирургическая стоматология / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 1996. – 265 с.
9. Руденко, А.Т. Патология прорезывания зубов мудрости / А.Т. Руденко. – М.: Медицина, 1971. – 57 с.
10. Степанов, Г.В. Диагностика и лечение отдельных зубов / Г.В. Степанов // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2002. – № 1–2. – С. 54–57.
11. Хорошилкина, Ф.Я. Последовательное удаление отдельных зубов с целью устранения зубочелюстных аномалий / Ф.Я. Хорошилкина, А.Т. Гадаева, Л.П. Зубкова // Стоматология. – 1979. – № 2. – С. 48–50.
12. Osaki, T. Infections in elderly patients associated with impacted third molar / T. Osaki, Y. Nomura, K. Yoneda // Oral Surg. – 1995. – Vol. 79. – P. 137–141.

I.V. Gayvoronsky, M.G. Gayvoronskaya, N.I. Konkina, A.A. Ponomarev, Yu.A. Farafonova

Anatomic justification of new techniques of studying the retrmolar space of mandibular at a retention of the withdom teeth

Abstract. *The craniometrical research is conducted on 60 mandibles of the adults systematized on three groups: the I group – with existence of completely cut through lower third molar teeth, the II group – with a retention of the lower third molar teeth and the III group – without the lower wisdom teeth. Along with the standard morphometric sizes the non-standard parameters characterizing retromolar space are entered. The new concept of «an angle triangle» which tops are: a distal surface of the lower second molar tooth, a mandibular foramen and its angle is developed and entered. Existence of correlation dependence of various degree of expression between the sizes characterizing retromolar space with other angle and linear parameters of a mandible is established and proved that the greatest number of communications is observed at the signs characterizing the parties of an angle triangle. It is established that the area of an angle triangle significantly doesn't differ between groups with completely cut through third molar teeth and their retention and averages 392,6±16,1 and 341,4±10,4 mm² respectively, however in group with lack of germs of these teeth – it is significantly less (286,1±9,4 mm²). The obtained data demonstrate the change of growth rates of a mandibular bone only in case of lack of the lower third molar teeth, and also to the similar nature of body height of a mandible in the field of its angle in the presence of germs of wisdom teeth regardless of whether their full eruption will be observed or not.*

Key words*: mandibula, retention, lower wisdom teeth, third molar teeth, angle triangle, retromolar distance, retromolar space, zone of body height of a mandible.*

Контактный телефон: 8-911-236-07-95; e-mail: solnushko12@mail.ru

УДК 616.12–021.2:616.12.008.31

Е.М. Лесова, В.О. Самойлов, Е.Б. Филиппова

Зависимость сосудистых реакций от баланса регуляторных влияний на сердечный ритм при выполнении ортостатической пробы

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Исследовалось состояние регуляторных механизмов с использованием математического анализа сердечного ритма. Для оценки функционального состояния организма проводилась пассивная ортостатическая проба. Исходный тонус вегетативной нервной системы определяли, рассчитывая параметры спектрального метода анализа вариабельности сердечного ритма (мощности спектра высокочастотного, низкочастотного и очень низкочастотного компонентов). Баланс вегетативной нервной системы оценивался по соотношению низко- и высокочастотного компонентов, из которого исключался очень низкочастотный компонент. Были выделены две группы: «симпатотоники», у которых это соотношение ≥1, и «ваготоники», где оно <1. Посредством импедансной реографии регистрировали показатели центральной гемодинамики: частоту сердечных сокращений, минутный объём крови, ударный объем крови, общее периферическое сопротивление сосудов. Ортостатическую устойчивость оценивали по изменениям выше перечисленных гемодинамических показателей во время ортостатической пробы. Установлено, что в группе «симпатотоников» по сравнению с группой «ваготоников» общее периферическое сопротивление сосудов в ответ на ортостаз достоверно увеличивается, а ударный и минутный объемы кровотока снижаются. В группе «симпатотоников» наблюдалась исходно высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) по сравнению с группой «ваготоников». Выявлена зависимость степени отклонения гемодинамических показателей в процессе срабатывания компенсаторных механизмов организма к изменению положения тела в пространстве, характерных для лиц с разным исходным тонусом симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.*

Ключевые слова: *ортостатическая проба, вариабельность сердечного ритма, тонус вегетативной нервной системы, ортостатическая устойчивость, общее периферическое сопротивление сосудов, ударный объем крови, минутный объем крови.*

Введение. Специфика регуляции сердечной деятельности центральной (ЦНС) и вегетативной нервной систем (ВНС), проявляющаяся в колебаниях сердечного ритма (СР), предоставляет возможность получать информацию как о степени преобладающего влияния регулирующих механизмов различного уровня, так и о работе сердца, состоянии организма в целом. Используя методики оценки изменений степени влияния регулирующих механизмов на сердечный ритм в ответ на различные раздражители, можно получить информацию о состоянии адаптационно-приспособительных механизмов, составить прогностическую оценку состояния организма.

В развитии адаптационных реакций организма прослеживается два этапа: начальный этап – «срочная» адаптация и последующий этап – долговременная адаптация. Начальный этап адаптационной реакции возникает непосредственно после начала действия раздражителя и реализуется на основе готовых, ранее сформировавшихся физиологических механизмов. Важнейшая черта этого этапа адаптации состоит в том, что деятельность организма протекает при той или иной степени мобилизации функционального резерва [4].

Методика кардиоритмографии (КРГ) для оценки состояния системы кровообращения и регулирующих ее механизмов использует спектральный анализ. Выделяют дыхательные колебания СР и недыхательные составляющие этих колебаний: медленные волны (МВ) первого порядка с периодами от 10 до 30 с (волны Траубе – Геринга) и МВ второго порядка с периодами от 30 до 90 с (волны Майера). МВ сердечного ритма принято считать проявлением активности модуляторного центра, включающего вазомоторный, кардиостимуляторный и кардиоингибиторный центры и обеспечивающего регуляцию артериального давления (АД), минутного объема кровообращения (МОК) и сосудистого сопротивления посредством вагусных тормозных и симпатических возбуждающих волокон [10]. Усиление МВ указывает на активацию подкорковых нервных центров, т. е. централизацию управления СР.

В настоящее время широко распространены нагрузочные пробы, которые дают информацию о функциональном состоянии системы кровообращения, ее адаптации к различным нагрузкам. При этом имеется возможность оценить уровень централизации управления на различных этапах нагрузки, состояние вегетативного баланса, что позволяет судить об адаптационных возможностях системы кровообращения. Исследование физиологических параметров

гемодинамики в период восстановления сердечного ритма (СР) позволяет оценить функциональный резерв организма и прогнозировать переносимость последующих нагрузок [8].

Изменение режима функционирования системы кровообращения наиболее просто достигается за счет изменения ориентации тела пациента в пространстве. При переходе из горизонтального положения в вертикальное у здоровых людей возникает умеренное перераспределение крови в вены нижних конечностей. Часть крови под влиянием гидростатического давления фильтруется из сосудистого русла, снижается ударный объем. Активация в это время симпатического отдела ВНС обуславливает увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) [9], изменение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), тонуса вен нижних конечностей, в результате чего МОК снижается значительно меньше, чем ударный объем крови (УОК).

Степень изменения описанных выше гемодинамических параметров зависит от характера ортостатической пробы (ОП). Наиболее выражены они при активном ее варианте, так как при его выполнении на характер изменений гемодинамики, перераспределения крови оказывают влияние не только гидростатическое давление, сила тяжести, но и активная деятельность мышц нижних конечностей и живота [2, 8, 13]. Последняя исключается при пассивной ОП. Использование пассивной ОП расширяет спектр ее клинического применения из-за возможности использования при обследовании лежачих больных.

Значительно расширяется диагностическое значение КРГ благодаря оценке характера регуляции СР в течение нестационарных процессов, т. е. непосредственно в момент выполнения пробы [14]. Принято выделять две стадии переходного процесса (изменения ритма сердца в момент ОП). Первая стадия переходного периода (ПП) (длится секунды) – первоначальное учащение СР при переходе в вертикальное положение, – отражает уровень хронотропного резерва сердца и позволяет судить о его функциональном состоянии. Амплитуда максимального учащения СР характеризует степень активации симпатического отдела ВНС. Это фаза пассивной компенсации, представляющая собой сложный стереотип, включающий в себя повышение тонуса емкостных сосудов, расположенных ниже диафрагмы; закрытие части функционирующих артериовенозных анастомозов; повышение тонуса периферических артерий; начальное падение тонуса мозговых артерий. Эти реакции являются адаптационными и вызываются падением гидростатического давления на уровне кардиопульмональных, каротидных и аортальных барорецепторов [12]. Вторая стадия начинается сразу после первой и может длиться все оставшееся время пробы (стадия последующего урежения ритма), она связана с угасанием хронотропной реакции и обусловлена в основном эффективностью рефлекторной вазоконстрикции [6]. Оценка второй стадии позволяет охарактеризовать состояние сосудистого тонуса, изменяющегося в результате ответного (на активацию симпатического отдела ВНС) повышения тонуса парасимпатической ВНС [1]. Вторая фаза возникает в ответ на снижение сердечного выброса и артериальную гипотензию при недостаточности первичных адаптационных реакций и характеризуется активной компенсацией первоначальных изменений в системе кровообращения [12]. Продолжительность первой и второй фаз ПП связывают с быстротой активации соответственно симпатического и парасимпатического отделов ВНС [3]. Анализ ПП позволяет получить дополнительную информацию о вегетативном влиянии на СР. У клинически здоровых лиц при ортостазе в результате депонирования крови в нижней половине тела снижается объем циркулирующей крови, в результате чего происходит снижение минутного объема крови приблизительно на 20%, которое сопровождается уменьшением ударного объема на 34% и возрастанием ЧСС на 25%. Одновременно увеличивается общее периферическое сопротивление на 22%, систолическое АД снижается на 3%, а диастолическое – повышается на 4%, что обеспечивает снижение среднего АД лишь на 1%. Но величины этих отклонений достаточно вариабельны [6].

Цель исследования. Оценить ортостатическую устойчивость рганизма человека и вклад различных регуляторных влияний на сердечный ритм.

Материалы и методы. Состояние регуляторных механизмов деятельности сердца оценивалось по результатам математического анализа СР с использованием пассивной ортостатической пробы. Реципрокное взаимодействие парасимпатического и симпатического отделов ВНС исследовалось при помощи оценки частотного спектра сердечного ритма. Обследованы 69 здоровых добровольцев – мужчин в возрасте 18–20 лет. Ортостатическая проба проводилась согласно Вестминстерскому протоколу [15]: после 5 минут покоя в положении лежа при помощи поворотного стола осуществляли подъем головной части испытуемого на 70˚ со скоростью 4 угловые минуты в 1 с. Для определения исходного тонуса отделов ИНС использовали комплекс параметров спектрального анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) (HF – мощность спектра высокочастотного компонента ВСР (мс^2), LF – мощность спектра низкочастотного компонента ВСР (мс^2), VLF– мощность спектра очень низкочастотного компонента ВСР (мс^2)) при помощи электрокардиографа фирмы «Нейрософт» и программы «Полиспектр» (Россия). Поскольку считается, что при короткой записи (200–500 интервалов R–R) можно адекватно оценить только LF и HF компоненты [5], баланс ВНС оценивался при помощи соотношения LF/HF, из которого исключался VLF компонент. Таким образом были выделены две группы: «симпатотоники» (СТ), у которых LF/HF≥1, и «ваготоники» (ВТ) с LF/HF 1. Посредством импедансной реографии по методике Кубичека [16] с использованием реографа «Реан-Поли» (Россия) регистрировали следующие по-

казатели центральной гемодинамики: ЧСС, МОК, УОК, ОПСС. Регистрация показателей осуществлялась в положении лежа, затем стоя в течение 5 мин в каждом положении. Во время всего исследования ежеминутно регистрировали АД с помощью прикроватного монитора модели «Тритон» (Россия). Ортостатическую устойчивость оценивали по изменениям перечисленных выше показателей, вычисленных в процентах по отношению к исходному состоянию.

Для оценки компенсаторных возможностей кровообращения исследовались изменения параметров гемодинамики при постуральных пробах, которые характеризуют формирование комплекса реакции системы кровообращения.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в группе СТ соотношение всех компонентов ВСР в ответ на гравитационную нагрузку, в отличие от испытуемых группы ВТ фактически не изменяется. При этом во время ортостаза в группе ВТ достоверно увеличивается мощность LF и VLF компонентов, а мощность HF компонента снижается (табл.).

Таблица

Показатели гемодинамики во время ортостатического воздействия испытуемых

Показатель	Группа			
	ВТ		СТ	
	лежа	ортостаз	лежа	ортостаз
Мощность LF, %	27,5±1,0	35,8±1,6	39,1±4,7	41,1±5,6
Мощность HF, %	46,1±1,6	27±2,2	26,5±4,7	26,5±6,5
Мощность VLF, %	26,4±1,9	36,2±2,2	33,9±7,1	31,4±6,7
УОК, мл	111,3±4,7	74,1±3,4	107,1±11,8	66,0±10,7
МОК, л/мин	6,7±0,3	5,3±0,2	6,9±0,7	5,0±0,8
ОПСС, па·с·мл$^{-1}$	135,8±13,0	163,6±11,9	121,4±18,6	172,9±36,2
ЧСС, уд/мин	60,9±1,3	74,6±1,7	67,6±4,4	79,7±5,4

Поскольку урежение ЧСС – явление, которое определяется периодическими колебаниями интенсивности потока сигналов с артериальных барорецепторов в такт волнам АД I порядка, то у испытуемых ВТ, по-видимому, имеется более чувствительная барорецепторная система. Причину возникновения таких медленных волн усматривают в разных явлениях. Существует гипотеза [7, 17], согласно которой эти волны определяются свойствами барорефлекторной петли обратной связи в контуре регуляции сердечно-сосудистой системы. Регуляция артериального давления осуществляется благодаря влиянию афферентной сосудистой импульсации, в результате чего в стволе мозга формируются сигналы управления гладкой мускулатурой сосудов. При этом изменения АД, ОПСС и УОК оказывают влияние на афферентную импульсацию через барорецепторные зоны аорты. Этот процесс контроля сосудистого тонуса с обратной связью на гладкомышечные волокна сосудов осуществляется вазомоторным центром продолговатого мозга. Время, необходимое вазомоторному центру на операции приема, обработки и передачи информации колеблется от 7 до 20 секунд. Оно определяется в зависимости от времени высвобождения норадреналина, сократительного ответа сосудов и их расслабления. Вазомоторный (сосудистый) центр, наряду с ингибиторным и стимулирующим симпатическими центрами, является частью модуляторного середечно-сосудистого подкоркового центра [11, 12]. Повышение давления через барорецепторный рефлекс тормозит симпатические нейроны, и давление понижается. Причем при повышении АД ЧСС снижается, а при падении – нарастает [10]. Мощность медленных волн 2-го порядка связана с активностью симпатических центров, контролируемых более высокими уровнями регуляции [11]. На сегодняшний день исследователи сходятся во мнении, что низкочастотные колебания АД и ЧСС не могут определяться какой-либо одной единственной причиной [10].

Описанные выше механизмы влияния регуляции ритма сердца, возможно, определяют выявленные гемодинамические реакции при выполнении ортостатической пробы.

Исходно высокая ЧСС в группе СТ по сравнению с группой ВТ, вероятно, ограничивает адаптационные возможности организма к фактору воздействия гравитации за счет включения сердечного компонента. Как следствие, ОПСС в группе СТ в ответ на ортостаз увеличивается на 39,4±10,8%, в то время как в группе ВТ – всего на 26,1±3,6%. Тем не менее это приводит к меньшей компенсации УОК и МОК в группе СТ; МОК снижается на 29,3±7,3%, а УОК – на 39,7±6,4%, что достоверно больше чем в группе ВТ, где снижение МОК достигает 18,2±2,6%, а УОК – на 30,9±2,7%.

Заключение. Несмотря на то, что в группах ВТ и СТ наблюдаются однонаправленные процессы адаптации системы кровообращения при смене положения тела в пространстве, имеется зависимость степени отклонения гемодинамических показателей от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС.

В группе ВТ срочная адаптация системы кровообращения происходит с формированием ответной реакции организма на внешнее воздействие за счет существенного усиления активности симпатического отдела ВНС и снижения – парасимпатического. В группе СТ отмечена большая активность симпатического отдела ВНС и высших надсегментарных структур по сравнению с группой ВТ, что может приводить к истощению симпато-адреналовой системы во время нагрузки и снижению адаптационно-приспособительных возможностей организма.

Таким образом, физиологические механизмы регуляции работы системы кровообращения в процессе срочной адаптации зависят от исходного тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС и являются частью характеристики адаптивных сдвигов в работе системы кровообращения при воздействии факторов внешней среды.

Литература

1. Вебер, В.Р. О регуляции сердечного ритма в покое и при ортостазе / В.Р. Вебер, Ю.Г. Гаевский // Физиология человека. – 1982. – Т. 8. №2. – С. 258–261.
2. Жемайтите, Д.И. Связь реакции сердечного ритма на пробу активного ортостаза с характеристиками центральной гемодинамики / Д.И. Жемайтите // Физиология человека. – 1989. – Т. 15. №2. – С. 30–47.
3. Коркушко, О.В. Особенности переходного процесса сердечного ритма при активной ортостатической пробе у людей пожилого и старческого возраста / О.В Коркушко, В.Б. Шатило // Физиология человека. – 1989. – Т. 15. № 4. – С. 29–34.
4. Меерсон, Ф.З. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам / Ф.З. Меерсон, М. Г. Пшенникова. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
5. Михайлов, В.М. Вариабельность ритма сердца. Опыт практического применения метода / В.М. Михайлов. – Иваново, 2000. – 200 с.
6. Москаленко, Н.П. Ортостатическая проба в практической работе врача-кардиолога / Н.П. Москаленко, М.Г. Глезер // Кардиология. – 1979. – № 11(19). – С. 112–121.
7. Нахамчен, Л.Г. Кардиоритмография в оценке функционального состояния организма / Л.Г. Нахамчен // Бюллетень. – 1999. – № 5 – С. 36–44.
8. Осадчий, Л.И. Положение тела и регуляция кровообращения / Л.И. Осадчий. – М.: Медицина, 1982 – 145 с.
9. Рифтин, А.Д. Распознавание функциональных состояний организма на основе кибернетического анализа сердечного ритма (методическая разработка по клиническому применению автоматизированного комплекса на базе мини-ЭВМ «Электроника ДЗ-28») / А.Д. Рифтин., Б.И. Гельцер, Г.Ф. Григоренко. – Владивосток, 1986. – 83 с.
10. Рябыкина, Г.В. Анализ вариабельности ритма сердца / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев // Кардиология. – 1996. – №10. – С. 87–97.
11. Хаспекова, Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: дис. ... д-ра мед. наук / Н.Б. Хаспекова. – М., Ин-т ВНД, 1996. – 236 с.
12. Хаютин, В.М. Колебания частоты сердцебиений: спектральный анализ / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Вестн. аритмолог. – 2002. – № 26. – С. 10–21.
13. Черная, Ю.А. Типы ортостатических реакций артериального давления и их клиническое значение / Ю.А. Черная. – Харьков: Вестн. ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2010. – № 918. – С. 97–107.
14. Cevese, A. Vascular resistance and arterial pressure low-frequency oscillations in the anesthetized dog / A. Cevese [et al.] // Am. J. Physiol. – 1995. – № 268 (1). – P. 7–16.
15. Kenni, R.A. Heard-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope / R.A. Kenni, A. Ingram, J. Bayliss // Lancet. – 1986. – Vol. 1. – P. 1352–1355.
16. Kubicek, W.G. Impedance cardiography as a noninvasive method for monitoring cardiac function and other parameters of the cardiovascular system / W.G. Kubicek, R.P. Patterson, D.A. Witsoe // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 1970. № 170. – P. 724–732.
17. Sayers, B.M. Analysis of heart rate variability / B.M. Sayers // Ergonomics. – 1973. – Vol.16, № 1. – P. 17–32.

E.M. Lesova, V.O. Samoilov, E.B. Filippova

The dependence of vascular responses during orthostatic test on balance regulatory influences on heart rate

Abstract. *The state of regulatory mechanisms using mathematical analysis of cardiac rhythm is studied. To estimate the functional state is used passive orthostatic test (tilt-test). The initial tone of the autonomic nervous system is determined by calculating the parameters of spectral analysis of heart rate variability (power spectrum of high frequency, low frequency and very low frequency components. The balance of the autonomic nervous system is evaluated identifying the ratio of low and high frequency from which the very low frequency component was excluded. All subjects were divided to two groups: «sympathotonics», in which this ratio ≥1, and «vagotonics»with this ratio <1. Central hemodynamic parameters (heart rate, minute volume of blood flow, stroke volume, total peripheral resistance) were recorded by impedance rheography. Orthostatic stability was evaluated by the changes of these parameters during the orthostatic test. The differences in hemodynamic responses to orthostatic effect in groups «sympathotonics» and «vagotonics» are identified. Total peripheral vascular resistance in the group «sympathotonics» in response to orthostatic load increases significantly, the stroke and minute volume of blood flow is reduced more than in group «vagotonics». High initial heart rate is observed in the group «sympathotonics» compared with group «vagotonics».There are identified the dependence of the degree of changes of hemodynamic parameters in the process of urgent adaptation of an organism to changes of position in space in individuals with different initial tonus of the autonomic nervous system.*

Key words: *orthostatic test, heart rate variability, autonomic nervous system tone, orthostatic stability, total peripheral vascular resistance, stroke volume, minute volume of blood.*

Контактный телефон: 8-960-278-05-85; e-mail: lena_lesova@mail.ru

УДК 613.644:62–784.3

Р.Ф. Сайфуллин[1], А.Б. Селезнев[2], С.Н. Сергеев[3], А.В. Степанов[2], Н.В. Комиссаров[2], А.В. Гордиенко[1]

Экспериментальная оценка устойчивости организма к инфекционным заболеваниям в условиях воздействия низкочастотного шума

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург
[3]Научно-исследовательский институт прикладной акустики, Дубна

Резюме. *Установлено, что воздействие низкочастотного шума с уровнем звукового давления 110 дБ в течение 30 суток повышает восприимчивость животных к инфицированию возбудителями бактериальной природы. Гибель животных, подвергавшихся воздействию низкочастотного шума до заражения возбудителями сальмонеллеза и туляремии, наступала к 3–4-м суткам, животные, не подвергавшиеся воздействию низкочастотного шума до заражения, погибали лишь на 10 сутки. Выживаемость и средняя продолжительность жизни животных, подвергавшихся воздействию низкочастотного шума до заражения возбудителями сальмонеллеза и туляремии, снижалась, тяжелое течение инфекционного процесса было на 2-й неделе после окончания шумового воздействия, в конечном итоге животные в 100% случаев погибали. С увеличением времени от момента окончания шумового воздействия (3-я и 4-я неделя) выживаемость животных и средняя продолжительность жизни увеличивались, но оставались ниже, чем среди животных, не подвергавшихся воздействию низкочастотного шума до заражения. При этом по показателям выживаемости, средней продолжительности жизни и динамике гибели животных между периодическим (1ч/сут 5 раз в неделю) и апериодическим (2,5 ч/сут 2 раза в неделю) режимами воздействия при одинаковой дозе шума, достоверных различий не выявлено. Следовательно, восприимчивость организма к инфекционным заболеваниям зависит от суммарной дозы шумового воздействия, а не от периодичности контактов с источниками низкочастотного шума. Полученные данные подтверждают, что длительное воздействие низкочастотного шума способно оказывать неблагоприятное влияние на иммунную систему (формируется вторичное иммунодефицитное состояние). На этом фоне ускоряется развитие инфекционного процесса и увеличивается степень его тяжести.*

Ключевые слова: *экологически неблагоприятные факторы, факторы военного труда, низкочастотный шум, неспецифическая иммунная резистентность, экспериментальный сальмонеллез, экспериментальная туляремия, выживаемость, средняя продолжительность жизни.*

Введение. В современных условиях человеческая популяция подвергается воздействию достаточно большого количества антигенных раздражителей, экологически неблагоприятных факторов (ЭНФ), причем последние способны существенно усилить восприимчивость организма к антигенным раздражителям. Не исключение в этом отношении военнослужащие, которые помимо широкого спектра ЭНФ подвергаются воздействию так называемых факторов военного труда. К последним относят механические, физические, химические, биологические, информационные, социально-психологические и трудовые. Причем для условий военного труда характерно их комплексное воздействие [6]. Одними из наиболее распространенных ЭНФ, в том числе в сфере военно-профессиональной деятельности, являются шум и вибрация [6]. Длительное воздействие шума в процессе профессиональной деятельности приводит к увеличению уровня общей заболеваемости с преобладанием болезней органов дыхания и инфекционных заболеваний (преимущественно грипп и острые респираторные заболевания), а также утяжелению течения инфекционных болезней и возникновению других патологических процессов [5, 6]. Влияние шумовой нагрузки на восприимчивость человека к инфекции зависит от характеристик шума (уровень, частота, длительность воздействия и др.), состояния организма человека, вида инфекционного возбудителя [4]. Воздействие шума и вибрации на организм человека и животных вызывает нарушения функций иммунной системы с вовлечением клеточного (изменение количественного состава и функционально-метаболической активности иммунокомпетентных клеток), гуморального (увеличение содержания в крови IgA, IgM, циркулирующих иммунных комплексов) звеньев и системы неспецифической иммунной резистентности [1, 2]. При воздействии низкочастотного шума (НЧШ), достаточно широко распространенного в связи с непрерывным развитием промышленности, увеличением мощностей двигателей и техники, особенно выражены нарушения в иммунной системе [3, 7]. Это обусловлено изменением нейроэндокринных взаимосвязей, проявляющихся изменениями гормонального статуса и нарушением функции нейромедиаторных систем (холин-, норадреналин-, серотонин- и дофаминергической). Повышается выработка глюкокортикоидных гормонов, прежде всего кортизола, являющегося мощным иммунодепрессантом [13], вследствие чего происходит уменьшение абсолютного содержания CD3+, CD4+-лимфоцитов в периферической крови, снижение числа NK-клеток, увеличение процентного содержания CD8+-лимфоцитов,

уменьшение CD4+/CD8+ индекса и абсолютного количества В-лимфоцитов, значительное возрастание уровня циркулирующих иммунных комплексов, что сопровождается нарушением функционально-метаболической активности лейкоцитов и дисбалансом продукции цитокинов [4, 12]. Кроме опосредованного влияния через нейроэндокринную систему, воздействие НЧШ приводит к местным изменениям структуры мембранного и генетического аппарата клеток, что приводит к усилению свободно-радикального окисления в клетках, а в дальнейшем к истощению антиоксидантной системы и потенцирования синдрома эндогенной интоксикации. Все это приводит к снижению общей резистентности тканей [8]. Вследствие описанных механизмов воздействия НЧШ на организм последний может привести к повышению восприимчивости организма к инфекционным агентам [10].

Цель исследования. Изучить влияние различных режимов воздействия НЧШ на устойчивость экспериментальных животных к заражению инфекционными агентами бактериальной этиологии.

Материалы и методы. Исследования выполнены на 200 белых беспородных мышах-самцах, массой от 28 до 34 г, полученных из питомника Российской академии медицинских наук «Рапполово» (пос. Рапполово Ленинградской обл.). До постановки экспериментов животных содержали в стандартных условиях вивария, по 10 особей в одной клетке с постоянным доступом к гранулированному корму и воде. При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [11]. По завершении экспериментов животных подвергали эвтаназии в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» [9].

Исследование проводили поэтапно: первоначально мышей подвергали шумовому воздействию в низкочастотном диапазоне в периодическом (5 дней в неделю в течение 1 часа) и апериодическом режимах (2,5 часа два раза в неделю) в течение 30 суток. Затем заражали возбудителями инфекций (брюшного тифа – *Sal. typhimurium* и туляремийной – *F. tularensis*) на 1–4-й неделе после окончания шумового воздействия.

Мышей 3-й группы не подвергали воздействию шума (заражали соответствующими микроорганизмами). В качестве инфекционных агентов были выбраны возбудители брюшного тифа и туляремии, вызывающие инфекционные заболевания с принципиально различным патогенезом. Животных 4-й группы не подвергали никакому воздействию (биологический контроль), рисунок 1.

Моделирование воздействия НЧШ проводили на экспериментальном стенде, предназначенном для воспроизведения акустического поля переменного давления. В состав стенда входят акустическая камера, контрольно-измерительный и излучающий тракты. Акустическая камера представляла собой конструкцию прямоугольной формы, склеенную из многослойной фанеры: длиной 1000 мм, шириной 440 мм, высотой 740 мм. Для наблюдения за животными были предусмотрены четыре круглых отверстия диаметром 150 мм. В камере имелась

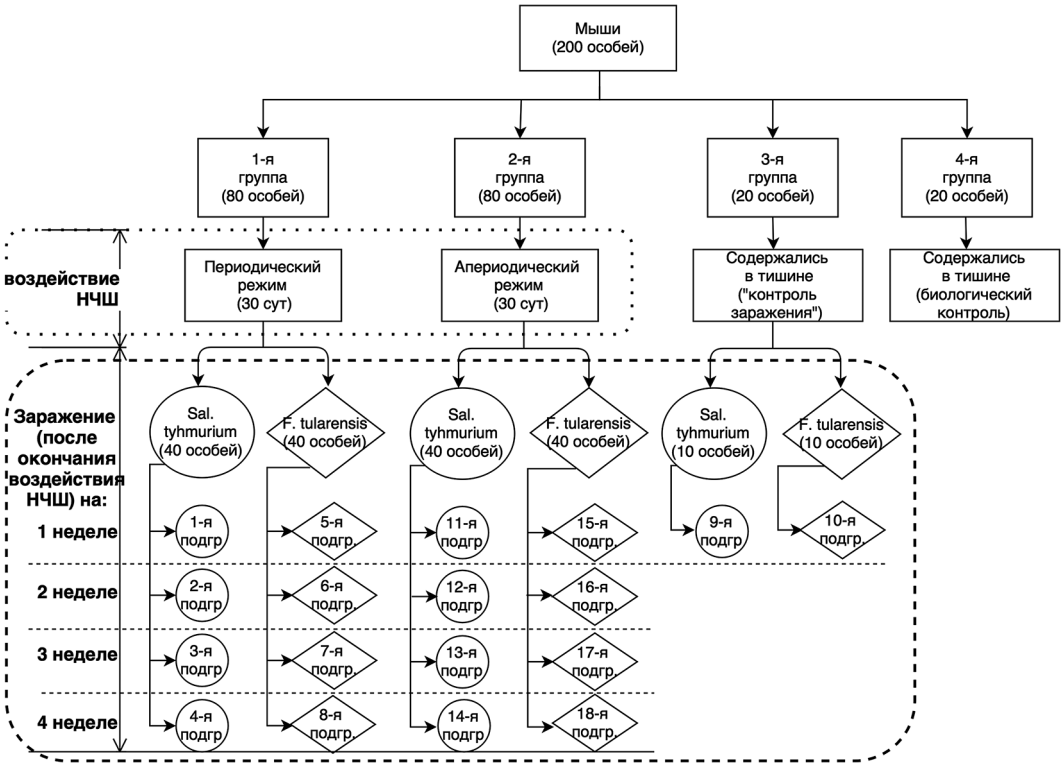


Рис. 1. Схема эксперимента

специальная дверь, герметично закрывающаяся при помощи прижимных болтов. На торцевых стенках камеры размещались громкоговорители, с помощью которых в рабочем объеме камеры создавалось акустическое давление уровнем до 110 дБ с максимумом энергии в диапазоне частот от 50 до 250 Гц.

Излучающий тракт состоял из генератора шума типа 1027 фирмы «Bruel & Kjær» (Дания) и усилителя мощности типа «Корвет 200У-068С» (Россия). Усилитель подключался к двум громкоговорителям типа «15В-01» (Россия) мощностью 200 Вт. Прецизионный генератор синусоидального сигнала, белого, розового и узкополосного шума в октавных полосах частот с центральными частотами: 3,16; 10; 31.6; 100 Гц типа 1027 соответствует 0 классу и имеет малые искажения.

Контрольно-измерительный тракт состоял из микрофона типа 4147, микрофонной системы типа 2631, анализатора спектра типа 2031, измерительного усилителя типа 2610 и пистонфона типа 4220 (фирмы «Bruel & Kjær», Дания).

Для оценки влияния НЧШ на устойчивость организма к инфекциям бактериальной этиологии были спланированы острые опыты по заражению животных, подвергнутых шумовому воздействию, *Sal. typhimurium* и *F. tularensis* в различные сроки после окончания воздействия акустических колебаний.

При моделировании брюшнотифозной инфекции использовали культуру возбудителя – *Sal. typhimurium* (штамм *Breslau*), туляремии – *F. tularensis* (штамм 15 НИИЭГ). Экспериментальных животных однократно заражали суспензиями возбудителя в инфекционной дозе, вызывающей гибель половины особей в группе (1 $ЛД_{50}$). В обоих случаях возбудителей вводили внутрибрюшинно (*Sal. typhimurium* –0,5 мл, *F. tularensis* – 0,2 мл). Контроль специфичности гибели животных подтверждали микробиологическим методом идентификации возбудителей.

В качестве оцениваемых показателей устойчивости экспериментальных животных к заражению возбудителями инфекций использовали величины выживаемости и средней продолжительности жизни (СПЖ) инфицированных особей.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакета компьютерных программ «Statistica 10.0» (StatSoft, Inc.). Достоверными считали различия между группами при уровне $p<0,05$. Величины СПЖ инфицированных животных представлены как среднее значение и стандартное отклонение ($M\pm S_M$). Для выявления различий между величинами СПЖ в подопытных и контрольных группах использовался U-критерий Манна – Уитни.

Динамику выживаемости животных представляли графически по оценкам Каплана – Каплана – Мейера: по оси X – время жизни (в днях), по оси Y – кумулятивная доля выживших. Для каждого режима и времени воздействия НЧШ, а также вида возбудителя на одном графике для наглядности помещены несколько графиков по неделям заражения (1, 2, 3, 4) вместе с соответствующей контрольной группой. Сравнение выживаемости мышей в группах проводили по непараметрическому критерию Вилкоксона – Гехана. Для количественных сравнений применялся критерий χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты и их обсуждение. В течение 30-суточного воздействия НЧШ (до заражения) в подгруппах 2, 11 и 12 пало по одной особи. После заражения возбудителями в контрольных группах выживаемость составила 50%, что соответствовало заражающей дозе этиопатогена, вводимого животным. При этом выживаемость животных, подвергшихся воздействию НЧШ, после заражения *Sal. typhimurium* и *F. tularensis* была ниже, чем в «контроле заражения». Наименьшая выживаемость (менее 20%) наблюдалась в подгруппах, подвергнутых заражению *Sal. typhimurium* после воздействия НЧШ (подгруппы 1–4 и 11–14). В этих же подгруппах величины СПЖ были примерно в 2 раза меньше, чем в «контроле заражения» (табл. 1).

В целом, в 1-й и 2-й группах отмечается 100% гибель животных, подвергнутых заражению инфекционными возбудителями на 2-й неделе после окончания воздействия НЧШ, коррелирующая с наименьшими показателями СПЖ. На 3-й и 4-й неделях выживаемость животных повышалась, но оставалась ниже, чем среди животных, не подвергавшихся воздействию низкочастотного шума до заражения.

Поскольку выбранные инфекционные модели отличаются между собой, что обусловлено имеющимися различиями в вызываемых возбудителями заболеваниях, представлялось интересным провести сравнительный анализ выживаемости, СПЖ и функции выживания в зависимости от этиологической природы экспериментального септического состояния, использованного в данном исследовании. Первоначально был проведен анализ данных по влиянию шумового воздействия на показатели выживаемости, СПЖ и динамики выживаемости. Предварительно отмечено, что максимальная гибель (до 80%) наблюдалась в подгруппах, подвергнутых заражению *Sal. typhimurium* на фоне воздействия НЧШ (подгруппы 1–4 и 11–14) по сравнению с заражением в аналогичных условиях *F. tularensis*. При этом в подгруппах 11–14 выживаемость в целом была ниже, чем в подгруппах 1–4, несмотря на отсутствие статистически достоверных различий.

В 1-й и 2-й группах в зависимости от срока заражения *Sal. typhimurium* после окончания воздействия НЧШ значимых различий выживаемости между подгруппами 1–4 и 11–14 не выявлено (табл. 2), но по показателю выживаемости эти подгруппы значимо различались с контролем (подгруппа 9, $p<0,05$). При этом уровень выживаемости животных, предварительно подвергнутых воздействию НЧШ, а затем заражению, значимо зависит от времени, прошедшего с момента воздействия НЧШ, но практически не связан с режимом воздействия шума на животных.

Установлено, что в подгруппах животных, подвергнутых воздействию НЧШ при различных режимах и в дальнейшем инфицированных *Sal. typhimurium* в разные сроки после окончания шумового воздействия, гибель мышей наступает на 4 неделе после окончания

Таблица 1

Показатели выживаемости и средней продолжительности жизни мышей, инфицированных возбудителями туляремии и сальмонеллеза после воздействия НЧШ

Группа	Подгруппа	Условия эксперимента			Количество выживших животных / общее количество животных в подгруппе	Выживаемость, %	СПЖ, сут ($M \pm S_м$)
		режим воздействия НЧШ	заражение				
			возбудитель	неделя			
1-я	1	периодический	Сальмонелла	1	1/10	10±0,32	12,4±7,07*
	2	периодический	Сальмонелла	2	0**/9	0±0,00	8,4±2,70*
	3	периодический	Сальмонелла	3	2/10	20±0,42	12,7±9,58*
	4	периодический	Сальмонелла	4	2/10	20±0,42	10,9±10,98*
	5	периодический	Туляремия	1	6/10	60±0,52	22,0±10,33
	6	периодический	Туляремия	2	0**/10	0±0,00	5,7±2,95*
	7	периодический	Туляремия	3	3/10	30±0,48	14,1±11,09
	8	периодический	Туляремия	4	3/10	30±0,48	17,0±10,26
2-я	11	апериодический	Сальмонелла	1	0**/9	0±0,00	8,6±1,74*
	12	апериодический	Сальмонелла	2	0**/9	0±0,00	8,8±2,64*
	13	апериодический	Сальмонелла	3	0**/10	0±0,00	16,1±8,48
	14	апериодический	Сальмонелла	4	1/10	10±0,32	9,6±8,95*
	15	апериодический	Туляремия	1	10/10	70±0,48	24,0±9,66
	16	апериодический	Туляремия	2	0**/10	0±0,00	5,8±2,90*
	17	апериодический	Туляремия	3	1/10	10±0,32	13,6±9,31*
	18	апериодический	Туляремия	4	4/10	40±0,52	19,6±9,13
3-я	9	контроль	Сальмонелла	1	5/10	50±0,53	22,3±9,04
	10	контроль	Туляремия	1	5/10	50±0,53	21,7±10,11

Примечание: * – отличие от контрольной группы по U-критерию Манна – Уитни; ** – отличие от контрольной группы по критерию χ^2; $p<0,05$.

воздействия НЧШ. В «контроле заражения» гибель животных наблюдается лишь к 10 суткам (рис. 2).

Выявленная динамика гибели животных, по-видимому, обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, формированием иммунодефицита в отсроченный период (приблизительно к 30 суткам) после окончания воздействия НЧШ. Во-вторых, иммуномодулирующими эффектами НЧШ, направленными на активацию противомикробных сил организма, выраженность которых с увеличением интервала между окончанием воздействия НЧШ и временем заражения снижается. Учитывая, что инфицирующая доза возбудителя в условиях эксперимента не превышала 1 $ЛД_{50}$, а летальность в подопытных подгруппах приближалась к 100%, то при длительном воздействии НЧШ его проявления как внешнего фактора развития иммунодефицита отчетливо регистрируются через 1 неделю и достигают наибольшей выраженности через 4 недели после окончания шумового воздействия.

При моделировании туляремийной инфекции выживаемость зараженных животных варьировала в зависимости от срока заражения относительно прекращения воздействия шумового фактора (табл. 3, рис. 3).

Таблица 2

Сравнение выживаемости подгрупп в зависимости от срока заражения *S. typhimurium* после окончания воздействия НЧШ

Подгруппа	11	12	13	14	9 (контроль)
1	0,06	–	–	–	0,02*
2	–	0,69	–	–	0,0003*
3	–	–	0,85	–	0,05*
4	–	–	–	0,10	0,04*
9 (контроль)	0,0003*	0,0004*	0,04*	0,01*	–

Примечание: * – $p<0,05$.

Таблица 3

Сравнение выживаемости подгрупп в зависимости от срока заражения *F. tularensis* после окончания воздействия НЧШ

Подгруппа	15	16	17	18	10 (контроль)
5	0,65	–	–	–	0,68
6	–	0,94	–	–	0,0001*
7	–	–	0,58	–	0,11
8	–	–	–	0,43	0,30
10 (контроль)	0,39	0,0001*	0,03*	0,080	–

Примечание: * – $p < 0,05$.

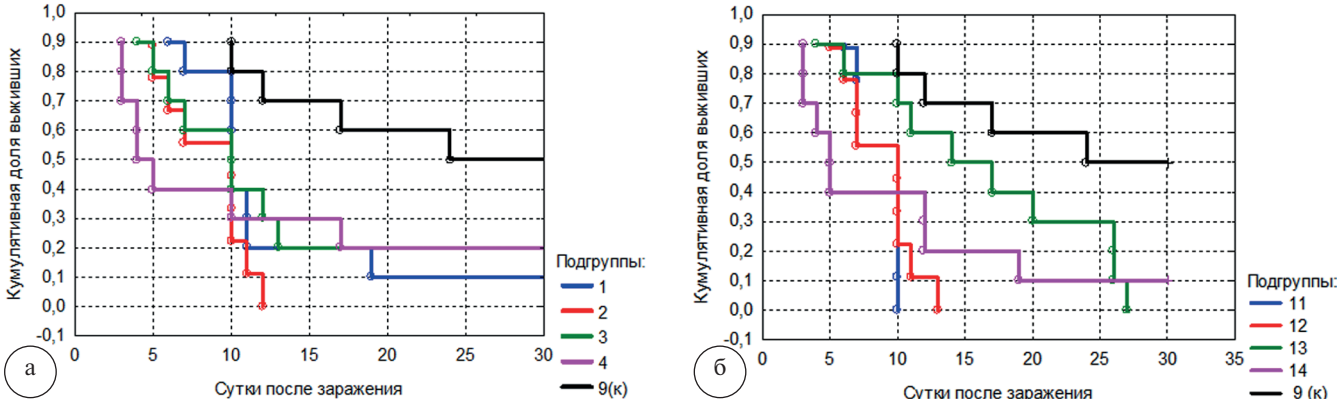


Рис. 2. Динамика выживаемости животных, подвергнутых заражению Sal. typhimurium, предварительно находившихся под шумовым воздействием: а – НЧШ 1 ч/сут 5 раз в неделю в течение 30 сут (периодический режим); б – НЧШ 2,5 ч/сут по 2 раза в неделю в течение 30 сут (апериодический режим)

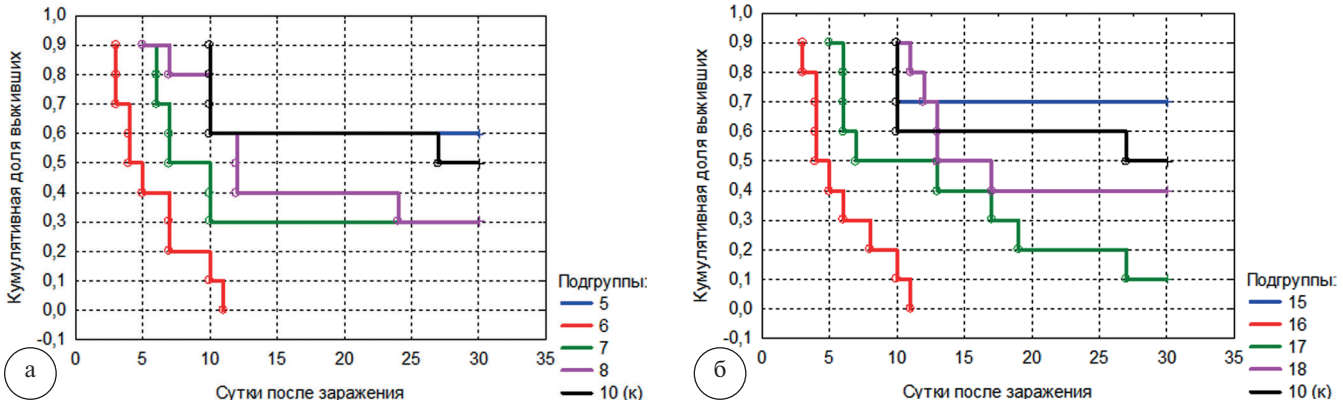


Рис. 3. Динамика выживаемости животных, подвергнутых заражению F. tularensis, предварительно находившихся под шумовым воздействием: а - НЧШ 1 ч/сут 5 раз в неделю в течение 30 сут (периодический режим); б – НЧШ 2,5 ч/сут по 2 раза в неделю в течение 30 сут (апериодический режим)

При этом если в случае инфицирования сальмонеллезом гибель животных, зараженных на 4-й неделе после окончания воздействия НЧШ, наступала раньше, то при заражении возбудителем туляремии раньше погибали животные, когда инфицирование осуществлялось на 2-й неделе после окончания воздействия НЧШ.

Выявлено, что заражение животных возбудителями туляремии на 1 неделе после окончания воздействия НЧШ приводило к гибели животных на 10-20% меньше, чем в контрольной группе. Если же заражение осуществлялось на 2 неделе после окончания воздействия НЧШ, то регистрировали 100% гибель мышей. В дальнейшем, при заражении животных в более отдаленные сроки от момента окончания воздействия НЧШ устойчивость их к инфекции несколько повышалась, однако оставалась ниже контрольных параметров. Следовательно, при инфицировании *F. tularensis* и *Sal. typhimurium* наблюдается развитие вторичного иммунодефицита под воздействием НЧШ.

Учитывая отсутствие различий в динамике гибели между подгруппами животных, подвергнутых воздействию НЧШ до заражения сальмонеллезом и туляремией, провели сравнение выживаемости мышей в 1-3-й группах по непараметрическому критерию Вилкоксона. Динамика выживаемости мышей представлена графически по оценкам Каплан – Мейера (рис. 4). Из рисунка 4 видно, что все 3 группы достоверно отличаются друг от друга.

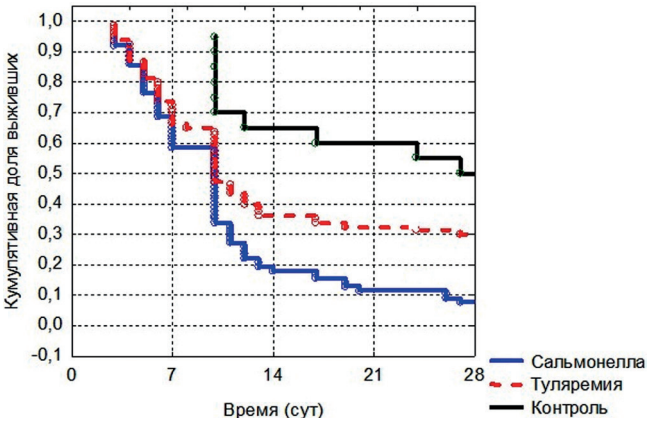


Рис. 4. Динамика выживаемости животных в 1-3-й группах

Таким образом, воздействие НЧШ повышает восприимчивость животных к заражению инфекциями бактериальной этиологии, в частности к брюшному тифу и туляремии. Также наблюдается ускорение развития инфекционного процесса и увеличение степени его тяжести. При этом данные закономерности не зависят от режима генерации шумового фактора при условии равенства дозы шума. Вероятно, они обусловлены дисфункциональными изменениями в иммунной системе на уровне неспецифической иммунологической резистентности животных, подвергнутых воздействию НЧШ.

Выводы

1. Выживаемость и средняя продолжительность жизни животных, зараженных инфекционными возбудителями брюшного тифа и туляремии и подвергшихся воздействию НЧШ в течение 30 сут, ниже, чем среди животных, не подвергавшиеся воздействию низкочастотного шума до заражения. При этом наиболее тяжело инфекционный процесс протекает на 2-й неделе после окончания шумового воздействия, в конечном итоге животные в 100% случаев погибали.

2. Апериодический и периодический режимы воздействия НЧШ (при условии равенства дозы шума) не различаются по показателям выживаемости, СПЖ и динамике гибели животных.

3. Установлено, что НЧШ снижает устойчивость организма к инфекционным заболеваниям. Одним из возможных механизмов снижения устойчивости является формирование под влиянием НЧШ дисфункциональных изменений в иммунной системе, прежде всего на уровне неспецифической иммунологической резистентности.

Литература

1. Ахметзянов, И.М. Неспецифическое действие шума на организм: неблагоприятное влияние на здоровье человека и возможные пути профилактики / И.М. Ахметзянов, А.А. Редько, О.Е. Сергеев // Защита населения от повышенного шумового воздействия: сб. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участием 21-22 марта 2006 г. – С. 168–173.
2. Баскакова, А.Г. Влияние низкочастотного импульсного шума на резистентность организма к вирусной инфекции / А.Г. Баскакова [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: науч. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 19-24.
3. Вобликов, И.В. Исследование влияния акустических колебаний на иммуногенез / И.В. Вобликов [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1998. – № 4. – С. 565-573.
4. Вобликов, И.В. Оценка роли иммунной системы в развитии нарушений состояния здоровья у лиц, подвергающихся воздействию низкочастотных акустических колебаний в процессе профессиональной деятельности / И.В. Вобликов [и др.] // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: науч. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 55-60.
5. Зинкин, В.Н. Неблагоприятное действие низкочастотных акустических колебаний на органы дыхания / В.Н. Зинкин, В.И. Свидовый, И.М. Ахметзянов // Гигиена окружающей и производственной среды. – 2011. – Т. 3, № 40. – С. 280–284.
6. Измеров, Н.Ф. Профессиональные болезни / Н.Ф. Измеров и [др.] – М.: Академия, 2013. – 462 с.
7. Минаева, В.В. Влияние шума на организм человека / В.В. Минаева, А.В. Гапоненко // Междунар. студ. научн. вестн. – 2015. – № 3, ч. 1. – С. 56-58.
8. Плужников, Н.Н. Исследование некоторых механизмов повреждающих эффектов низкочастотных шумов / Н.Н. Плужников [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. -1. – С. 62-67.
9. Федеральный Закон Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения». – М., 1999. – 35 с.
10. Хаитов, Р.М. Руководство по клинической иммунологии: диагностика заболеваний иммунной системы: руководство для врачей / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 345 с.
11. Хельсинкская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. – М., 2001. – 52 с.
12. Aguas, A.P Effect low frequency noise exposure on BALB/C mice splenic lymphocytes / A.P. Aguas [et al.] // Aviation Space Environmental Medicine. – 1999. – Vol. 70. - P. 128–131
13. Ising, H. Acute and chronic endocrine effects of noise: review of the research conducted at the Institute for Water, Soil and Air Hygiene / H. Ising, C. Braun // Noise and health. – 2000. – Vol. 31, №. 7. – P. 7–24.

R.F. Sayfullin, A.B. Seleznev, S.N. Sergeev, A.V. Stepanov, N.V. Komissarov, A.V. Gordienko

Experimental evaluation of resistance of the organism to infectious diseases in conditions of low-frequency noise

Abstract. *It was found that the effect of low-frequency noise with a sound pressure level of 110 dB for 30 days increases the susceptibility of animals to infection by bacterial pathogens. In groups of animals exposed to low-frequency noise prior to infection pathogens salmonella and tularemia, advancing to the death of 3–4 fourth day, and in the «infection control» (not exposed to low-frequency noise prior to infection) only for 10 days. Also in these groups decreased survival and life expectancy of animals, and the infectious process the most difficult runs at 2 weeks after noise exposure – 100% of the animals died. With increasing time from closure of noise exposure (3 and 4 weeks), the survival rate of animals and increased life expectancy were increased, but were lower than the «control infection». At the same time in terms of survival and life expectancy of animals between intermittent (1h/day 5 times a week) and aperiodic (2,5 hours / day 2 times per week) exposure modes at the same dose of noise, significant differences were found. Consequently, susceptibility to infection is dependent on the total noise exposure dose instead of the frequency of contacts with low frequency noise sources. The data obtained confirm that the prolonged exposure of low frequency noise is able to adversely affect on the immune system (secondary immunodeficiency state is formed). Against this background, the development of the infection process is accelerated and increases its degree of severity.*

Key words: *environmentally unfavorable factors, factors of military service, low-frequency noise, nonspecific immunological resistance, experimental salmonellosis, tularemia experimental, survival, life expectancy.*

Контактный телефон: 8-911-830-79-13; e-mail: +79118307913@yandex.ru

УДК 616-001.4-002 : 615.038

В.Н. Луценко[1], Е.В. Намоконов[2], А.Н. Гребенюк[3]

Патоморфологическая оценка эффективности диметилселенита и диметилсульфоксида при лечении ран в эксперименте

[1]321 Военный клинический госпиталь Восточного военного округа, Чита
[2]Читинская государственная медицинская академия, Чита
[3]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *В эксперименте на модели раны у крыс изучена клиническая эффективность лекарственной композиции с диметилселенитом. Экспериментальные исследования выполнены на белых беспородных крысах-самцах, которым под эфирным наркозом на поверхности спины после депиляции и обработки спиртом иссекали участок кожи диаметром до 4 см до подлежащей фасции. У животных первой группы в качестве средства для стимуляции репаративных процессов раны кожи использовали лекарственную композицию с диметилселенитом, у животных второй группы (группа сравнения) применяли диметилсульфоксид, у животных третьей группы (контроль) местное лечение не проводилось, раны заживали под асептической повязкой. Оценку эффективности диметилселенита и диметилсульфоксида проводили на 1-е и 3-и сутки лечения при световой микроскопии биоптатов тканей раны, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по методу Ван-Гизона. Установлено, что у животных контрольной группы раны характеризовались наличием краевого некроза, кровоизлияний, выраженного отека мягких тканей и воспалительной инфильтрации с большим количеством распадающихся полиморфноядерных лейкоцитов. Местное использование лекарственной композиции с диметилселенитом приводило к существенному снижению выраженности патоморфологических проявлений воспалительного процесса в ране и ускорению репарации. Диметилсульфоксид также обладал противовоспалительным эффектом, но менее выраженным, чем диметилселенит. Показано, что использование селена в местной терапии ран позволяет уменьшить некроз в краях раны, ускорить пролиферативные процессы в грануляционной ткани и тем самым способствует более быстрому и более полному заживлению ран.*

Ключевые слова**:** *рана, лечение, селен, диметилселенит, диметилсульфоксид, эффективность, биоптаты тканей, световая микроскопия, эксперимент, крысы.*

Введение. Несмотря на многовековую историю изучения, проблема лечения ран и в настоящее время остается актуальной как в теоретическом, так и в практическом плане. Учитывая, что заживление ран является сложным многостадийным процессом, их лечение должно быть комплексным и, наряду с хирургическим вмешательством, должно включать местное применение средств, обладающих антисептическим, антибактериальным, анальгетическим, десенсибилизирующим действием, а также стимулирующими репаративные процессы свойствами [2, 3, 6]. Этим требованиям в полной мере отвечают антиоксиданты – природные или синтетические вещества, которые непосредственно связывают свободные радикалы, инициирующие и/или поддерживающие воспалительный процесс в ране, либо стимулируют собственную антиоксидантную систему организма, ускоряя процессы репарации и регенерации [1, 10, 11]. Вследствие их синергического воздействия на патофизиологические процессы в ране становится возможным синхронизировать процессы очищения гнойной раны, с одной стороны, и ускорения созревания грануляционной ткани, с другой. В связи с этим поиск, разработка и экспериментальная оценка новых лекарственных средств, за счет антиоксидантного действия обеспечивающих значительный противовоспалительный и регенераторный эффект не только на поверхности, но и в глубоких слоях раны, является актуальной задачей современной медицины.

Цель исследования. Экспериментальная оценка репаративных процессов в ране при местном использовании антиоксидантной лекарственной композиции на основе селена.

Материалы и методы. Экспериментальные исследования выполнены на 55 белых беспородных крысах-самцах массой 200–220 г, выдержанных в течение 2-х недель в карантине в условиях стандартного содержания в виварии. Моделирование ран и оценку эффективности проводимого лечения проводили в асептических условиях операционного блока кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Читинской государственной медицинской академии. Операции и все манипуляции с животными проводились с использованием общего обезболивания, а эвтаназия – путем передозировки средств для наркоза. При проведении исследования выполняли требования нормативно-правовых актов о порядке

экспериментальной работы с использованием животных, в том числе по гуманному отношению к ним [8].

Для моделирования ран крысам под эфирным наркозом на поверхности спины после депиляции и обработки спиртом иссекали участок кожи диаметром до 4 см до подлежащей фасции, после чего на полученную рану накладывали асептическую повязку.

Для лечения ран использовали лекарственную композицию с диметилселенитом [5]. Основным антиоксидантным ингредиентом в этой лекарственной композиции является селенит натрия. В качестве стабилизатора и диполярного носителя, способствующего проникновению селенита натрия через биологические мембраны вглубь тканей, в составе композиции используется диметилсульфоксид, обладающий также определенным бактерицидным эффектом. Третьим компонентом является дистиллированная вода, необходимая для растворения селенита натрия.

Для оценки эффективности изучаемого препарата было сформировано три группы животных. В 1-й группе (n=20) в качестве средства для стимуляции репаративных процессов раны кожи использовали лекарственную композицию с диметилселенитом, обладающую выраженным антиоксидантным действием [5]. Во 2-й группе (n=20) в качестве препарата сравнения использовали диметилсульфоксид в виде мази. Оба лекарственных средства применяли местно, начиная со 2-х сут после моделирования раны. 3-ю (контрольную) группу составили 15 крыс, у которых местное лечение не проводилось, раны заживали под асептической повязкой.

У животных всех трех групп раны накрывали повязками из марлевых салфеток и фиксировали узловыми швами. Повязки менялись ежедневно; в ходе смены повязок повторно наносились мазевые препараты (у животных контрольной группы – физиологический раствор), оценивался внешний вид раны и состояние грануляций. На 2-е и 4-е сут после моделирования ран (что соответствовало 1-м и 3-м сут лечения) с их центра брали биоптаты грануляционной ткани, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через спирты восходящей концентрации и заливкой в парафин для последующего морфологического исследования. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилин–эозином и пикрофуксином по методу Ван-Гизона, а в дальнейшем изучали методом световой микроскопии.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных контрольной группы на 2-е сут после моделирования раны характеризовались наличием краевого некроза, кровоизлияний, отмечалась воспалительная инфильтрация с большим количеством распадающихся полиморфноядерных лейкоцитов. На 4-е сутки опыта у большинства животных этой группы в области ран сохранялся выраженный отек мягких тканей и воспалительный инфильтрат. В инфильтрате превалировали нейтрофильные лейкоциты, прилежащие в глубине раны мышечные волокна набухшие, фрагментированы и частично некротизированы, по периферии в инфильтрате встречались единичные макрофаги, лимфоциты.

У животных, получавших лечение диметилселенитом и диметилсульфоксидом, на 2-е сутки наблюдения морфологическая картина была схожей с контрольной группой в эти же сроки. Однако уже на 4-е сут у крыс 1-й группы лейкоцитарная инфильтрация в краях раны отсутствовала, раневая поверхность была представлена широким слоем молодой грануляционной ткани с множеством мелких новообразованных капилляров. Элементы грануляционной ткани с признаками созревания проникли и между пучками мышечных волокон. Отмечалось наличие коллагеновых волокон, окруженных большим количеством полибластов, макрофагов, эпителиоидных клеток с тенденцией их трансформации в фибробласты (рис. 1).

К 4-м сут лечения морфологическая картина ран у животных 2-й группы характеризовалась тем, что поверхностный лейкоцитарно-некротический слой был тонким, а диффузная лейкоцитарная воспалительная инфильтрация мягких тканей раны была снижена. Грануляционная ткань содержала достаточно большое количество лимфоцитов и нейтрофилов, имелись незрелые клетки фибробластического ряда. Новообразованных кровеносных сосудов небольшое количество, определялись лимфостазы. Сохранялась необильная межмышечная макрофагально-лимфоцитарная инфильтрация, по периферии прослеживались единичные фибробласты (рис. 2).

Цитологическая картина раневых отпечатков ран у животных контрольной группы на 2-е сут характеризовалась наличием разрушенных гранулоцитов (45,5±2,1% от общего количества клеток), с большим количеством фагосом с микробным и клеточным детритом. В последующие дни нейтрофильные лейкоциты сохранялись в большом количестве, но без признаков дегенерации (69,2±1,8%), а также появлялись единичные полибласты (4,8±2,1%).

При цитологическом исследовании на 2-е сут лечения у животных 1-й группы отмечалась положительная динамика, которая проявлялась в значительном снижении количества нейтрофильных лейкоцитов до 32,2±3,1% от общего числа клеток, большинство из них было без признаков дегенерации. Обращало на себя внимание нарастание количества макрофагов до 12,7±2,4% в поле зрения и появление полибластов (10,8±2,1%), которые имели тенденцию к расположению гнездами. На 4-е сутки лечения диметилселенитом, к моменту разрастания в ранах полноценных грануляций, цитограммы были представлены большим количеством полибластов, которые чаще всего имели гнездное расположение и составляли 26,5±5,2% от общего числа клеток, происходила их активная транс-

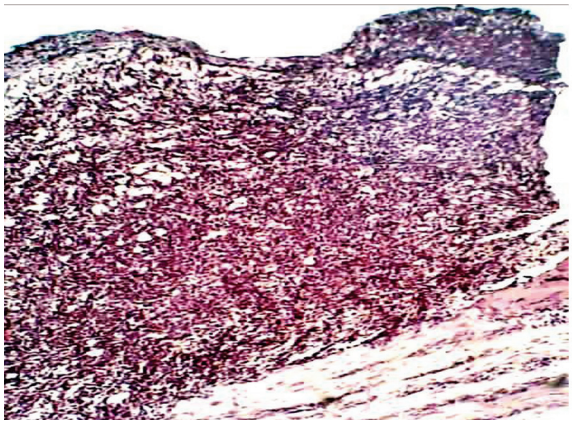


Рис. 1. Морфологическая картина раны при лечении диметилселенитом на 4-е сут от начала наблюдения. Хорошо видны многочисленные полнокровные капилляры, коллагеновые волокна, окруженные эпителиоидными клетками с тенденцией трансформации в фибробласты. Окраска гематоксилин-эозином, ок. ×7, об. ×20

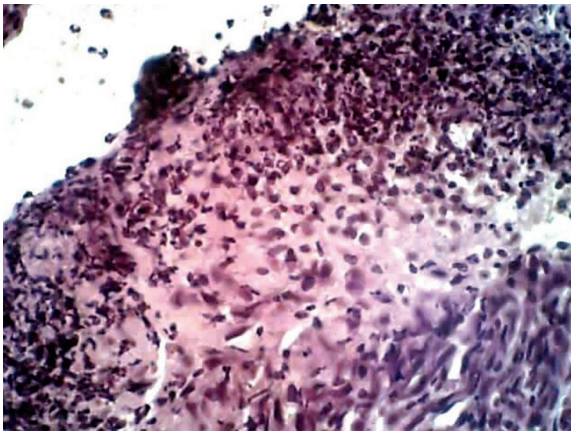


Рис. 2. Морфологическая картина раны при лечении диметилсульфоксидом на 4-е сут от начала наблюдения. Наблюдается выраженная нейтрофильная инфильтрация раны с интерстициальным отеком, в глубине – формирование грануляционной ткани. Окраска гематоксилин-эозином, ок. ×7, об. ×40

формация в про- и фибробласты, которые располагались гнездами по 7–8 штук в поле зрения (табл.).

У животных 2-й группы на 2-е сут отмечалось менее значительное снижение количества нейтрофильных лейкоцитов (до 58,5±2,2%), большинство их было без признаков дегенерации, многие микроорганизмы находились внутри клеток в различной стадии разрушения. Отмечалось нарастание количества гистиоцитарных клеток (полибластов), которые составили 6,7±1,9% от общего числа клеток. К 4-м сут лечения в цитограммах животных этой группы отмечалось отсутствие микробных тел, гнездное расположение полибластов, которых насчитывалось до 9,6±0,9%.

В патогенезе раневого процесса важную роль играет оксидативный стресс, сопровождающийся чрезмерным образованием активных форм кислорода, которые способны увеличивать альтерацию и нарушать процессы заживления. Поэтому одним из элементов патогенетически обоснованной местной терапии ран является стимуляция антиоксидантной системы организма, одним из компонентов которой является фермент глутатионпероксидаза, способный нейтрализовать многочисленные высокоактивные свободные радикалы, запускающие систему перекисного окисления липидов [4, 7, 9]. Основным структурным элементом всех глутатионпероксидаз является селен (Se), отвечающий за индукцию синтеза этого энзима, что может служить важным инструментом защиты развивающейся грануляционной ткани и эпителия в ране от избытка продуктов перекисного окисления, в первую очередь гидроперекисей и липопероксидов [5]. Именно этим и может объясняться выявленный ранозаживляющий эффект изученной лекарственной композиции с диметилселенитом как основным ее антиоксидантным компонентом.

Заключение. Установлено, что лекарственная композиция с диметилселенитом позволяет уменьшить некроз в краях раны, ускорить пролиферативные процессы в грануляционной ткани и тем самым способствует более быстрому и более полному заживлению ран. Диметилсульфоксид также обладает противовоспалительным эффектом, но менее выраженным, чем диметилселенит.

Таблица

Показатели цитограмм раневых отпечатков у крыс в процессе лечения, % (M± m)

Клеточная популяция	Изученные средства и сроки исследования			
	1-я группа		2-я группа	
	2 сут	4 сут	2 сут	4 сут
Нейтрофилы	32,2±	35,2±	58,5±	54,5±
Недифференцированные полибласты	10,8±	26,5±	6,7±	9,6±
Макрофаги	12,7±	13,7±	11,3±	12,1±
Фибробласты	–	7,8±	–	2,7±
Фагоцитоз завершенный	+	+	–	–

Примечание: * – p<0,05 по сравнению со 2-й группой.

Литература

1. Беляев, А.Н. Системная и региональная антиоксидантная терапия при осложненных формах диабетической стопы / А.Н. Беляев, А.Н. Рыгин, А.Н. Захватов // Хирургия. – 2007. – № 11. – С. 46–50.
2. Глухов, А.А. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте / А.А. Глухов, Н.Т. Алексеева, А.В. Лобцов // Вестн. эксперимент. и клин. хирургии. – 2010. – Т. 3, № 2. – С. 133–145.
3. Костяков, Д.В. Современные возможности выбора патогенетически обоснованных методик лечения укушенных ран / Д.В. Костяков, Е.В. Зиновьев // Вестн. Росс. воен.-мед. академии. – 2015. – № 2 (54). – С. 235–240.
4. Лиханов, И.Д. Влияние биорегулирующей терапии на иммунитет и гемостаз при гнойной хирургической инфекции / И.Д. Лиханов, М.Н. Цыбиков, Б.И. Кузник // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 5. – С. 128.
5. Патент № 2369395 C1, Российская Федерация, МПК A61K 33/04. Средство для стимуляции репаративных процессов в ране / Е.В. Намоконов [и др.]; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Заявка № 2008103046/15 от 28.01.2008. – Опубл. 10.10.2009. – Бюл. № 28. – 9 с.
6. Привольнов, В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В.В. Привольнов // Раны и раневая инфекция. Журн. им. проф. Б.М. Костюченок. – 2015. – № 1. – С. 13–22.
7. Соловьева, А.Г. Роль оксида азота в процессах свободнорадикального окисления / А.Г. Соловьева [и др.] // Вест. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 228–233.
8. Хельсинкская декларация. Всемирная медицинская ассоциация. – М., 2001. – 52 с.
9. Blueman, D. The use of larval therapy to reduce the bacterial load in chronic wounds / D. Bluesman, C. Bluefield // J. Wound Care. – 2012. – Vol. 21, № 5. – P. 244–253.
10. Murphy, P.S. Advances in wound healing: a review of current wound healing products / P.S. Murphy, G.R.D. Evans // Plats Surge Int. – 2012. – № 1. – P. 190–199.
11. Tran, P.L. A novel organo-selenium bandage that inhibits biofilm development in a wound by gram-positive and gram-negative wound pathogens // P.L. Tran [et al.] // Antibiotics. – 2014. – Vol. 3. – P. 435–449.

V.N. Lutsenko, E.V. Namokonov, A.N. Grebenyuk

Pathomorphological estimation of dimethyl selenium and dimethyl sulfoxide efficacy for the treatment of wounds in the experiment

Abstract. *In the experiment on the wound model in rats it was studied the clinical efficacy of the drug composition with dimethyl selenium. Experimental studies were carried out on white outbred male rats, which under ether anesthesia on the surface of the back after depilation and alcohol lubrication excised skin up to 4 cm in diameter to underlying fascia. Animals in the first group as a means to stimulate the reparative processes of the skin wounds were treated with the drug composition with dimethyl selenium, animals of the second group (comparative group) were treated with dimethyl sulfoxide, animals of the third group (control) did not receive local treatment and its wounds healed under aseptic bandage. Evaluation of the efficacy of dimethyl selenite and dimethyl sulfoxide was performed on the 1st and 3rd day of treatment with light microscopy of wound tissue biopsies painted with hematoxylin and eosin, and pikrophuksine by Van Gieson method. It was found that wounds in animals of the control group were characterized by necrosis edge, hemorrhage, expressed soft tissue edema and inflammatory infiltration with more disintegrating polymorphonuclear leukocytes. Local use of the drug composition with dimethyl selenium led to a significant reduction in severity of pathological manifestations of inflammation and accelerating repair. Dimethyl sulfoxide also has anti-inflammatory effect, but less pronounced than dimethyl selenite. It is shown that the use of selenium in the local treatment of wounds to reduce necrosis in the wound edges, accelerate proliferative processes in the granulation tissue and thereby contribute to faster and more complete healing of wounds.*

Key words**:** *wound, treatment, selenium, dimethyl selenite, dimethyl sulfoxide, efficacy, tissue biopsy, light microscopy, experiment, rats.*

Контактный телефон: 8-914-471-35-56; e-mail: lutsenkovalery@yandex.ru

УДК 612.76:616.12–07

А.А. Благинин, И.И. Жильцова, Н.В. Альжев, Т.А. Лапшина

Динамика показателей компьютерной стабилографии при статокинетической нагрузке

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Экспериментально определялась информационная значимость и целесообразность применения показателей компьютерной стабилографии для оценки функциональных и физических возможностей лётного состава при статокинетической нагрузке. Проанализирован спектр стабилограммы и выявлены статистически значимые корреляционные связи его показателей с данными вариабельности сердечного ритма, характеризующими активность вегетативной нервной системы после статокинетической нагрузки. Выявлено, что статистически значимые изменения показателей спектра стабилограммы были в зоне низкой частоты как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости в группе с ухудшением значения интегрального показателя качества функции равновесия. Установлено, что ухудшение постуральной устойчивости сопровождается ростом амплитуды колебаний в диапазоне частот 0,2–2 Гц, а улучшение – снижением аналогичных показателей. В группе с ухудшением постуральной устойчивости после нагрузки отмечается повышение уровня функционирования симпатического отдела вегетативной нервной системы, что подтверждается прямыми корреляционными связями с показателями вариабельности ритма сердца. У испытуемых в группе с улучшением постуральной функции (по показателю качества функции равновесия) наблюдалось снижение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы. Представляется возможным применение полученных данных для выявления критериев оценки переносимости статокинетических нагрузок. Это позволит в дальнейшем повысить эффективность работы авиационного врача и усовершенствовать программу обследования лиц, профессиональная деятельность которых связана с влиянием экстремальных факторов среды, приводящих к неблагоприятным изменениям функционального состояния организма.*

Ключевые слова: *статокинетическая нагрузка, статокинетическая устойчивость, спектр стабилограммы, отолитовая проба, функциональное состояние, вариабельность ритма сердца, компьютерная стабилография, статокинезиограмма, вариационная пульсометрия, вестибулярный аппарат.*

Введение. Создание летательных аппаратов пятого поколения и усложнение решаемых задач в условиях высокоманевренного полёта предъявляет возрастающие требования к физическим и психофизиологическим качествам организма авиационного специалиста. В этих условиях всё большее значение приобретают обоснование требований к здоровью лётного состава и других членов экипажа и прогнозирование психофизиологической надёжности мультисенсорных систем поддержки функционального состояния (ФС) организма [7]. В связи с этим возникает необходимость постоянного поиска и применения новых методик и способов оценки функционального состояния организма авиационных специалистов. Как неспецифический индикатор функционального состояния организма в настоящее время находит применение стабилометрия [9]. Чувствительность стабилометрической методики и качество получаемой информации позволяют использовать эту методику для определения текущего функционального состояния при статокинетической нагрузке, представляющей все виды воздействий на систему анализаторов, воспринимающих пространство и осуществляющих функцию равновесия тела [1].

Исследования с использованием стабилометрии проводятся с преимущественной оценкой таких показателей, как площадь статокинезиограммы (S), средний радиус (R) отклонения центра давления (ЦД), средняя скорость (V) перемещения ЦД, качество функции равновесия (КФР). Данные показатели доказали высокую информативность и достоверность в оценке статокинетической устойчивости, отражающей способность системы анализаторов сохранять стабильную деятельность и обеспечивать высокий уровень профессиональной работоспособности [4].

В настоящее время одной из наименее изученных областей метода стабилометрии остаётся анализ спектра стабилограммы, представляющей сумму колебаний различных частот и амплитуд при воздействии внешних факторов.

Цель исследования. Выявить информативность показателей спектра стабилограммы для оценки изменений ФС организма при статокинетических нагрузках.

Материалы и методы. Проведено комплексное исследование 30 мужчин в возрасте от 19 до 22 лет. Статокинетические воздействия моделировались путём выполнения вестибулярной пробы – отолитовая реакция-10 (ОР-10) [1]. Методика выполнения ОР-10 заключается во вращении испытуемого, расположенного в кресле с закрытыми глазами и с наклоном на

90^0 вперёд. Осуществлялось 10 вращений в течение 10 с со скоростью 180^0/с в одну сторону, затем после минутной паузы, во время которой испытуемый располагается вертикально с открытыми глазами, вращение осуществлялось в противоположную сторону в том же объёме [6].

ФС организма до и после ОР-10 оценивалось по данным артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), вариабельности сердечного ритма (ВСР), компьютерной стабилографии. ВСР оценивалась с помощью спектрального анализа и вариационной пульсометрии по Р.М. Баевскому с помощью аппаратно-программного комплекса «ВНС-Спектр» фирмы «Нейрософт» (Иваново) [2, 3].

Компьютерная стабилография проводилась с использованием компьютерного стабилоанализатора «Стабилан-01-2» фирмы «ОКБ Ритм» (Таганрог). Анализировались амплитуды колебаний диапазона частот спектра стабилограммы во фронтальных и сагиттальных плоскостях, S, R, V и КФР.

Полученные количественные данные обрабатывали с использованием методов статистики [8], уровень значимости различий средних величин оценивали на основании рангового критерия Вилкоксона для уровня достоверности 95% ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. Установлено, что после воздействия вестибулярной нагрузки у 18 (60%) испытуемых наблюдалось статистически значимое ($p<0,01$) снижение КФР на 4% при открытых глазах (ОГ) и на 13% при закрытых глазах (ЗГ), а у 12 (40%) человек увеличение данного показателя на 6% при ЗГ. Таким образом, для последующего анализа были выделены две группы: 1-я группа – с ухудшением функции равновесия и 2-я группа – с ее улучшением.

В 1-й группе ухудшение постуральной устойчивости также подтверждалось статистически значимым ($p<0,05$) увеличением S на 81% при ЗГ, V на 17% при ОГ и на 31% при ЗГ (табл. 1).

Во 2-й группе улучшение постуральной устойчивости подтверждалось достоверным ($p<0,05$) уменьшением показателей S на 41%, R на 16%, V на 22% только при ЗГ (табл. 2).

Установлено, что статистически значимые изменения амплитуды колебаний частот как в сагиттальной, так и во фронтальной плоскости после вестибулярной нагрузки при ЗГ происходили в зоне низкой частоты (0,2–2 Гц), которая характеризует колебания центра давления испытуемого, связанные с регуляцией позы [8]. При этом если в 1-й группе наблюдалось увеличение амплитуды колебаний, то во 2-й группе обратные

Таблица 1

Показатели статокинезиограммы у испытуемых до и после ОР-10 в 1-й группе, n=18

Показатель		Описательная статистика Me [Q_{25}; Q_{75}]		p
		до	после	
S, $мм^2$	ОГ	63,1 [36,38; 90,7]	86,2 [47,78; 120,08]	0,09
	ЗГ	70,25 [42,05; 128,45]	127,55 [60,4; 239,2]	0,02*
R, мм	ОГ	2,91 [2,35; 3,59]	3,23 [2,6; 3,73]	0,09
	ЗГ	3,62 [2,61; 4,6]	3,98 [2,9; 5,78]	0,11
V, мм/с	ОГ	6,5 [5,05; 8,51]	7,58 [5,93; 10,27]	0,01*
	ЗГ	8,79 [6,41; 11,08]	11,5 [8,14; 16,5]	0,0002*
КФР, %	ОГ	90,41 [84,56; 94,6]	86,94 [77,89; 92,39]	0,01*
	ЗГ	83,52 [75,83; 91,48]	72,51 [56,16; 85,23]	0,0002*

Примечание: Me – медиана; – Q_{25} нижняя квадратиль, – Q_{75} верхняя квадратиль; α=0,05 – пороговый уровень значимости; * – расчетное $p\leq\alpha$ – различия статистически значимы.

Таблица 2

Показатели статокинезиограммы у испытуемых до и после ОР-10 во 2-й группе, n=12

Показатель		Описательная статистика Me [Q_{25}; Q_{75}]		p
		до	после	
S, $мм^2$	ОГ	67,4 [52,05; 76,83]	50,1 [39,58; 105,78]	0,88
	ЗГ	99,55 [56,4; 166,55]	58,5 [46,25; 142]	0,041*
R, мм	ОГ	3,06 [2,69; 3,32]	2,52 [2,29; 4,12]	0,88
	ЗГ	3,81 [2,64; 4,99]	3,21 [2,45; 4,26]	0,041*
V, мм/с	ОГ	7,48 [6,18; 8,5]	6,63 [6,06; 7,96]	0,81
	ЗГ	9,34 [7,72; 14,26]	7,27 [6,69; 11,42]	0,002*
КФР, %	ОГ	87,8 [84,57; 91,98]	90,24 [86,51; 92,5]	0,75
	ЗГ	83,12 [63,18; 86,75]	88,17 [73,75; 90,03]	0,002*

Примечание: Me – медиана; – Q_{25} нижняя квадратиль, – Q_{75} верхняя квадратиль; α=0,05 – пороговый уровень значимости; * – расчетное $p\leq\alpha$ – различия статистически значимы.

процессы. Полагаем, что ухудшение постуральной устойчивости сопровождается ростом амплитуды колебаний в диапазоне частот 0,2–2 Гц, а улучшение – их снижением.

Увеличение амплитуды колебаний в 1-й группе наблюдалось при частоте 0,5 Гц ($p<0,01$) в сагиттальной плоскости на 0,48 мм (83%) и во фронтальной плоскости на 0,29 мм (76,3%). Но показатели амплитуды колебаний данной частоты не образовывали корреляционных связей с показателями ВСР.

В ходе корреляционного анализа частот, которые статистически достоверно изменились после вестибулярной нагрузки, выявлены связи разной направленности с показателями спектра ВСР и вариационной пульсометрии.

Так, в 1-й группе ухудшение постуральной функции сопровождается увеличением активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается ростом на 0,95 мм (69,3%) ($p<0,01$) амплитуды колебаний при частоте 0,25 Гц в сагиттальной плоскости при ЗГ (рис. 1). Данная частота образует умеренные прямые корреляционные связи с ЧСС, показателем адекватности процессов регуляции (ПАПР), индексом напряжения (ИН) и амплитудой моды (АМо). При этом уменьшается влияние парасимпатического отдела ВНС, что отражается в умеренных обратных корреляционных связях с модой (Мо), показателем преобладания парасимпатического звена (pNN50).

Во 2-й группе наблюдалось улучшение постуральной функции при снижении активности симпатического отдела ВНС, что подтверждается уменьшением амплитуды колебаний при частоте 0,75 Гц на 0,41 мм (40,2%) ($p<0,005$) в сагиттальной плоскости при ЗГ (рис. 2). Данная частота образует прямые корреляционные связи с 60% уровнем мощности спектра, ПАПР, вегетативным показателем ритма (ВПР), АМо, а также обратные связи с Мо.

Гиперадаптивная реакция в 1-й группе, по данным ВРС, после вестибулярной нагрузки сопровождалась ухудшением постуральной функции, об этом можно судить по увеличению на 0,39 мм (81%) ($p<0,05$) амплитуды колебаний при частоте 0,6 Гц в сагиттальной плоскости при ЗГ. Данная частота образует умеренные прямые корреляционные связи с мощностью зоны очень низкой частоты (VLF), средней мощностью зоны очень низкой частоты (AvVLF) и суммарной мощностью спектра (ТР).

В 1-й группе во фронтальной плоскости при ЗГ обратные корреляционные связи образовывались с показателями мощности зоны высокой частоты (HF),

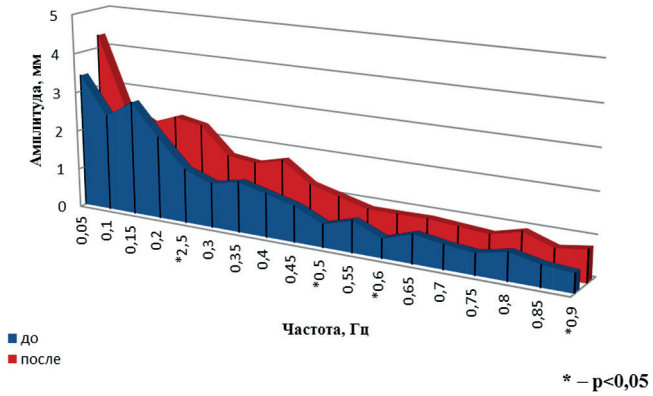


Рис. 1. Спектр стабилограммы в сагиттальной плоскости (ЗГ) в 1-й группе при ОР-10

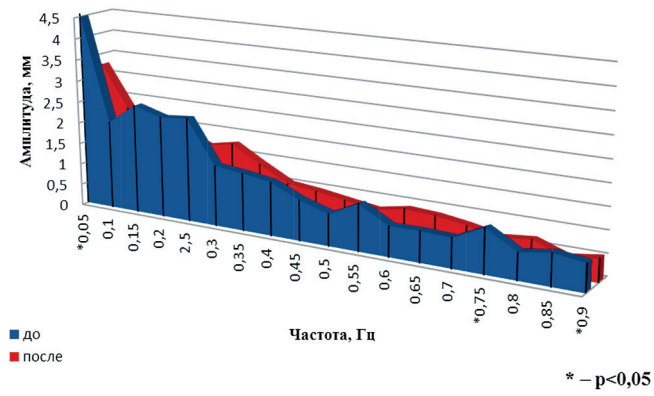


Рис. 2. Спектр стабилограммы в сагиттальной плоскости (ЗГ) во 2-й группе при ОР-10

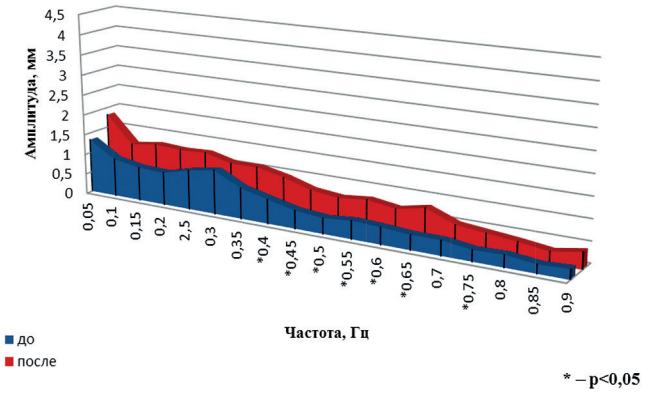


Рис. 3. Спектр стабилограммы во фронтальной плоскости (ЗГ) в 1-й группе при ОР-10

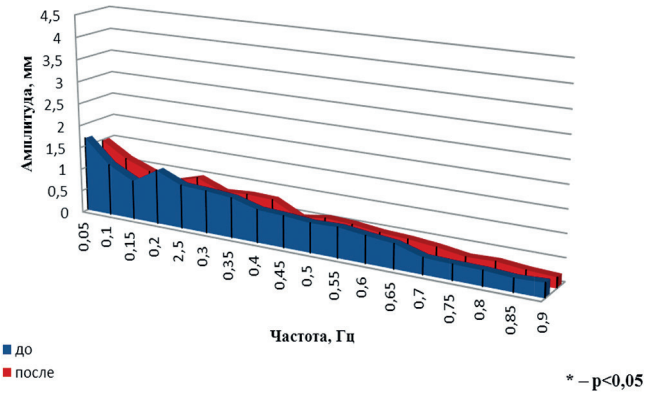


Рис. 4. Спектр стабилограммы во фронтальной плоскости (ЗГ) во 2-й группе при ОР-10

средним показателем зоны высокой частоты (AvHF), активности парасимпатического звена вегетативной регуляции (RMSSD) при частоте 0,75 Гц (рис. 3). Рост амплитуды колебаний на 0,17 мм (63%) данной частоты позволяет говорить об уменьшении влияния парасимпатического отдела ВНС на постуральную устойчивость испытуемого.

Во 2-й группе во фронтальной плоскости при ЗГ статистически значимых изменений амплитуд колебаний частот не наблюдалось (рис. 4).

Заключение. Выявленные статистически значимые изменения показателей спектра компьютерной стабилографии при статокинетической нагрузке, как и основные показатели статокинезиограммы, являются высокоинформативными и чувствительными при оценке функционального состояния организма. Спектральный анализ стабилограммы, как и анализ вариабельности сердечного ритма, даёт возможность индивидуальной оценки функционального состояния организма при воздействии статокинетической нагрузки. Полученные результаты исследования показывают перспективность, необходимость дальнейших исследований и расширение возможностей компьютерной стабилографии в разработке объективных способов определения устойчивости лётного состава к неблагоприятным факторам лётного труда.

Литература

1. Анненков, О.А. Оценка ФС организма лётчика с помощью компьютерной стабилографии в условиях статокинетических нагрузок / О.А. Анненков, А.А. Благинин, И.И. Жильцова // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2014. – № 2 (46). – С. 134–137.
2. Баевский, Р.М. Оценка уровня здоровья при исследовании практически здоровых людей / Р.М. Баевский [и др.]. – М.: Фирма Слово, 2009. – 100 с.
3. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем: метод. рекомендации / Р.М. Баевский [и др.]. – М., 2002. – 53 с.
4. Гаже, Н.-М. Постурология. Регуляция и нарушения равновесия тела человека / Н.-М. Гаже, Б. Вебер. – СПБ.: СПбМАПО, 2008. – 314 с.
5. Жильцова, И.И. Компьютерная стабилография как метод оценки функционального состояния военнослужащих / И.И. Жильцова // Мор. мед. журн. – 2002. – № 3–4. – С. 26–29.
6. Методики исследований в целях врачебно-лётной экспертизы: пособие для членов ВЛК / под общ. ред. Е.С. Бережнова, П.Л. Слепенкова. – М.: Изд-во академии им. Н.Е. Жуковского, 1995. – 455 с.
7. Пономаренко, В.А. «А тот, который во мне сидит...» Пилоты перспективных самолётов испытывают нагрузки на грани человеческих возможностей / В.А. Пономаренко, С.А. Айвазян // Независимое военное обозрение. – 2016. – № 45 (928). – С. 9.
8. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.
9. Скворцов, Д.В. Стабилометрическое исследование / Д.В. Скворцов. – М.: Мера-ТСП, 2010. – 171 с.

A.A. Blaginin, I.I. Zhiltsova, N.V. Alzhev, T.A. Lapshina

Dynamics of indicators of computer stabilography at statokinetic load

Abstract. *Information significance and expediency of computer stabilography indicators for assessing the functional and physical ability of flight crews was determined experimentally at statokinetic load. Stabilogram spectrum was analyzed and it was revealed statistically significant correlation with the data it indexes of heart rate variability, which characterize the activity of the autonomic nervous system after statokinetic load. It was shown that statistically significant changes of stabilogram spectrum indicators were in the low frequency zone both in the sagittal and on the frontal plane in the group with the deterioration of the balance function. It was found that the deterioration of the postural stability is accompanied by an increase of the amplitude of oscillations in the frequency range of 0,2–2 Hz, and improvement – by reduction of similar indicators. After the load it was marked the increasing of level of functioning of sympathetic nervous system in the subjects in the group with the deterioration of the postural stability, which is confirmed by direct correlation with indicators of heart rate variability. Subjects of the group with improvement of postural function (in terms of quality of balance function) has decrease in activity of the sympathetic division of the autonomic nervous system. It is possible to use the obtained data to identify the criteria for assessment of tolerability statokinetic loads. This will provide a further increase of the efficiency of aviation medic and improvement of the individual examination programs, professional activity is connected with the influence of of extremal environmental factors that lead to adverse changes in the functional state of the organism.*

Key words**:** *statokinetic load, statokinetic stability, stabilogram spectrum, otolithic test, functional status, heart rate variability, computer stabilography, statokinesiogram, variation pulsometry, vestibular apparatus.*

Контактный телефон: 8-981-961-31-00; e-mail: kokalata22@rambler.ru

УДК 6–61:614(614.2)

В.В. Малышев[1], Т.А. Змеева[1],
В.Б. Сбойчаков[1], Е.А. Аверина[2]

Оценка вирулицидных свойств дезинфицирующего вещества на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

Резюме. *Рассматриваются результаты экспериментального исследования по оценке вирулицидного действия дезинфицирующего вещества на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида. Для оценки вирулицидных свойств исследуемого вещества использовался концентрат норовируса человека, полученный из пула фекалий госпитализированных с диагнозом острого гастроэнтерита. Концентрат норовируса получали многостадийной очисткой с использованием центрифугирования и мембранной фильтрации на фильтрах из нитроцеллюлозы в тангенциальном потоке. Первоначально наличие частиц норовируса в препарате и отсутствие сочетанной вирусной инфекции подтверждали с помощью просвечивающей электронной микроскопии с использованием стандартных методик идентификации по характерным морфологическим признакам и молекулярно-биологическим подтверждением. Установлена высокая вирулицидная активность препарата. Можно предположить, что заряженный поликатион (полигексаметиленгуанидина гидрохлорид и алкилдиметилбензиламмония хлорид) электростатически взаимодействует с частицами норовируса. Взаимодействие начинается с наружных отрицательно заряженных P-доменов, затем охватывает гидрофобные S-домены, что приводит к диссоциации молекул капсидного белка и, таким образом, к разрушению вирусных частиц. Рибонуклеиновая кислота норовируса в отсутствие рецепторных белков не способна осуществлять заражение, более того, она также разрушается и инактивируется компонентами дезинфицирующего средства. Кроме того, изучался спектр циркулирующих доминирующих штаммов микроорганизмов в медицинском стационаре. Для ротации дезинфицирующих средств в медицинских учреждениях, связанных с оказанием медицинской помощи для профилактики инфекций, был использован полигексаметиленгуанидина гидрохлорид и алкилдиметилбензиламмония хлорид. В многопрофильном стационаре был применен указанный выше дезинфектант и получены положительные результаты, свидетельствовавшие об эффективности дезинфектанта из полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида.*

Ключевые слова**:** *инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, полигексаметиленгуанидина гидрохлорид, алкилдиметилбензиламмония хлорид, просвечивающая электронная микроскопия, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени, мембранная фильтрация, вирулицидное действие.*

Введение. Стратегической задачей здравоохранения является обеспечение качества медицинской помощи и создание безопасной среды пребывания для пациентов и персонала в организациях, осуществляющих медицинскую деятельность. Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются важнейшей составляющей этой проблемы в силу широкого распространения негативных последствий для здоровья пациентов, персонала и экономики государства. Общим критерием для отнесения случаев инфекций к ИСМП является непосредственная связь их возникновения с оказанием медицинской помощи (лечением, диагностическими исследованиями, иммунизацией и т. д.). Именно поэтому, к ИСМП относят случаи инфекции не только присоединяющиеся к основному заболеванию у госпитализированных пациентов, а также связанные с оказанием любых видов медицинской помощи (в амбулаторно-поликлинических, образовательных, санаторно-оздоровительных учреждениях, учреждениях социальной защиты населения, при оказании скорой медицинской помощи, помощи на дому и др.), и случаи инфицирования медицинских работников в результате их профессиональной деятельности [2, 4, 5].

В национальной концепции профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, отдельным вопросом рассматривается ротация дезинфицирующих средств, совершенствование лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ИСМП. Лабораторная диагностика и мониторинг возбудителей ИСМП – важнейшие компоненты системы эпидемиологического надзора за ИСМП. Микробиологический мониторинг возбудителей ИСМП предусматривает обязательное перманентное микробиоло-

гическое обеспечение системы эпидемиологического надзора за ИСМП; этиологическую расшифровку ИСМП у пациентов и медицинского персонала, внутривидовую идентификацию (типирование) возбудителей ИСМП; исследование объектов больничной среды; определение чувствительности выделенных штаммов микроорганизмов к антимикробным средствам; создание и ведение баз данных о возбудителях ИСМП; эффективный контроль качества микробиологических исследований в организациях здравоохранения; статистический анализ результатов исследований. Как правило, объем и уровень микробиологических исследований, должны соответствовать условиям и профилю организации здравоохранения, обеспечивать эффективность эпидемиологического надзора. Профилактика ИСМП тесно связана с дезинфекцией и совершенствованием лабораторной диагностики и мониторинга возбудителей ИСМП: изучением дезинфектантов и их ротацией; оптимизацией перечня показаний для микробиологического исследования клинического материала и объектов больничной среды; включением методов микробиологической диагностики в стандарты оказания медицинской помощи; развитием сети микробиологических лабораторий организаций здравоохранения; оснащением лабораторий, участвующих в этиологической расшифровке и мониторинге возбудителей ИСМП современным лабораторным оборудованием, диагностическими системами; оптимизацией системы забора и доставки образцов биологического материала в лабораторию; совершенствованием и унификацией методов выделения и идентификации возбудителей ИСМП; разработкой и внедрением экспресс-методов микробиологической диагностики ИСМП бактериальной и вирусной этиологии и др. [1, 2].

Особое место среди ИСМП занимают возбудители вирусных инфекций, в частности, норовирусы. Калицивирусы человека относятся к семейству *Caliciviridae.* Генетическим материалом калицивирусов является однонитевая плюс-смысловая рибонуклеиновая кислота размером около 7500–7700 нуклеиновых оснований. В состав семейства *Caliciviridae* входят роды *Norovirus, Sapovirus, Lagovirus* и *Vesivirus*. Заболевания человека (вирусные гастроэнтериты) вызываются только представителями родов *Norovirus* и *Sapovirus*, представители двух других родов вызывают заболевания у различных животных, в том числе у кроликов, кошек и морских млекопитающих. Вирус *Norwalk* (Норволк), ставший впоследствии типовым представителем рода *Norovirus,* был открыт при помощи электронной микроскопии A.Z. Kapikian et al. в 1972 г. при изучении этиологии вспышки острого кишечного заболевания [8].

В настоящее время доказано, что норовирусы являются наиболее распространенными агентами, вызывающими острый гастроэнтерит у человека. Заражающая доза крайне мала, около 10 вирусных частиц. На долю норовирусов приходится свыше 90% вспышек острых кишечных вирусных инфекций в мире, причем значительная часть заболеваний норовирусной этиологии регистрируется у больных в лечебно-профилактических учреждениях [2].

Поскольку норовирусы не культивируются, работа с ними крайне затруднена. В исследованиях используют либо суррогатный вирус, сходный по строению с норовирусом человека, либо вирусный концентрат, полученный многостадийной очисткой из клинических образцов фекалий больных людей. В качестве суррогатного вируса обычно используют калицивирус кошек (ринотрахеит кошек). Однако калицивирус кошек не является вполне адекватной моделью, поскольку он вызывает легкое респираторное заболевание у природного хозяина в отличие от норовируса человека, вызывающего острый гастроэнтерит. Многочисленными исследованиями [3, 4] показано, что респираторные вирусы менее устойчивы к воздействию дезинфектантов и различных физико-химических факторов, чем вирусы, поражающие кишечник. Именно в силу своей относительно высокой устойчивости во внешней среде кишечные вирусы хорошо сохраняются на поверхностях (до 28 дней и более), в холодной воде (более 2-х месяцев) и представляют собой реальную угрозу здоровью населения. Считается, что норовирусы более устойчивы к воздействию хлорсодержащих дезинфицирующих средств, чем полиовирус 1-го типа, ротавирусы человека [2, 9].

Цель исследования. Изучить вирулицидные свойства дезинфицирующего вещества «Дезавид» на основе полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида на модели норовируса, а также использовать указанный выше дезинфектант для ротации биоцидных препаратов в многопрофильном медицинском учреждении с целью профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Материалы и методы. Оценка вирулицидных свойств дезинфицирующего вещества «Дезавид» проводилась в лаборатории электронной микроскопии Научно-исследовательского института гриппа Министерства здравоохранения Российской Федерации и на кафедре микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова.

В данном исследовании использовался концентрат норовируса человека, полученный из пула фекалий госпитализированных с диагнозом острого гастроэнтерита с молекулярно-биологическим подтверждением. Концентрат норовируса получали многостадийной очисткой с использованием центрифугирования и мембранных фильтров из нитроцеллюлозы в тангенциальном потоке. Первоначально наличие частиц норовируса в препарате и отсутствие сочетанной вирусной инфекции подтверждали с помощью просвечивающей электронной микроскопии с использованием стандартных методик идентификации по характерным морфологическим признакам [6, 7, 9]. Фекалии разбавляли буфером STE (pH 7,8) в соотношении 1:5, затем осаждали клеточный детрит

центрифугированием 30 мл суспензии фекалий при 5000 об/мин в течение 15 мин на настольной центрифуге. Супернатант отбирали в чистые пробирки, добавляли антибиотик (пенициллин/синтомицин) и центрифугировали при 15000 об/мин в течение 20 мин на ультрацентрифуге «Beckman L-8». Снова отбирали супернатант и центрифугировали при 40000 об/мин в течение 90 мин в бакет-роторе на ультрацентрифуге «Beckman L-8». Полученный осадок ресуспендировали в 200 мкл буферного раствора STE, дополнительно очищали от балластных белков методом мембранной фильтрации в тангенциальном потоке и хранили при 4°С не более 5 дней до использования.

Электронно-микроскопические исследования проводили в соответствии с методиками, описанными в руководстве Doane F.W., 1994 [8]. 100 мкл концентрата норовируса смешивали с 100 мкл раствора дезинфектанта, полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида, т. е. в соотношении 1:1, в итоге в этой смеси концентрация дезинфектанта составляла 0,256 г активного вещества (или 100-кратное разведение концентрата испытуемого дезинфицирующего средства тщательно перемешивали и через определенные промежутки времени исследовали под электронным микроскопом [6, 8]. Для этого каплю исследуемого препарата (дезинфектанта) помещали на поверхность биопленки в пластиковой чашке Петри. На каплю опускали медную сетку с углеродной подложкой. После адсорбции в течение 30–60 с сетку отмывали в капле дистиллированной воды 2 раза, затем препарат контрастировали 1,5% раствором калиевой соли фосфорно-вольфрамовой кислоты (ФВК) (pH 6,7), удаляли избыток жидкости о край фильтровальной бумаги и высушивали сетку с препаратом в течение 1–2 мин при комнатной температуре. Просмотр препаратов производили на электронном микроскопе «JEM-1011» фирмы «JEOL» (Япония) при инструментальном увеличении 50000. Исследовали не менее 20 полей зрения каждого препарата. Съемку производили с помощью встроенной в электронный микроскоп цифровой камеры «Morada» фирмы «Olympus-SIS» (Япония). Обработку изображений производили в цифровом формате.

Микробиологический мониторинг и оценка доминирующих штаммов микроорганизмов проводились также в медицинском стационаре Белгородской областной клинической больницы. Использовался клинический материал от больных; смывы с инструментария, устройств и аппаратов; с рук медицинского персонала; исследования воздуха; смывов с поверхности стен, панелей и др. Диагностические возможности лаборатории были расширены за счет применения методов полимеразной цепной реакции, иммуноферментного анализа, иммунохроматографии.

Результаты и их обсуждение. Результаты электронно-микроскопического исследования приведены на рис. 1–4. При морфологическом исследовании концентрата норовируса человека до и после экспозиции с дезинфицирующим средством полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида в соотношении 9:1 было обнаружено, что воздействие испытуемого препарата на норовирус проявляется непосредственно в прямой деструкции вирусных частиц.

По истечении 15 мин экспозиции вирусного концентрата с раствором дезинфектанта в исследуемом препарате не было обнаружено полноценных вирусных частиц (рис. 1). Наблюдались лишь белковые коагуляты, состоящие из денатурированных капсидных белков норовируса и незначительного количества (менее 1%) полуразрушенных частиц (рис. 2). При

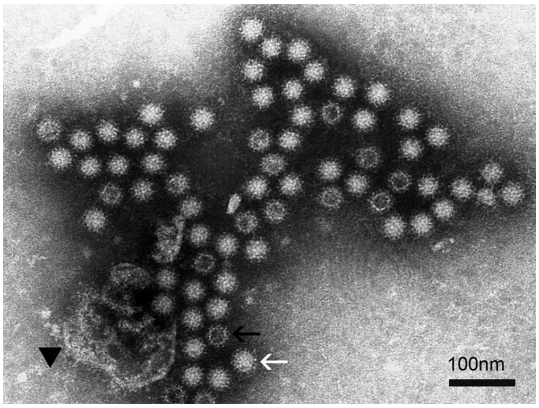


Рис 1. Очищенный концентрат норовируса человека, содержащий $1,5\times10^{10}$ частиц в 1 мл диаметром 27–32 нм. Полноценные частицы – светлая стрелка; неполноценные частицы с проникшим внутрь контрастирующим веществом – темная стрелка; фрагменты клеточных мембран – треугольная стрелка. Негативное контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой

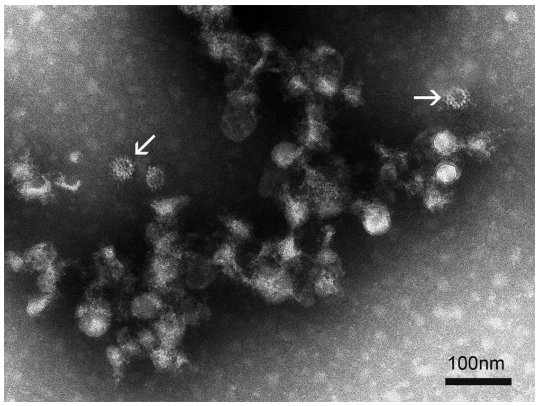


Рис. 2. Концентрат норовируса после 15 мин обработки средством «Дезавид» в рабочей концентрации. В препарате наблюдаются бесформенные белковые коагуляты, состоящие из полностью денатурированных частиц норовируса, и незначительное количество полуразрушенных вирусных частиц – светлые стрелки. Негативное контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой

увеличении времени обработки вирусного концентрата дезинфектантом до 30 мин происходила полная деструкция всех вирусных частиц в исследуемом препарате (рис. 3). При дальнейшем увеличении времени обработки наблюдалось укрупнение и уплотнение белковых коагулятов, которые в последующем выпадали в осадок (рис. 4).

Полагаем, что механизм инактивации норовируса исследуемым дезинфектантом состоит в следующем. Частицы норовируса не содержат липидов и образованы только белковыми молекулами и РНК. Однако внутренняя поверхность капсидов норовируса – так называемые S-домены достаточно гидрофобны, благодаря чему и происходит сборка вирусных частиц в инфицированной клетке. В то же время наружные вариабельные домены капсидных белков, так называемые Р-домены, гидрофильны и несут положительно заряженные аминокислоты, что и приводит к деструкции вирусных частиц за счет сочетанного действия испытуемого дезинфектанта. Исследования по адсорбции норовирусов на заряженных углеродно-полимерных подложках показали, что норовирусы обладают выраженным отрицательным электростатическим зарядом, т. н. дзета-потенциалом, который должен учитываться при выборе рабочей концентрации дезинфектанта [3].

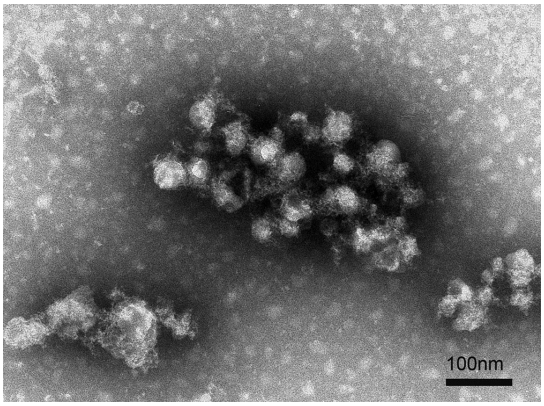


Рис. 3. Концентрат норовируса после 30 мин обработки средством «Дезавид» в рабочей концентрации. В препарате наблюдаются только бесформенные коагуляты, состоящие из денатурированных белков норовируса. Интактных вирусных частиц не обнаружено. Негативное контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой

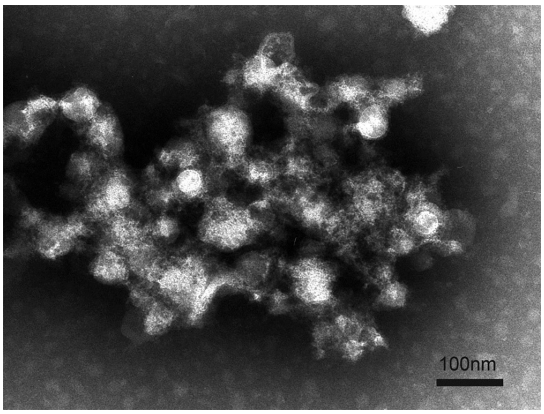


Рис. 4. Концентрат норовируса после 60 мин обработки средством «Дезавид» в рабочей концентрации. В препарате присутствуют только бесформенные коагуляты, состоящие из денатурированных белков норовируса. Вирусных частиц не обнаружено. Наблюдается укрупнение и уплотнение белковых коагулятов. Негативное контрастирование фосфорно-вольфрамовой кислотой

Проведенный нами анализ циркулирующих штаммов возбудителей в медицинских стационарах показал снижение долевого участия бактериальных патогенных и непатогенных возбудителей. Отсутствие вирусных контаминантов также можно предположительно отнести к смене дезинфектанта, что способствовало снижению уровня регистрируемой ИСМП.

После применения полигексаметиленгуанидина гидрохлорида и алкилдиметилбензиламмония хлорида в стационаре в клиническом материале больных на 22,1% снизилась доля грамположительных бактерий семейства *Micrococcaceae.* В смывах с поверхностей и инструментария в больнице отсутствовали норовирусы.

Применение дезинфектанта «Дезавид» позволило снизить не только контаминацию поверхностей, но и заболеваемость ИСМП в лечебном учреждении.

Заключение. Установлено, что входящие в состав дезинфицирующего средства «Дезавид» полигексаметиленгуанидина гидрохлорид и алкилдиметилбензиламмония хлорид (заряженный поликатион) электростатически взаимодействуют с частицами норовируса. Взаимодействие начинается с наружных отрицательно заряженных Р-доменов, затем охватывает гидрофобные S-домены, что приводит к диссоциации молекул капсидного белка и, таким образом, в итоге ведет к разрушению вирусных частиц. РНК норовируса в отсутствие рецепторных белков не способна осуществлять заражение, более того, она также разрушается и инактивируется компонентами дезинфектанта. Разрушенные вирусные частицы в дальнейшем превращаются в конгломераты денатурированных белков, которые со временем коагулируют, выпадают в осадок и подвергаются биодеградации. Ротация дезинфектантов в медицинском учреждении позволила снизить уровень заболеваемости ИСМП.

Литература

1. Малышев, В.В. Особенности микробиологического мониторинга и объективизации циркуляции доминирующих штаммов возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в условиях многопрофильного медицинского стационара / В.В. Малышев, Е.А. Аверина // Новые методы экспресс-диагностики микроорганизмов в медицине, фармации, ветеринарии и экологии: сб. мат. Всеросс. научн.-практ. конф. – СПб.: Человек и его здоровье, 2015. – С. 97–101.

2. Malyshev, V.V. Intestinal virus infections in Russia. Northern outlook / V.V. Malyshev // 8th Nordic-Baltic Congress on Infectious Diseases (NBCID) «Well-known infections – the hottest features

of diagnostics and treatment». – September, 23 26. SPb., 2009. – P. 218.

3. Malyshev, V.V. Water Quality for Human Health and New Approaches to Disinfection of Drinking and Waste Water / V.V. Malyshev, V.A. Chesnokov // Responding to Global Changes: The Water Quality Challenge-Prevention, Wise Use and Abatment: World Water Week in Stockholm, September 5–11. – Stockholm, 2010. – P. 117–118.
4. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. – М., 2011. – 32 с.
5. Руководство «Профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в акушерских отделениях / стационарах». – М., 2012. – 184 с.
6. Сироткин, А.К. Синтетические полимеры в изучении адсорбции вирусных частиц / А.К. Сироткин [и др.] // Доклады Академии наук. – М., 2003. – Т. 388, № 6. – С. 1–4.
7. Doane, F.W. Electron microscopy for the detection of gastroenteritis viruses / F.W. Doane // In A.Z. Kapikian (ed), Viral infections of the gastrointestinal tract, 2nd ed. Marcel Dekker, Inc.,New York, N.Y. – 1994 – P. 101–130.
8. Fong, C.K. Electron microscopy for the detection of viruses in clinical specimens / C.K. Fong // In Hsiung GD. «Hsiung's Diagnostic Virology», fourth ed. Yale University Press. – 1994 – P. 189–216.
9. Glass, R.I. Norovirus gastroenteritis / R.I. Glass [et al.] // N. Engl. J. Med. 2009 – № 361 (18). – P.1776–1785.

V.V. Malyshev, T.A. Zmeeva, V.B. Sboychakov, E.A. Averina

Evaluation of virucidal properties of the disinfectant agent based on polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride for the prevention of infections associated with health care

Abstract. *The results of experimental studies to assess virucidal action of the disinfectant on the basis of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride are discussed. To assess the virucidal properties of the test substance was used the concentrate of norovirus obtained from a pool of human faeces, of the hospitalized with acute gastroenteritis. Concentrate of norovirus has received by multi-stage purification using centrifugation and membrane filtration on filters of nitrocellulose, in a tangential flow. Initially, the presence of particles of norovirus in the preparation and the absence of a concomitant viral infection was confirmed using transmission electron microscopy using standard techniques of identification by characteristic morphological features and molecular biological confirmation. High virucidal activity of the drug was revealed. We can assume that a charged polycation (polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride) electrostatically interacts with the particles of norovirus. The interaction starts with the outer negatively charged P-domains, then S covers the hydrophobic domains, which leads to dissociation of the capsid and thus to the destruction of viral particles. RNA of norovirus in the absence of the receptor protein is not capable to infect more than that, it also breaks down and inactivates components of the disinfectant. Furthermore, the authors investigated the spectrum of the dominant circulating strains of microorganisms in a medical hospital. For the rotation of disinfectants in hospitals associated with medical care for the prevention of infections the polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride has been used. In a multidisciplinary hospital the above-mentioned disinfectant was applied, and positive results were obtained, testifying to the effectiveness of the disinfectant of polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and alkyldimethylbenzylammonium chloride.*

Key words**:** *infections associated with health care, polyhexamethyleneguanidine hydrochloride, alkyldimethylbenzylammonium chloride, transmission electron microscopy, polymerase chain reaction in real time, membrane filtration, virucidal activity.*

Контактный телефон: +7-921-915-16-41; E-mail: vladmal_spb@list.ru

УДК 615.244:616.36–001–092.9

Р.Э. Джафарова, М.Б. Зульфугарова, Г.Ч. Джавадова

Исследование действия экстрактов цветков, листьев и плодов бузины черной на функциональное состояние печени на фоне экспериментальной модели токсического гепатита

Азербайджанский медицинский университет, Баку

Резюме. *Широкая распространенность и рост числа больных, страдающих заболеваниями гепатобилиарной системы, отсутствие высокоэффективных лекарственных препаратов специфического действия, наличие у синтетических препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний, ряда серьезных побочных эффектов как аллергической, так и неаллергической природы, некоторые из которых кумулируются при долгосрочном применении, создает необходимость разработки новых препаратов с мультикомпонентным действием, влияющих на многие звенья патологической цепочки и отвечающих требованиям современной медицины. Препаратами выбора являются растительные средства. Одним из перспективных видов для исследования в данном аспекте является бузина черная, а именно ее экстракты. Определялись маркеры повреждения печени, такие как аланиламинотрансфера, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, и интенсивность оксидативного стресса с определением продуктов перекисного окисления липидов, таких как диеновые коньюганты и малоновый диальдегид, а также один из показателей состояния антиоксидантной системы – активность каталазы.*

Модель токсического гепатита создавали подкожным введением 30 белым беспородным крысам четыреххлористого углерода. На фоне развившегося гепатита животные получали экстракты цветков, листьев и плодов бузины черной. Выявлено, что экстракты цветков и плодов бузины черной снижают выраженность оксидативного стресса, улучшают функциональное состояние печени. Наилучший эффект отмечен при использовании экстракта цветков. Улучшение функционального состояния печени напрямую коррелирует с выраженностью оксидативного стресса.

Ключевые слова: *гепатобиллиарная система, гепатит, экстракт, бузина черная, аланиламинотрансфера, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин, оксидативный стресс.*

Введение. В настоящее время болезни органов пищеварения в Азербайджане, как и во всем мире, занимают одно из ведущих мест по распространенности среди основных классов болезней сразу после болезней органов дыхания и системы кровообращения. В современном мире частое применение лекарственных средств различных групп (антибиотики, цитостатики и др.), в большинстве случаев оказывающих гепатотоксический эффект, и ухудшение окружающей среды являются дополнительными факторами, провоцирующими развитие болезней гепатобиллиарной системы, что обусловлено особенностями кровоснабжения печени и метаболизмом препаратов [7]. В частности, доказано, что антибиотики тетрациклинового ряда оказывают прямое повреждающее действие на печень и вызывают синдром холестаза [6, 8, 9]. Общеизвестно, что гиперхолестеринемия с дислипидемией как основные факторы атерогенеза [2, 12, 14] патогенетически связаны с функциональным состоянием гепатобилиарной системы, когда застой желчи, компонентом которой является синтезируемый печенью холестерин, неизбежно создает условия для гиперхолестеринемии. Нарушение желчеоттока, нередко приводящее к инфицированию и воспалению в желчевыводящих путях и желчном пузыре, как правило, сопровождается выраженной аллергизацией организма с развитием аутоиммунных процессов, что в совокупности повышает риск развития атеросклеротического процесса и способствует его прогрессированию. Значительную роль в этих процессах уделяют оксидативному стрессу [4]. Этот взгляд на патогенетические взаимосвязи заболеваний в полиморбидных комплексах современного больного мотивирует соответствующие подходы к профилактике и лечению множественной внутренней патологии, ассоциированной с метаболическими нарушениями и системным атеросклерозом. Таким образом, очевидно, что гепатобилиарная система должна стать важнейшей мишенью в программе лечебно-профилактических мероприятий, направленных на комплексную коррекцию организма полиморбидного больного [3].

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод, что ввиду сложности механизма развития дислипидемии, связанной с патологией гепатоби-

лиарной системы патогенетически обоснованного метода лечения его на сегодняшний день нет. Применяется сложная комбинация различных препаратов, что создает неудобства для больных и приводит к несоблюдению врачебных предписаний. К тому же эти препараты, не охватывают все звенья патологического процесса, не восстанавливают метаболические нарушения и обладают рядом серьезных побочных эффектов. В связи с этим поиск новых лекарственных препаратов с гепатопротекторным действием, в том числе фитопрепаратов, которые в отличие от синтетических средств оказывают комплексное действие на многие звенья патогенетический цепи и при этом обладают низкой токсичностью, позволяющей длительно применять их без побочных эффектов как аллергической, так и неаллергической природы, остается актуальной проблемой медицинской и фармацевтической науки. Эффективность фитопрепаратов обеспечивает целый комплекс биологически активных веществ, которые благодаря оптимальному сочетанию благотворно влияют на функциональное состояние всего организма в целом, корригируя при этом соответствующие функциональные системы, и повышают адаптогенные свойства организма [11].

Одним из перспективных видов, требующих всестороннего исследования, являются широко распространенные в Азербайджане растения рода бузина (Sambucus) семейства Адоксовые (Adoxaceae) [11]. Наиболее изученным видом этого рода является бузина черная. В качестве сырья используются цветки и плоды бузины, реже – кора, молодые ветви и листья, которые также входят в состав многих сборов для лечения патологий гепатобилиарной системы.

Цель исследования. Выявить эффективность экстрактов, полученных из цветков, листьев и плодов бузины черной, при гепатитах токсического происхождения.

Материалы и методы. В эксперименте были задействованы 30 белых беспородных крыс-самцов (25 крыс с экспериментальным токсическим гепатитом, созданным подкожным введением 1 мл/100 г 4% масляного раствора четыреххлористого углерода (CCl_4) в течение 3 дней, и 5 интактных крыс). Животные были разделены на 6 групп по 5 крыс в каждой: 1-я группа – интактная, 2-я группа – моделируемый токсический гепатит, 3-я группа – контрольная, 4–6 группы – основные. Животные основных групп 3 раза в день в течение 5 дней получали исследуемые экстракты, контрольные животные получали плацебо в виде изотонического 0,9% раствора хлорида натрия. На 5-е сутки животные декапитировались, кровь забиралась для лабораторных исследований для определения в ней маркеров повреждения печени (аланиламинотрансферазы – АЛТ, аспартатаминотрансферазы – АСТ, общего билирубина) и состояния оксидативного стресса (диенового коньюганта – ДК, малонового диальдегида – МДА, каталазы). Об изменении интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по изменению уровня продуктов ПОЛ – ДК и МДА, которые определяли по окрашенным продуктам, полученным в результате реакций с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [1]. Активность каталазы (АК) определяли добавлением к 2 мл 0,03% раствора перекиси водорода (H_2O_2) 0,1 мл (10 мкл) сыворотки крови [5].

Определение общего билирубина (ОБ) проводили фотометрически тест-методом при помощи 2,4-дихлоранилина (ДХА) на анализаторе «ФП-9019» (Финляндия) с использованием набора химических реактивов фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH».

Концентрацию в крови АЛТ и АСТ определяли при помощи набора химических реактивов фирмы «DiaSys Diagnostic Systems GmbH» по методике оптимизированной УФ-пробы в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической химии и лабораторной медицины [13]. Определение проводили на анализаторе «ФП-9019» (Финляндия).

Статистический анализ полученных данных проводили параметрическим методом по коэффициенту t Фишера – Стьюдента и непараметрическим методом по критерию U (Вилкоксона – Манна – Уитни) [10].

Результаты и их обсуждение. Установлено, что в крови животных 2-й группы наблюдается резкое повышение маркеров, характеризующих повреждение печени с развитием гепатита. Так, содержание АЛТ повысилось на 898,5% ($p<0,001$), АСТ – на 399,7% ($p<0,001$), ОБ – на 1659,4% ($p<0,001$), таблица 1. В дальнейшем показатели 2-й группы будут оцениваться как исходные.

В 3-й группе по сравнению с исходными значениями содержание АЛТ в крови животных снизилось на 59,1% ($p<0,001$), АСТ – на 47,9% ($p<0,001$), ОБ – на 63,1% ($p<0,001$). Таким образом, в контрольной группе происходит статистически достоверное улучшение состояния. Однако при визуальном осмотре у всех животных проявляются признаки подавленного состояния: животные малоподвижны, плохо едят, сильно похудели. А исследуемые биохимические показатели превосходят интактные значения: АЛТ – на 308,1%,

Таблица 1

Содержание АЛТ, АСТ, ОБ в крови экспериментальных крыс, M±m

Группа	АЛТ, u/l	АСТ, u/l	ОБ, мг/дл
1-я	37,7±3,1	205,4±7,2	0,552±0,023
2-я	735,5±19,1*	1026,4±28,6*	9,712±0,391*
3-я	300,6±5,9**	534,5±16,7**	3,584±0,176**
4-я	129,2±12,4**	316,4±13,2**	2,208±0,260**
5-я	298,7±8,3**	419±7,6**	2,538±0,093**
6-я	243,4±11,3**	393,6±9,8**	2,66±0,252**

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой; ** – со 2-й группой, $p<0,001$.

АСТ – на 160,2%, ОБ – на 549,3%, что подтверждает наличие острого гепатита.

В 4-й группе по сравнению с исходными значениями содержание АЛТ снизилось на 82,4% (p<0,001), АСТ – на 69,2% (p<0,001), ОБ – на 77,3% (p<0,001). По сравнению с контрольной группой содержание АЛТ снизилось на 57% (p<0,001), АСТ – на 40,8% (p<0,001), ОБ – на 38,4% (p<0,01).

В 5-й группе после введения животным экстракта листьев бузины черной по сравнению с исходными значениями содержание АЛТ снизилось на 59,4% (p<0,001), АСТ – на 59,1% (p<0,001), ОБ – на 73,9% (p<0,001). По сравнению с контрольной группой содержание АЛТ снизилось на 0,6% (p<0,05), АСТ – на 21,5% (p<0,001) и ОБ – на 29,2% (p<0,001).

В 6-й группе по сравнению с исходными значениями содержание АЛТ снизилось на 66,9% (p<0,001), АСТ – на 61,7% (p<0,001), ОБ – на 72,6% (p<0,001). По сравнению с контрольной группой содержание АЛТ снизилось на 19% (p<0,01), АСТ – на 26,4% (p<0,001), ОБ – на 25,8% (p<0,05).

В 4-й, 5-й и 6-й группах содержание АЛТ в крови наиболее эффективно снижает экстракт цветков бузины черной (82,%), далее экстракт плодов (66,9%), наименее эффективным оказался экстракт листьев (59,4%). АСТ наиболее активно снижает также экстракт цветков бузины черной (69,2%), далее экстракт плодов (61,7%) и затем – экстракт листьев (59,1%). ОБ на фоне применения экстракта цветков снижается на 77,3%, экстракта листьев – на 73,9%, экстракта плодов – на 19,3%, рисунок 1.

Таким образом, все экстракты бузины черной улучшают функциональное состояние печени на фоне экспериментального токсического гепатита. Благоприятное действие связано с улучшением состояния ферментативной системы, что подтверждается достоверным снижением в крови животных АЛТ и АСТ, при этом повышается детоксикационная функция печени, о чем свидетельствует снижение содержания в крови ОБ. Наиболее значимые улучшения в состоянии печени были отмечены на фоне применения экстракта цветков бузины черной.

При моделировании токсического гепатита подкожным введением четыреххлористого углерода во 2-й группе достоверно повысились маркеры ПОЛ и АК. Так, ДК повысилось на 190,5% (p<0,001), МДА – на 191,2% (p<0,001), АК – на 35,9% (p<0,001), таблица 2. Далее показатели 2-й группы будут обозначаться как «исходное значение».

В 3-й группе по сравнению с исходными значениями содержание ДК в крови животных снизилось на 37% (p<0,001), МДА – на 22%, АК – на 11,6% (p<0,01). Следовательно, в 3-й группе происходит статистически достоверное улучшение состояния животных, однако эти показатели значительно превосходят значения животных 1-й группы: ДК – на 83,1% (p<0,001), МДА – на 127,1 % (p<0,001), АК – на 20,1% (p<0,001).

Таблица 2

Содержание ДК, МДА и АК в крови экспериментальных крыс, M±m

Группа	ДК, нмоль/мл	МДА, нмоль/мл	АК, мккат/л
1-я	5,04±0,07	3,04±0,09	12,77±0,17
2-я	14,65±0,35*	8,85±0,30*	17,36±0,44*
3-я	9,23±0,29**	6,90±0,24**	15,34±0,34^
4-я	7,08±0,35**	4,13±0,21**	13,57±0,25**
5-я	8,78±0,29**	6,48±0,17**	15,09±0,36^
6-я	8,33±0,18**	5,86±0,16**	15,27±0,23^

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой; ** – со 2-й группой, p<0,001; ^ – со 2-й группой, p<0,01.

В 4-й группе по сравнению с исходными значениями содержание ДК в крови животных снизилось на 51,7% (p<0,001), МДА – на 53,4% (p<0,001), АК – на 21,8% (p<0,001). По сравнению с 3-й (контрольной) группой в 4-й группе содержание в крови ДК снизилось на 23,3% (p<0,01), МДА – на 40,2% (p<0,001), АК – на 11,5 % (p<0,01). Таким образом, у животных ,получавших экстракт цветков, происходят достоверные положительные изменения.

В 5-й группе по сравнению с исходными значениями содержание ДК в крови животных снизилось на 40,1% (p<0,001), МДА – на 26,8% (p<0,001), АК – на 13,0% (p<0,01). По сравнению с 3-й группой в 5-й группе содержание в крови ДК снизилось на 5% (p<0,05), МДА – на 6,1% (p<0,05), АК – на 1,6% (p<0,05). Следовательно, у животных, получавших экстракт листьев, снижение показателей ПОЛ и активности каталазы недостоверно.

В 6-й группе по сравнению с исходными значениями содержание ДК в крови животных снизилось на 43,1% (p<0,001), МДА – на 33,8%, АК – на 12% (p<0,01). По сравнению с 3-й группой в 6-й группе содержание в крови ДК снизилось на 9,8% (p<0,05), МДА – на 15,1% (p<0,01), АК – на 0,4 % (p<0,05). Видно, что в 6-й группе, получавшей экстракт плодов, по сравнению с 3-й группой происходит статистически достоверное снижение содержания в крови ДК и МДА, а снижение АК недостоверно.

Таким образом, содержание ДК, МДА и АК в крови в 4-й, 5-й и 6-й группах наиболее эффективно снижает экстракт цветков бузины черной (ДК –51,7%, МДА – 53,4%, АК – 21,8%), далее экстракт плодов (ДК – 43,1%, МДА – 33,8%, АК – 13%) и экстракт листьев (ДК – 40,1%, МДА – 33,8%, АК – 12%), рисунок 2.

В целом, экстракты цветков и плодов бузины черной оказывают значительное влияние на выраженность оксидативного стресса, снижая содержание в крови первичных и вторичных продуктов, а также понижая активность каталазы. Снижение активности каталазы, по-видимому, связано со снижением выраженности ПОЛ. Известно, что повышенное содержание свободных радикалов приводит к активации САЗ организма, одним из звеньев которой является каталаза. Непосредственно на каталазу данные

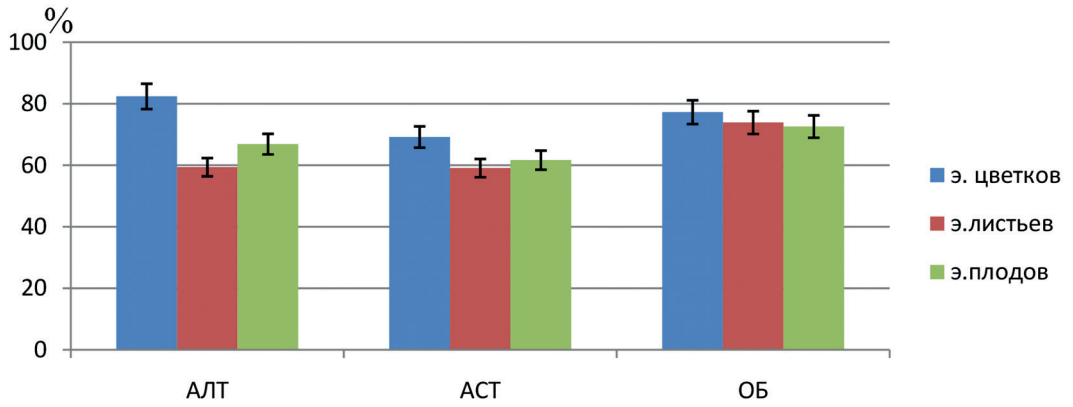


Рис. 1. Изменение содержания АЛТ, АСТ и ОБ в крови животных с моделированным токсическим гепатитом на фоне введения экстрактов бузины черной

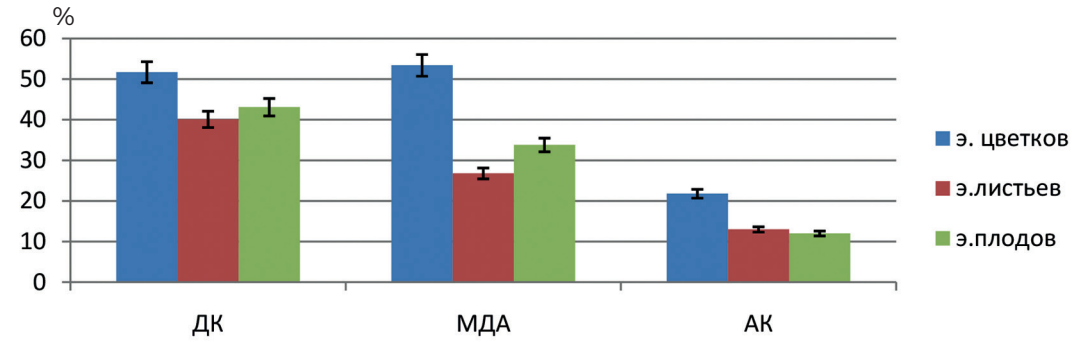


Рис. 2. Изменение содержания ДК, МДА и АК в крови животных с моделированным токсическим гепатитом на фоне введения различных экстрактов бузины черной

экстракты,по всей вероятности, никакого действия не оказывают.

Заключение. Установлено, что на фоне экспериментального токсического гепатита экстракт цветков бузины черной достоверно улучшает функциональное состояние печени, оказывая положительное действие как на ферментативную систему печени (снижение содержания в крови АЛТ и АСТ), так и на детоксикационную функцию печени (снижение в крови содержания ОБ). Наряду с этим экстракт цветков обладает также выраженным антиоксидантным действием, что подтверждается снижением выраженности ПОЛ. Экстракт плодов оказывает однонаправленное с экстрактом цветков действие, однако оно менее эффективное. Действие экстракта листьев на функциональное состояние печени и выраженность оксидативного стресса незначительно и статистически недостоверно.

Литература

1. Гаврилов, В.Б. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой / В.Б. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопр. мед. химии. – 1987. – № 1. – С. 118–122.
2. Голубева, О.А. Коррекция показателей липидного обмена и маркеров вос паления с помощью диеты и ингибитора ГМГ КоА_редуктазы у пациентов с разными наследственными формами гиперлипидемии / О.А. Голубева [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2012. – № 1 (6). – С. 16–22.
3. Горбачева, И.А. Роль коррекции функционального состояния системы желчеоттока в патогенетическом лечении полиморбидных больных с атеросклерозом / И.А. Горбачева [и др.] // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 20 (4). – С. 19–23.
4. Григорьева, Н.Ю. Роль окислительного стресса в прогрессировании атеросклероза у больных ишемической болезнью / Н.Ю. Григорьева [и др.] // Клин. мед. – 2011. – № 2. – С. – 69–72.
5. Королюк, М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк [и др.] // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
6. Маев, И.В. Лекарства и печень / И.В. Маев, Т.Е. Полунина // Фарматека. – 2013. – № 2. – С. 80–88.
7. Онучина, Е.В. Лекарственные поражения печени / Е.В. Онучина [и др.] // Сиб. мед. журн. – 2007. – № 3. – С. 88–90.
8. Полунина, Т.Е. Диагностика и лечение желчнокаменной болезни / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 8. – С. 32–35.
9. Полунина, Т.Е. Ятрогенные поражения печени в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Мед. совет. – 2009. – № 3. – С. 65–70.
10. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении / под ред. Л.Е. Полякова. – Л.: Медицина, 1971. – 199 с.

11. Yesilada E., G rb z ., Toker G. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from Sambucus ebulus L. leaves / E. Yesilada, . G rb z, G. Toker // Journal of Ethnopharmacology. – 2014. – Vol. 153, № 2. – P. 478–483.
12. Sadeghi, M.M. Imaging atherosclerosis and vulnerable plaque / M.M. Sadeghi [et al.] // J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 51 (1). – P. 51–65.
13. Thomas, L. Alanine aminotransferase (ALT). Aspartate aminotransferase (AST) / L. Thomas // Clinical Laboratory Diagnostics. – 1998. – P. 55–65.
14. Wang, X. Biomarkers of vulnerable atheromatous plaques: translational medicine perspectives / X. Wang, T.M. Connolly // Adv. Clin. Chem. – 2010. – № 50. – P. 1–22.

R.E. Jafarova, M.B. Zulfugarova, G.Ch. Javadova

A study of the effects of Elderberry (Sambucus nigra) flower, leaf and fruit extracts on the functional status of the liver with underlying experimental model of toxic hepatitis

Abstract. *The high prevalence of the hepatobiliary system diseases and the growing number of the patients with hepatobiliary malignancies, absence of highly effective medications of disease-specific action as well as certain allergic and non-allergic side-effects of synthetic medications used to treat these diseases (where the long-term administration of a number of such substances cumulate in side effects) creates the need for development of new medications of multi-component action that affect many stages of the pathological sequence and meet the requirements of modern medicine. In such circumstances, botanical medicines may be considered as the agents of choice. One of the most perspective species for study in this aspect is the Sambucus nigra, specifically its extracts. We determined the markers of liver damage, such as alanilaminotransfera, aspartate aminotransferase, total bilirubin, and the intensity of oxidative stress, with determination of lipid peroxidation products, such as diene conjugates and malondialdehyde, as well as one of the antioxidative system's status indicators – the activity of catalase.*

The model of toxic hepatitis have created via subcutaneous injection of carbon tetrachloride of 30 white outbred rats. The rats with fully developed hepatitis received Elderberry (Sambucus nigra) flower, leaf and fruit extracts. The findings of the study show that the extracts of Elderberry flowers and leaves improve functional status of the liver. Elderberry flowers extract exhibited best effect in this regard. Improvement of the liver's functional status achieved by Elderberry extracts was directly correlated with the severity of the oxidative stress.

Key words: *hepatobiliary system, hepatitis, extract, black elderberry, alanine transaminase, aspartate transaminase, total bilirubin, oxidative stress.*

Контактный телефон: +994-505-516-832; e-mail: rjafarova@bk.ru

УДК 616.8–085.2/3

А.О. Руденко[1], Т.Э. Елтышева[1], М.М. Дьяконов[2]

Влияние аминокислотного спектра пептидных органопрепаратов на эффективность фармакотерапии

[1]Закрытое акционерное общество «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург
[2]Группа компаний «ГЕРОФАРМ», Санкт-Петербург

Резюме. *С использованием современной аналитической аппаратуры, обоснованных и разработанных методических подходов и расчётов изучен аминокислотный состав отечественных пептидных препаратов кортексина, ретиналамина, пинеамина. В указанных препаратах впервые установлены точные величины каждой из 17 аминокислот, а также тот факт, что в кортексине имеется дополнительная непротеиногенная аминокислота орнитин, в ретиналамине – таурин, в пинеамине – орнитин и таурин, а в церебролизине отсутствует свободная аминокислота цистин. Определено, что 65% аминокислот кортексина составляют L-глутаминовая и L-аспарагиновая кислоты, которые вместе с орнитином определяют биоэнергетическую направленность препарата. В кортексине по сравнению с церебролизином в расчёте на 1 мг органопрепарата абсолютное количество каждой аминокислоты достоверно больше, в частности аспарагиновой, глутаминовой кислот и тирозина в 6,5–7 раз, серина – в 9 раз, аргинина – в 12 раз. Установлена стабильность спектра аминокислот каждого отечественного пептидного препарата, не изменяющаяся от серии и сроков изготовления. Для адекватной трактовки результатов и оценки фармакокинетики кортексина в качестве препарата сравнения выбран церебролизин. Выбор церебролизина в качестве препарата сравнения с кортексином объясняется тем, что другого близкого по показаниям и структуре препарата просто нет, хотя по степени готовности церебролизин – это гидролизат, то есть конечный продукт технологического процесса, являющегося важным этапом его изготовления. В то же время пептидные препараты отечественного производства – кортексин, ретиналамин и пинеамин, имеющие двухкомпонентный состав – оригинальную пептидную субстанцию и стабилизатор (аминокислота глицин), реально переносят процесс гидролиза на метаболизм пациента. Многолетний опыт применения кортексина не выявил изменения обмена веществ при его внутримышечном введении, что объясняется минимальным количеством препарата (10 мг), постоянным наличием и доступностью аминопептидаз, кратковременностью действия препарата.*

Ключевые слова*: пептидные препараты, аминокислотный спектр, кортексин, ретиналамин, пинеамин, церебролизин, фармакокинетика, нейропротекция, ультраэффективная жидкостная хроматография.*

Введение. В клинической практике специалистов отечественного здравоохранения и Содружества Независимых Государств в последние 20 лет при терапии актуальной неврологической, офтальмологической, педиатрической, нейрохирургической и других видов патологии стали активно применяться отечественные лекарственные препараты пептидной структуры – кортексин, ретиналамин и пинеамин (последние 2 года). Эти препараты в конце прошлого столетия были разработаны специалистами Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, а внедрены в практику здравоохранения исследователями и сотрудниками группы компаний «ГЕРОФАРМ» (Санкт-Петербург).

Большой положительный опыт применения пептидных препаратов [8, 12] подтвердил свойства, характерные для этой группы лекарств:

– адресность и органотропность;

– высокая эффективность при минимальных дозировках и курсах;

– совместимость со всеми видами препаратов и терапии;

– оптимальная фармакокинетика;

– отсутствие побочных эффектов в процессе лечения.

Создатели пептидных препаратов установили и другие характеристики. Так, на примере кортексина было найдено, что его пептиды состоят из 15 и более L-аминокислот, имеют более 15 различных микро- и макроэлементов, витаминную группу (тиамин, рибофлавин, ниацин, α-токоферол и ретинил) [14].

Понятно, что состав лекарственного препарата определяет его фармакокинетику и терапевтический эффект. Этот постулат подтверждается и «Инструкцией по применению...», где, например, сказано «Сложный состав церебролизина, активные фракции которого состоят из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных олигопептидов, обладающих суммарным полифункциональным действием, не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов» [9].

С учётом вышеизложенного и того факта, что аминокислоты определяют большинство терапевтических характеристик пептидных препаратов, возникла необходимость точного, адресного изучения аминокислотного состава кортексина, ретиналамина и пинеамина. Были взяты несколько серий препаратов, выпущенных в период 2012–2014 гг. При этом для более адекватной оценки результатов исследования

кортексина препаратом сравнения выбран известный многие десятилетия препарат пептидной структуры церебролизин фирмы «ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ» (Австрия).

Цель исследования. Разработать методику анализа свободных и связанных аминокислот в белках и пептидах, определить их качественный и количественный состав в современных известных органопрепаратах, используемых в лечении пациентов.

Материалы и методы. Первым этапом работы явилась необходимость разработки отдельных методик анализа для определения свободных и связанных аминокислот в форме белков и пептидов. «Связанные аминокислоты» – это общее количество свободных аминокислот и аминокислот, определяемых после гидролиза пептидных связей в белках и пептидах.

Методика исследования состояла из двух этапов: оптимизация условий подготовки проб к анализу и поиск условий хроматографического разделения, что требовало максимальной унификации разрабатываемых методик с целью упрощения проведения анализа. Максимальной унификации удалось достичь в сфере хроматографического разделения. Так, в случае определения свободных и связанных аминокислот условия хроматографического анализа были абсолютно идентичны и предполагали разделение в режиме обращенно-фазовой ультраэффективной жидкостной хроматографии (ОФ УЭЖХ) как одного из самых современных вариантов хроматографического процесса.

Особенности методики определения свободных и связанных аминокислот отличались лишь условиями подготовки проб. Для свободных аминокислот подготовка проб заключалась в приготовлении раствора органопрепарата в 0,1 М соляной кислоте с концентрацией около 4 мг/мл и в последующем проведении предколоночной дериватизации аминокислот. В случае определения связанных аминокислот пробоподготовка включала в себя стадию кислотного гидролиза белков и пептидов, входящих в состав органопрепарата. После гидролиза пробы нейтрализовывали и осуществляли предколоночную дериватизацию.

Исключение составляли анализы (пробы) связанного триптофана, так как при кислотном гидролизе происходит почти полное разрушение триптофана, поэтому для его определения проводится щелочной гидролиз насыщенным раствором гидроксида бария [13]. Определяя триптофан, не требуется проводить предколоночной дериватизации, поскольку в состав молекулы входит хромофорная ароматическая функциональная группа. Количественный анализ триптофана проводился по оригинальной разработанной методике.

Хроматографическая часть методик анализа и условия предколоночной дериватизации разработаны и проведены на основании материалов приложения «UPLC Amino Acid Analysis Solution (System Guide – 71500129702/Revision B, Waters)». Все анализы выполнены с использованием жидкостного хроматографа «Waters Acquity UPLC», оборудованного спектрофотометрическим диодно-матричным детектором (свидетельство о проверке № 242/4441-2015 от 01.07.2015 г.), и хроматографической колонки AccQ•Tag Ultra Colum, 2,1×100 мм, диаметр сорбента 1,7 мкм фирмы «Waters» (Соединенные Штаты Америки).

Применялись все известные материалы и реактивы, а для сравнения – стандартный образец: раствор стандартного образца аминокислот фирмы «Waters» (part # WAT088122) и триптофана (Sigma-Aldrich, кат. №. T0254).

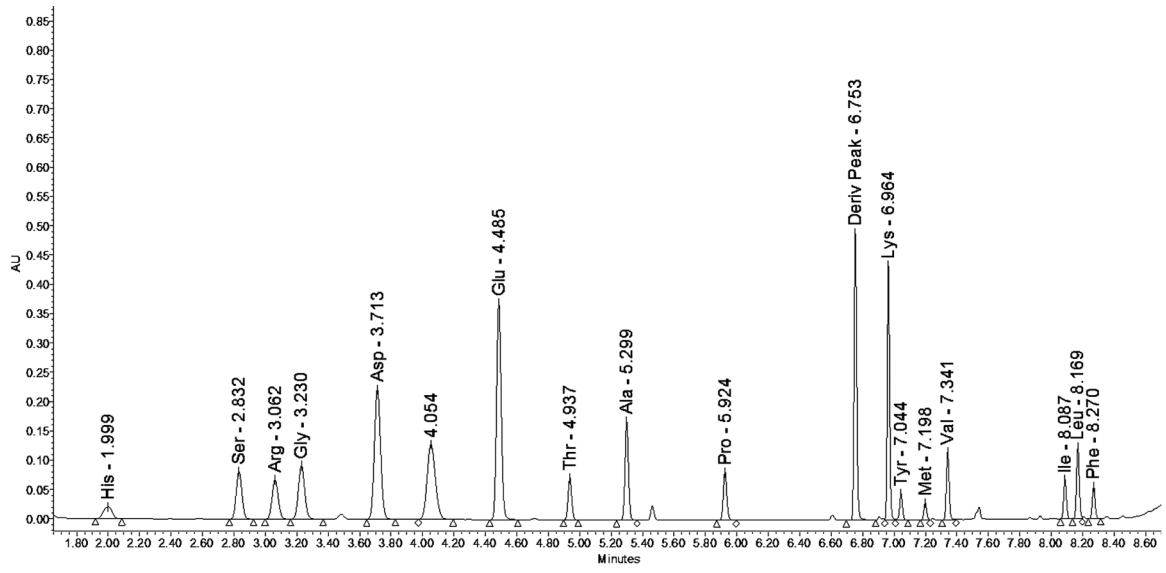
Исследование предусматривало приготовление подвижных фаз и растворов, подготовку проб и градуировочных растворов для анализа. Приготовленные испытуемые растворы конкретных органопрепаратов и градуировочные растворы подвергались хроматографическому анализу в специальных оптимизированных условиях.

Внутрилабораторную валидацию методов определения содержания свободных и связанных аминокислот в органопрепаратах проводили согласно рекомендациям ICH Validation Of Analytical Procedures: Text And Methodology Q2 (R1) (Complementary Guideline on Methodology dated 6 November 1996, incorporated in November 2005) по наиболее критическим с точки зрения аналитического контроля показателям «Специфичность», «Линейность» и «Правильность». В качестве модельной системы, с использованием которой выполнена валидация, выбран образец кортексина, лиофилизат (серия 11112).

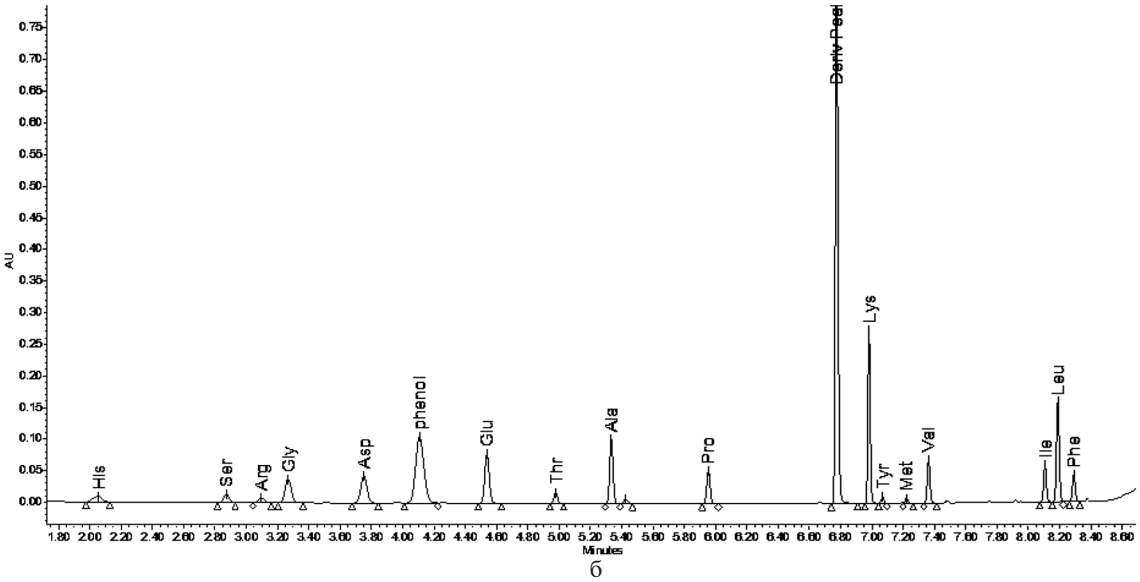
Для доказательства специфичности методик количественного определения свободных и связанных (кроме триптофана) аминокислот необходимо было,чтобы на хроматограммах бланк-раствора отсутствовали хроматогафические пики в области выхода пиков дериватов аминокислот, на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживались пики, соответствующие по времени удерживания пикам соответствующих дериватов аминокислот на хроматограмме стандартного раствора, а также требование, чтобы относительное стандартное отклонение (RSD, %), рассчитанное по времени удерживания пиков дериватов аминокислот, для всех измерений не превышало 2% (рисунок).

Обязательным шагом являлась оценка показателя линейности методики количественного определения свободных и связанных аминокислот, что доказывает наличие линейной зависимости площадей хроматографических пиков дериватов аминокислот от их концентрации в градуировочных растворах. С учетом уравнения линейной регрессии для каждой аминокислоты и коэффициента корреляции от 0,99953 до 0,99990 диапазон линейности для каждой аминокислоты не превышал в среднем 0,05 мкг/мл.

При оценке правильности методик определения аминокислот была подтверждена близость (сходимость) получаемых результатов определения концентрации аминокислот к истинному значению. Для этого



а



б

Рис. Хроматограммы исследованного раствора кортексина лиофилизата, серия 11112 (а) при определении связанных аминокислот и раствора церебролизина для инъекций, серия РВ4468 (б)

хроматографическому анализу подвергали образец кортексина, лиофилизат (серия 11112) с известной добавкой аминокислоты глицин и тот же самый образец, но уже без добавки глицина. Такой же подход использован в исследовании при анализе и других пептидных препаратов, выпускаемых ГК «ГЕРОФАРМ».

Правильность (R, %) рассчитывали по формуле:

$$R = \frac{X_{\text{найдено}}}{\mu_{\text{введено}}} \times 100\ \%,$$

где $X_{\text{найдено}}$ – концентрация добавки стандартного раствора аминокислот, полученная в процессе анализа, мкг/мл; $\mu_{\text{введено}}$ – теоретическое значение концентрации добавки стандартного раствора аминокислот, мкг/мл.

В результате расчётов установлено, что правильность полученных результатов находится в пределах от 89 до 107,8%.

Качественный анализ аминокислотного состава, то есть идентификация аминокислот в органопрепаратах, проводился путем сопоставления времени удерживания хроматографических пиков аминокислот в испытуемых и стандартных образцах. Получен список идентифицированных аминокислот с указанием их времени удерживания, также выявлено, что в линейке исследуемых органопрепаратов содержатся непротеиногенные, заменимые L-аминокислоты – орнитин (в кортексине и пинеамине) и таурин (в пинеамине и ретиналамине).

Количественный анализ исследованных протеиногенных L-аминокислот проведен способом абсолют-

ной градуировки с использованием индивидуальных для каждой аминокислоты градуировочных зависимостей. Результат количественного определения представлен в виде содержания аминокислоты (мкг) в 1 мг органопрепарата.

Концентрацию аминокислот определяли по формуле:

$$C = \frac{C_{\text{град}} \times V_{\text{обр}} \times F}{a_{\text{обр}}},$$

где С – концентрация аминокислот, мкг/мл; $a_{обр}$ – навеска органопрепарата, мг; $C_{град}$ – концентрация аминокислоты, полученная по градуировочной зависимости, мкг/мл; $V_{обр}$ – объем раствора образца органопрепарата, мл; F – коэффициент разбавления образца (в случае определения свободных аминокислот F=1).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена согласно требованиям Государственной фармакопии Российской Федерации [2]. Полученные результаты изучения аминокислотного спектра пептидных препаратов являются пилотными и пионерскими.

Результаты и их обсуждение. Установлены следующие неизвестные факты:

1. В пределах одного конкретного пептидного препарата спектр аминокислот остаётся стабилен и не изменяется от серии к серии и сроков хранения.

2. Кортексин, ретиналамин, пинеамин и церебролизин имеют по 17 протеиногенных аминокислот. В пинеамине обнаружены две непротеиногенные заменимые аминокислоты – таурин и орнитин, в ретиналамине – также таурин, в кортексине – орнитин, в церебролизине отсутствует свободная аминокислота цистин (табл. 1–3).

3. В кортексине по сравнению с церебролизином (в расчёте на 1 мг органопрепарата), при одинаковых величинах триптофана абсолютное количество каждой из остальных 16 аминокислот достоверно большее, в частности аспарагиновой, глутаминовой кислот и тирозина – в 6,5 – 7 раз, серина – в 9 раз, аргинина – в 12 раз.

Таблица 1

Общее количество связанных и свободных аминокислот в кортексине и церебролизине, мкг/мг

Аминокислота	Кортексин, лиофилизат					Церебролизин, раствор для инъекций			
	11112*	10110	230216	250216	Среднее значение	РВ4464	РВ4468	РВ7520	Среднее значение
His	19,7	21,8	19,2	20,8	20,38	6,88	7,24	8,26	7,46
Ser	33,2	39,7	33,6	35,3	35,45	3,51	3,64	4,23	3,79
Arg	53,6	61,7	52,5	54,7	55,63	4,31	4,58	5,13	4,67
Gly	32,4	42,9	33,3	33,7	35,58	9,27	9,89	11,34	10,17
Asp	131,6	131,4	120,2	127,5	127,68	17,3	18,8	22,6	19,57
Glu	187,4	199,2	195	197,6	194,8	26,7	28,9	34,5	30,03
Thr	21,8	27,5	22,8	23,9	24	3,75	4,01	4,67	4,14
Ala	35,3	43	36,8	37,3	38,1	15,1	16	19	16,7
Pro	25,9	35,8	27,1	28,5	29,33	11,7	12,2	14,2	12,7
Lys	62,9	77,9	61,2	65,1	66,78	28,4	29,2	35,5	31,03
Tyr	15,9	19,8	16,6	16,8	17,28	2,4	2,61	2,97	2,66
Met	8,19	9,61	8,35	5,1	7,81	1,61	1,78	2,15	1,85
Val	27,4	32,6	29,5	29,1	29,65	11,8	11,8	14,6	12,73
Ile	16,8	21,3	17,5	18,1	18,43	10,4	10,4	12,8	11,2
Leu	31,7	40,2	34	33,5	34,85	29,1	29,1	35,8	31,33
Phe	18	21,7	19,1	19,1	19,48	9,94	10,55	12,17	10,89
Trp	1,87	2,55	2,3	2,05	2,19	2,05	2,17	2,4	2,21
Taurin	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Ornitin	1,77	3,22	1,24	1,52	1,51	–	–	–	–
Сумма	725,3	831,7	730,3	749,5	759,2	194,1	203	242,3	213,13

Примечание: * – здесь и в табл. 2 цифры серий исследованных препаратов.

Таблица 2

Общее количество связанных и свободных аминокислот в пинеамине и ретиналамине, мкг/мг

Аминокислота	Пинеамин, лиофилизат				Ретиналамин, лиофилизат
	10314*	20514	30514	Среднее значение	10513
His	16,9	16,2	16,4	16,5	14,1
Ser	33,1	33,6	35,4	34,03	28,8
Arg	53,6	51	53	52,53	35,7
Gly	38,1	37,7	38,8	38,20	27,5
Asp	86	78,3	83,8	82,7	69,2
Glu	171,1	161,6	172	168,23	112,6
Thr	28,2	28,2	30	28,8	24,3
Ala	39,7	38,7	41,5	39,97	33,6
Pro	31,8	32,5	33,5	32,6	31,3
Lys	67,5	65,8	70,1	67,8	51,7
Tyr	18,1	17,5	18,1	17,9	17,1
Met	8,29	8,81	5,41	8,55	3,1
Val	36	35,4	37,5	36,3	31,1
Ile	21,9	38,5	22,8	22,35	18,1
Leu	38,6	21,6	40,4	39,5	40,8
Phe	18	18,4	19	18,47	19,5
Trp	1,69	2,13	2,42	2,08	1,11
Taurin	9,15	7,27	7,37	7,93	4,1
Ornitin	18,7	20,6	16,1	18,47	–
Сумма	736,5	713,7	743,5	731,23	563,7

4. Выявлены различия в аминокислотной структуре препаратов: в кортексине основная доля свободных и связанных аминокислот приходится на глутаминовую (45%) и аспарагиновую (20%) кислоты, а в церебролизине из свободных аминокислот лейцин занимает 17%, лизин – 16%, глутаминовая кислота – 11%, а среди связанных аминокислот аспарагиновая кислота определяется в 3%, глутаминовая кислота – в 1,6%, и полностью отсутствует цистин. Наличие в кортексине непротеиногенной аминокислоты орнитина (табл. 3), являющейся в метаболизме предшественником глютаминовой кислоты, нужно рассматривать как фактор, дополнительно увеличивающий энергетическую составляющую препарата.

5. Основной свободной аминокислотой пинеамина является глутаминовая кислота (35%) и орнитин (14%), что суммарно (49%) определяет энергетический пул препарата. В аминокислотном составе офтальмонейропротектора ретиналамина общее количество аминокислот значительно меньшее, чем в остальных органопрепаратах, а основную долю составляет также глутаминовая кислота – 20%. Присутствие в ретиналамине таурина подтверждает обоснованность офтальмологического использования препарата, при этом таурин снижает резистентность к инсулину, что в клинической практике подтверждается эффективностью ретиналамина в терапии диабетической офтальмонейропатии.

Таким образом, факт стабильности пептидных препаратов подтверждает надежность существующей технологии их изготовления, неизменность лечебных свойств и устойчивость всех рассмотренных отечественных пептидных препаратов при соблюдении регламентирующих условий хранения и применения. Тезис о том, что «Сложный состав церебролизина ... не позволяет провести обычный фармакокинетический анализ отдельных компонентов» [9] – не подтверждается.

Установленные факты различия спектра аминокислот в исследованных пептидных препаратах дают основания для трактовки их фармакокинетики, в частности – наличие в кортексине большого количества глутаминовой (45%) и аспарагиновой (20%) свободных аминокислот, считающихся активными нейро-

Таблица 3

Содержание свободных аминокислот в исследованных органопрепаратах, мкг/мг

Аминокислота	Кортексин, лиофилизат				Церебролизин, раствор для инъекций			Пинеамин, лиофилизат			Ретиналамин, лиофилизат
	11112	10110	230216	250216	PB4464	PB4468	PB7520	10314	20514	30514	10513
His	1,06	1,02	0,75	0,96	5,59	5,47	5,49	1,05	1,14	0,88	0,49
Asn	3,14	2,72	4,05	3,59	1,04	1,14	1,71	3,21	2,33	2,43	1,11
Ser	4,36	4,89	3,31	4,07	1,46	1,47	1,43	4,47	4,04	3,94	3,16
Arg+Gln	22,7	21	24	22,4	3,19	3,19	3,13	14,4	14,7	13.5	6,39
Gly	4,07	4,61	2,85	4,32	6,83	6,7	6,65	4,89	4,95	4,41	2,71
Asp	45,7	30,9	24,5	35,3	13,2	13	12,6	12,9	9,94	10,1	8,3
Glu	78,5	66,5	77,6	82,8	17,7	16,4	16,7	52,7	49,3	50,1	26,9
Thr	1,84	1,89	1,16	1,54	1,57	1,56	1,55	2,15	1,52	1,75	1,49
Ala	5,6	5,71	3,98	4,94	12,8	12,6	12,3	6,49	5,16	5,2	3,9
Pro	0,87	0,89	0,3	0,82	8,95	8,78	8,63	1,29	0,74	0,81	1,04
Cys	1,55	1,34	1,38	1,84	–	–	–	1,49	1,2	1,23	0,64
Lys	10,96	11,17	7,29	8,97	25,9	25,4	24,6	9,4	8,92	9,06	5,98
Tyr	1,1	1,12	0,67	0,57	1,78	1,81	1,79	1,81	1,51	1,41	0,73
Met	1,15	1,66	0,53	0,7	2,21	2,19	2,18	0,84	0,77	0,75	0,09
Val	1,85	1,66	1,36	1,48	9,43	9,28	9,17	2,33	1,46	1,68	1,75
Ile	1,15	1,05	0,98	1,02	8,86	8,69	8,55	1,48	1,16	1,13	0,82
Leu	3,13	2,53	2,13	2,76	26,8	26,3	25,9	4,44	3,04	3,28	3,12
Phe	1,81	1,62	0,96	1,33	9,15	9,06	9,06	1,94	1,83	1,76	1,1
Trp	0,28	0,32	–	0,14	2,22	2,19	2,22	0,31	0,24	0,17	0,83
Taurin	–	–	–	–	–	–	–	9,72	6,24	6,45	4
Ornitin	1,8	2,98	1,31	1,41	–	–	–	20,6	19	19,4	–
Сумма	192,6	165,6	159,1	181	158.9	155,4	153,6	157,8	139,1	139,3	74,6

медиаторами [1, 5], может являться объяснением активной положительной динамики неврологического статуса пациентов с 1–2 суток при острых нарушениях мозгового кровообращения (табл. 4). В этой связи известно, что L-глутаминовая и L-аспарагиновая кислоты, составляющие суммарно в кортексине 65% всех аминокислот, активно влияют на функцию головного мозга. Будучи нейромедиаторами, они обеспечивают передачу нервного импульса между нейронами, улучшают когнитивный статус, в целом – оказывают многогранное влияние на обмен веществ. При этом они активируют энергообмен в нейронах (в процессе метаболизма L-глутаминовая кислота превращается в α-кетоглутарат с выделением энергии).

Последнее обстоятельство даёт возможность выстроить всю цепь исследований, проведенных за последнее десятилетие, доказывающих лечебную эффективность кортексина и выявленное основное свойство его фармакокинетики – энергетически сберегающее действие.

Логическая последовательность установленных этапов фармакокинетики:

а) результаты, приведенные выше, прямо указывают на L-глутаминовую, L-аспарагиновую кислоты и орнитин как на основные биоэнергетические «источники» препарата;

б) доказана возможность кортексина восстанавливать содержание аденозинтрифосфата в молодых и старых нейронах [6];

в) чёткое инструментально и наглядно продемонстрированное влияние кортексина на модулирование электрического потенциала нейронов [11];

г) доказанный в клинических условиях с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии факт энергетически сберегающего действия кортексина у пациентов, страдающих хроническими нарушениями мозгового кровообращения [7], что также в обобщенном виде [3] подтверждается ранее опубликованными результатами.

Заключение. Впервые установлены конкретные цифровые значения аминокислотного спектра пептидных препаратов, имеющие не только теоретическое, но и важное практическое значение. Выбор церебролизина в качестве препарата сравнения с кортексином объясняется тем, что другого близкого по показаниям и структуре препарата просто нет, хотя по степени готовности церебролизин – это гидролизат, то есть конечный продукт технологического процесса, являющегося важным этапом его изготовления. В то же время пептидные препараты отечественного производства – кортексин, рети-

Таблица 4

Сравнительная характеристика свойств и клинической эффективности кортексина и церебролизина

Показатель	Кортексин	Церебролизин
Исходный продукт	корковая часть головного мозга теленка (cortex)	весь головной мозг свиньи
Форма препарата	лиофилизат	раствор
Ингредиенты	кортексин (субстанция ,пептиды) 10 мг (48%) – глицин (стабилизатор) 12 мг (52%) – аминокислота глицин	церебролизина: – пептиды из головного мозга – 15% – свободные аминокислоты – 85%
Способ введения	внутримышечно	внутривенно
Условия введения	амбулаторно	помещение больничного типа, асептика
Средства введения	одноразовые шприцы	системы и растворы для внутривенного введения
Дозировки на курс лечения (инсульт)	10–20 мг ежедневно, курс 10 дней	от 10 до 50 мл и более ежедневно, курс от 10–14 до 20 дней
Количество пептидов на курс лечения	100–200 мг	от 29100 до 150500 мг
Эффективность терапии, динамика:		
– клиническая картина	2–3 сутки	6–8 сутки
– ЭЭГ	2–3 сутки	6–8 сутки
– шкала Бартель	с 3–5 суток	с 7–10 суток
– когнитивные функции (баллы):		
шкала MMSE	10,4±2,1	6,6±0,7
тест Ходкинсона	2,1±0,6	1,6±0,3
Побочные эффекты	индивидуальная гиперчувствительность к препарату	малая эффективность в неонатологии, гиперактивность в детской неврологии, лихорадка, головная боль, спутанность сознания, галлюцинации [4]

наламин и пинеамин, имеющие двухкомпонентный состав – оригинальную пептидную субстанцию и стабилизатор (аминокислота глицин), реально переносят процесс гидролиза на метаболизм пациента. Многолетний опыт применения кортексина не выявил изменения обмена веществ при его внутримышечном введении, что объясняется минимальным количеством препарата (10 мг), постоянным наличием и доступностью аминопептидаз, кратковременностью действия препарата (через час после его введения электрогенез головного мозга возвращается к исходным значениям [10]). Последнее обстоятельство, на примере низкодозированного нейропротектора кортексина, доказывает и определяет необходимость более частых ежедневных инъекций пептидных препаратов, увеличения длительности и частоты курсов лечения.

Таким образом, можно считать, что определилось точное фармакокинетическое название «Кортексин низкодозированный» – препарат пептидной структуры, обладающий биоэнергетической направленностью по оптимизации метаболизма нейронов.

Литература

1. Биохимия // ред. Северин Е.С. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2003. – 779 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. – 13-е издание. ОФС.1.1.0013.15. – М. – Т. 1. – С. 235–264.
3. Дьяконов, М.М. К вопросу о нейропротекторном действии пептидных препаратов / М.М. Дьяконов, П.Д. Шабанов // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (33). – С. 255–258.
4. Левин, О.С. Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии / О.С. Левин // Справочник. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 336 с.
5. Маршалл, В.Д. Клиническая биохимия / В.Д. Маршалл. – СПб.: Бином, 2000. – 368 с.
6. Пинелис, В.Г. Влияние кортексина на выживаемость культивируемых нейронов мозга, подвергнутых токсическому действию глутамата или лишенных ростовых факторов / В.Г. Пинелис [и др.] / Пептидная нейропротекция. – СПб.: Наука, 2009. – С. 107–125.
7. Танашян, М.М. Эффективность нейропротекции у больных с хроническими цереброваскулярными заболеваниями / М.М. Танашян [и др.] // Вестник Росс. воен-мед. акад. – 2011. – № 3(35). – С. 181–187.
8. Цереброваскулярная патология – новые возможности низкодозированной нейропротекции / Под ред. А.А. Скоромца и Л.В. Стаховской. – СПб.: Наука, 2014. – 152 с.
9. Церебролизин / Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. – М.: АльфаФармСервис. – 2010. – С. 1396.
10. Цыган, В.Н. Клиническая электроэнцефалография / В.Н. Цыган, М.М. Богословский, А.В. Миролюбов. – СПб.: Наука, 2012. – 256 с.
11. Шабанов, П.Д., Нейропротекторное действие кортексина и кортагена / П.Д. Шабанов, А.И. Вислобоков // Обзоры фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – № 2. – Т.11. – С. 17–26.
12. Шавловская, О.А. Клиническая эффективность нейропептидов при церебральной патологии / О.А. Шавловская // Журн. невролог. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116. – № 8. – С. 88–93.

13. Landry, J. Determination of tryptophan in feedstuffs: Comparison of two methods of hydrolysis prior to HPLC analysis / J. Landry, S. Delhaye, D.G. Jones // Science of Food and Agriculture. – 1992. – № 58 (3). – P. 439–441.

14. Platonova, T.N. Long – term use of cortexin in pediatrics: Cortexin – Five years in neurological pracite in Russia / T.N. Platonova, A.P. Skoromets, N.P. Shabanov. – St. Petersburg: Nauka, 2007. – P. 3–14.

A.O. Rudenko, T.E. Eltysheva, M.M. Dyakonov

Influence of amino-acid spectrum of peptide organic drugs on drug therapy effectiveness

Abstract. *Using modern analytical equipment and justified and developed methodological approaches and calculations amino-acid composition of the domestic peptide drugs cortexin, retinalamin, pineamin has been studied. For the first time the exact amounts of each amino-acid out of 17 have been discovered in the specified drug products as well as the fact that cortexin has additional non-proteinogenic ornithine amino acid, retinalamin has taurine, pineamin has ornithine and taurine while cerebrolysin does not contain free amino acid cystine. It has been determined that among the cortexin amino acids 65% of them constitute L-glutamic and L-aspartic acids that together with ornithine specify bioenergetic characteristics of the drug. Absolute amount of every amino acid in cortexin in comparison with cerebrolysin (in an amount of 1 mg of the organic drug) is reasonably larger, in particular amount of aspartic, glutamic acids and tyrosine is 6,5–7 times larger, amount of serine is 9 times larger and amount of arginine is 12 times larger. Stability of amino acid spectrum of every domestic peptide drug has been achieved that is stable notwithstanding lot and time of manufacturing. For reasonable results interpretation and cortexin pharmacokinetics evaluation cerebrolysin was chosen as a reference product. Choosing of Cerebrolysin as a comparator with cortexin is explained by the fact that another medication close by indications and the structure does not exist, although in degree of preparedness the cerebrolysin is hydrolyzate, that is the final product of the process, which is an important stage of its production. At the same time, peptide medications of domestic production – cortexin, retinalamin and pineamin which having a two-component – the original peptide substance and a stabilizer (amino acid glycine), are really transferred hydrolysis process on the patient's metabolism. Years of experience in applying cortexin was revealed no changes in metabolism when intramuscular administration, due to the minimal amount of medication (10 mg), constant availability and accessibility of aminopeptidases, short duration of the preparation.*

Key words*: peptide drug products, amino-acid spectrum, cortexin, retinalamin, pineamin, cerebrolysin, pharmacokinetics, neuroprotection, ultra-performance liquid chromatography.*

Контактный телефон: +7 (812) 703-79-75; e-mail: Mark.Dyakonov@geropharm.com

УДК 616.001.16

Е.В. Зиновьев[1], В.Н. Цыган[1], М.С. Асадулаев[2], В.Е. Юдин[3], Р.Г. Стояновский[2], Н.В. Смирнова[3], А.С. Шабунин[3], С.А. Лукьянов[2], Т.А. Шалоня[2], Д.В. Костяков[1]

Экспериментальная оценка эффективности применения адипогенных мезенхимальных стволовых клеток для лечения ожогов кожи III степени

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург
[3]Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург

***Резюме**. Приведены результаты применения мезенхимных адипогенных стволовых клеток, а также разрабатываемых перспективных раневых покрытий на основе нановолокон хитозана и сополиамида, коммерческого гистеобиопластического материала на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты при лечении ожогов кожи III степени в эксперименте. Исследование проведено на 32 самцах крыс линии Wistar-Kyoto массой 230–250 г. Для выполнения работы в ходе первого этапа исследования была разработана оригинальная методика для воспроизведения термического ожога кожи у мелких лабораторных животных (грызунов). Приведены подробные схемы приборов, используемых в эксперименте. Консервативное лечение ран животных дополняли хирургическим компонентом в виде ранних некрэктомий. Установлено, что применение адипогенных мезенхимных стволовых клеток позволяет снизить частоту развития гнойных осложнений, а также способствует сокращению сроков восстановления кожного покрова на 24,5%, но не позволяет достичь результата, констатируемого после выполнения ранних некрэктомий и замещения дефектов гистеопластическими материалами на основе природных полимеров. Доказано, что использование покрытий на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты улучшает кровоснабжение новообразованной грануляционной ткани в области дефекта за счет увеличения числа сосудов микроциркуляторного русла на 46,2%. Установлено, что инъекционное и инфильтрационное введение адипогенных мезенхимальных стволовых клеток уже к 21 суткам эксперимента позволяет добиться увеличения толщины грануляций на 66%. Показано, что анализируемые раневые покрытия позволяют достоверно ускорить процессы репаративной регенерации и гистеогенеза в зоне термического ожога кожи после некрэктомии на 14,6–46%.*

***Ключевые слова:** глубокие термические ожоги кожи, раневые покрытия, восстановление кожного покрова, мезенхимальные стволовые клетки, алифатический сополиамид, хитозан, нанофибриллы хитина, гидрогель гиалуроновой кислоты.*

Введение. Современные способы лечения глубоких термических ожогов кожи не позволяют добиваться излечения пострадавших с критическими поражениями, оставляя ряд нерешенных вопросов, прежде всего в плане выбора быстрой и эффективной методики восстановления кожного покрова при таких поражениях [1–4]. Одним из возможных путей улучшения результатов лечения, повышения эффективности способов восстановления кожного покрова пациентов с обширными глубокими ожогами является использование методов биотехнологии, в частности применение с этой целью адипогенных мезенхимальных стволовых клеток [5–7, 9–12].

Цель исследования. Изучить влияние мезенхимальных стволовых клеток и экспериментальных раневых покрытий на репаративный гистогенез при глубоких ожогах кожи.

Материалы и методы. Экспериментальная работа выполнена на 32 самцах крыс линии Wistar-Kyoto массой 230–250 г. Животные были разделены на 4 равные группы с учетом способа лечения. В 1-й группе лечение экспериментальных ран проводили с использованием адипогенных мезенхимальных стволовых клеток. Во 2-й и 3-й группах на дефекты укладывали раневые покрытия на основе алифатического сополиамида и хитозана и гидрогеля гиалуроновой кислоты. Лечение ожоговых ран в 4-й группе животных не проводилось. Воспроизведение ожога кожи III степени (МКБ-10) осуществляли по собственной оригинальной разработанной методике (рационализаторское предложение Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова № 14287/1 от 19.01.2016 г.). После подготовки операционного поля животное фиксировали к лабораторному столу. Разметку площади ожога осуществляли трафаретом площадью 32 см^2 (20% площади тела крысы). На депилированной коже спины животного датчиком электротермопары мультиметра «Electroline» (Китай) определяли температуру кожи и металлической пластины, нагреваемой через рези-

стивный нагревательный элемент (рис. 1–2). Время экспозиции – 10 с при температуре на поверхности кожи 95–97 С° (рис. 3).

В 1-й группе животных спустя 60 мин после ожога III степени проводили местное инъекционное и инфильтрационное (5 мл клеточной суспензии, содержание клеток 1 миллион в 1 мл) введение стволовых клеток в подлежащую под струпом жизнеспособную ткань без предшествующей некрэктомии (рис. 4).

Аллогенные стволовые клетки получали из подкожно-жировой клетчатки крыс. Отбор осуществлялся под наркозом с соблюдением правил асептики. Для этого в области передней брюшной стенки выполняли 2–3 вертикальных разреза, из которых инструментально извлекали 1–2 г подкожно-жировой клетчатки (рис. 5). Рану зашивали узловыми швами.

Выделение и культивирование стволовых клеток проводили в лаборатории полимерных материалов

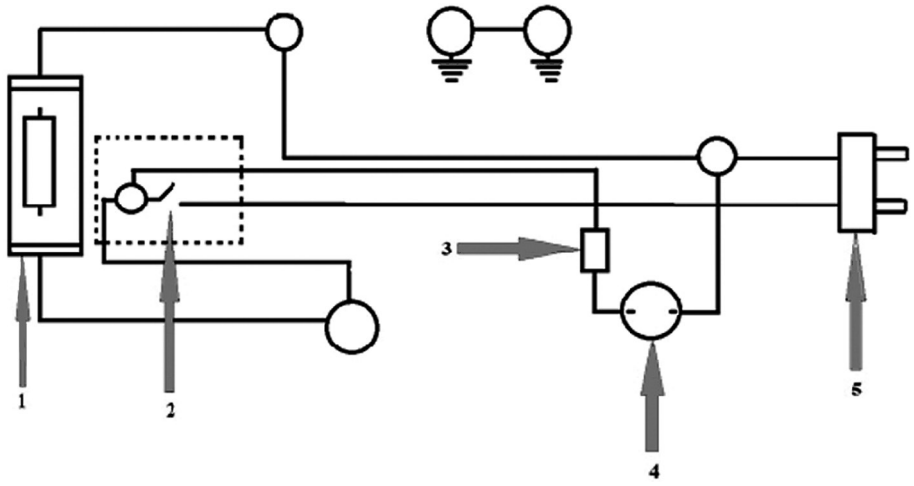


Рис. 1. Схема нагревательного элемента для воспроизведения термического ожога: 1 – нагревательный элемент, 2 – терморегулятор, 3 – резистор, 4 – лампа индикатора, 5 – сетевая вилка

для трансплантологии и тканевой инженерии Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПб ПУ).

Во 2-й и 3-й группах животных спустя 60 мин после травмы под общим ингаляционным (эфирным) наркозом в асептических условиях выполняли радикальную некрэктомию до фасции и аппликацию раневых покрытий на основе природных полимеров (рис. 6).

Во 2-й группе лечение ран осуществлялось с использованием экспериментальных раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и хитозана производства СПБ ПУ (рис. 7).

В 3-й группе раневую поверхность замещали раневыми покрытиями на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты производства Общества с ограниченной ответственностью ДЖИ-групп (рис. 8). Их дополнительную фиксацию осуществляли кожным клеем «Dermabond» (Германия).

В 4-й группе (контроля) лечение ран животных не осуществляли.

Оценку эффективности избранных методик лечения и фотографирование ран проводили через каждые трое суток. Выполняли осмотр ран, отмечали характер отделяемого, наличие и вид грануляций, фиксировали сроки отторжения струпа и заживления раневых поверхностей. Площадь раны и индекс заживления вычисляли по формуле:

$$\frac{(S - S_n) \times 100}{S \times T},$$

где S – площадь раны при предыдущем измерении, мм^2; Sn – площадь раны при данном измерении, мм^2; T – интервал между измерениями, сут.

Отбор биоптатов для гистологического исследования осуществляли на 3-и, 7-е, 12-е, 15-е, 21-е, 28-е сутки лечения. Биоптаты фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина с последующей проводкой через спирты восходящей концентрации (30–100%) и заливкой в парафин. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином с дальнейшим их исследованием, используя светооптическую микроскопию.

Обработка полученных результатов проводилась в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики. Критерием достоверности считали величину $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что у животных 1-й группы в процессе регенерации зоны глубокого ожога III степени при использовании адипогенных мезенхимальных стволовых клеток на 21 сутки площадь раны уменьшилась до 5,7 см^2 ($p<0,05$). Применение адипогенных мезенхимальных стволовых клеток на 28-е сутки наблюдения позволило ускорить процессы регенерации на 24,5% и уменьшить площадь рубца на 68,7% по сравнению с 4-й группой (рис. 9, табл. 1).

Выполнение радикальной хирургической некрэктомии в зоне глубокого ожога кожи и последующее использование раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и гиалуроновой кислоты

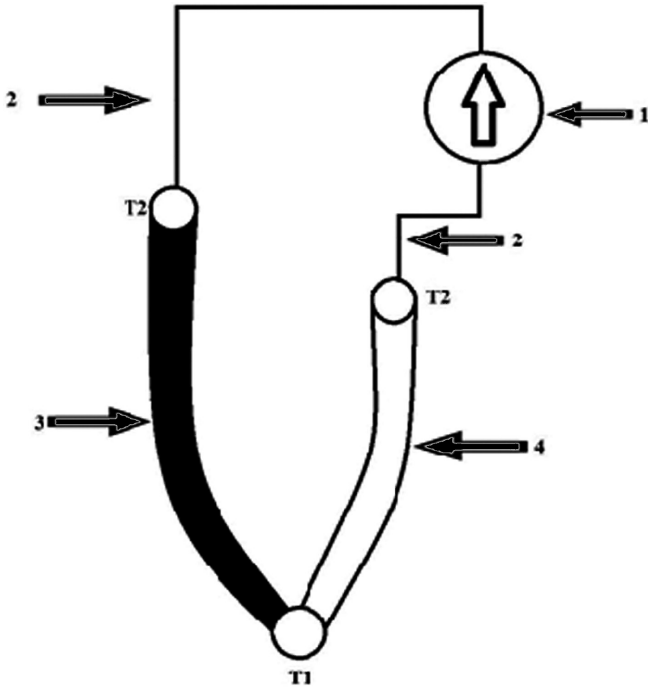


Рис. 2. Схема термопары для дозировки высокотемпературного воздействия: 1 – измерительный прибор, 2 – соединительные провода, 3,4 – термоэлектроды



Рис. 5. Этапы отбора подкожно-жировой клетчатки для выделения мезенхимальных стволовых клеток



Рис. 6. Раневая поверхность после выполнения некрэктомии



Рис. 3. Кожа крысы после воспроизведения ожога III степени



Рис. 4. Этап введения суспензии стволовых клеток в область ожога кожи III степени

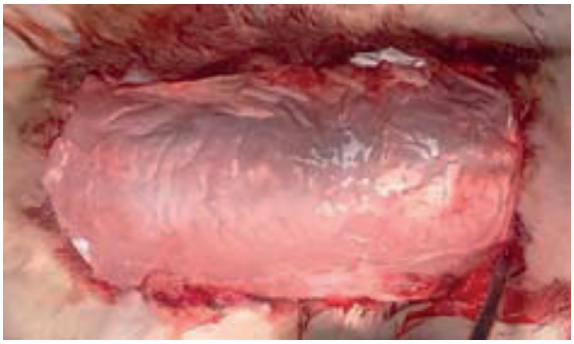


Рис. 7. Апликация раневого покрытия на основе алифатического сополиамида и хитозана



Рис. 8. Фиксация раневого покрытия на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты

Таблица 1

Планиметрическая оценка ран с учетом методик лечения

Группа	Срок заживления, сутки	Площадь рубца, см^2
1-я	34±2,1**	2,5±1,2
2-я	24±1,1*	5±2,3
3-я	38±1,6**	3,8±1,7
4-я	45±1,8**	8±1,9

Примечание: * – различия по сравнению с животными 4-ой группы; ** – различия по сравнению со 2-й группой, p<0,05.

Таблица 2

Толщина новообразованных грануляций с учетом способа лечения

Группа	Толщина ткани, мкм
1-я	2002,1±63,5*, **, ***
2-я	1676,2±67,1*
3-я	1273,4±54,8*
4-я	1090,4±25,9**, **

Примечание: * – различия по сравнению с 4-й группой; ** – различия по сравнению с 2-й группой; *** – различия по сравнению с 3-й группой, p<0,05.

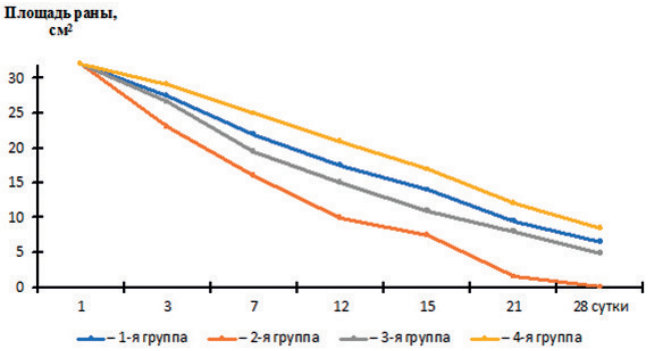


Рис. 9. Динамика площади ожоговой раны с учетом способа лечения

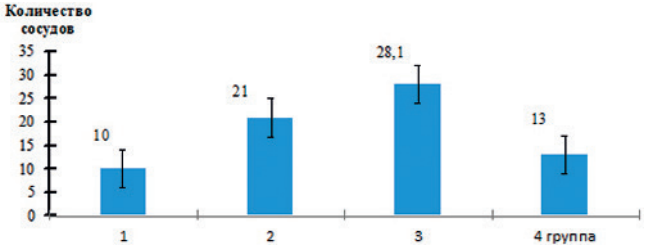


Рис. 10. Число микрососудов в поле зрения с учетом способа лечения

оказалось более эффективным. При замещении дефекта покрытием из хитозана и сополиамида к исходу третьей недели исследования у животных 2-й группы отмечено сокращение площади раны до 1,5 см^2. На 28 сутки наблюдения по сравнению с группой контроля констатировано ускорение процессов регенерации на 46,7%, а также сокращение площади рубца на 37,5%. Наилучшие результаты для закрытия ран после некрэктомии получены при использовании покрытия на основе гиалуроновой кислоты. К исходу третьей недели исследования в 3-й группе животных отмечено сокращение площади раны до 8 см^2, на 28 сутки наблюдения по сравнению с группой контроля констатировано ускорение процессов регенерации на 15,6%, а сокращение площади рубца на 52,5%. К этому сроку наибольшая площадь дефекта (7,8 см^2) отмечалась в контрольной группе животных, лечение которых не проводилось.

Число сосудов микроциркуляторного русла в биоптатах ран к исходу 21-х суток наблюдения оказалось на 46,2% больше в 3-й группе животных, раны которых после предварительной хирургической некрэктомии покрывали биоптатом на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты. Число микрососудов в растущих грануляциях на фоне введения стволовых клеток не имело отличий от контрольной группы (рис. 10).

На 21 сутки наблюдения установлено, что в 1-й группе животных толщина новообразованной грануляционной ткани в области дефекта наибольшая – 2002 мкм (в 1,8 раз больше, чем в 4-й группе (p<0,01)). Это превышает на 17 и 37% толщину новообразованных грануляций во 2-й и 3-й группах животных соответственно (табл. 2).

Следовательно, введение мезенхимальных стволовых клеток позволяет обеспечить развитие полноценной соединительной ткани в зоне глубокого термического ожога в более ранние сроки.

Заключение. Использование адипогенных мезенхимальных стволовых клеток без некрэктомии позволяет достичь заживления ран к 34 суткам, то есть ускорить процессы регенерации на 24%, а также сократить площадь рубца на 69% по сравнению с контрольной группой животных. На фоне введения стволовых клеток в биоптатах отмечается более раннее развитие зрелой соединительной ткани, толщина новообразованных грануляций на 47% больше, чем в 4-й группе. Применение раневых покрытий на основе алифатического сополиамида и хитозана в зоне глубоких термических ожогов после их некрэктомии позволяет достичь полного заживления раны к 24 суткам, ускоряя процессы регенерации на 47%, площадь рубца при этом уменьшается на 375%. Использование в этих же условиях раневых покрытий на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты позволяет сократить сроки заживления на 16% и сократить площадь рубца на 52%.

В целом использование стволовых клеток в лечении глубоких термических ожогов кожи III степени представляется перспективным способом их лечения. Местное введение адипогенных мезенхимальных стволовых клеток в зону дефекта кожи позволяет реализовать паракринный эффект [7-8], который стиму-

лирует миграцию собственных, в том числе стволовых клеток в область повреждения.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 14-33-00003.

Литература

1. Алексеев, А.А. Современные технологии местного консервативного лечения пострадавших от ожогов / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников // Анналы хирургии. – 2012. – № 2. – С. 32–38.
2. Бобровников, А.Э. Технологии местного консервативного лечения обожженных: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Э. Бобровников. – М., 2012. – 17 с.
3. Будкевич, Л.И. Опыт применения клеточной технологии у детей с глубокими ожогами кожи / Л.И. Будкевич, Т.А. Королёва // Междуна. научн.-исслед. журн. – 2013. – № 4–3 (11). – С. 54–59.
4. Гольцев, А.Н. Использование нанокомпозитных покрытий в технологиях культивирования мультипотентных мезенхимных стромальных клеток / А.Н. Гольцев, И.В. Рассоха, Т.Г. Дубрава // Гены и клетки. – 2013. – Т. 8. – № 1. – С. 46–50.
5. Зиновьев, Е.В. Биопластические дерматотерапевтические системы на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса // Е.В. Зиновьев, Р.Р. Рахматуллин, А.В. Апчел // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2014. – № 1 (45). – С. 147–151.
6. Калмыкова, Н.В. Биопластический материал на основе гиалуроновой кислоты как матрица для создания биомедицинских клеточных экспресс-продуктов для восстановления кожи / Н.В. Калмыкова, О.Г. Спичкина, В.Н. Эллиниди // Гены и клетки. – 2014. – Т. 9. – № 2. – С. 68–75.
7. Кругляков, Н.В. Стволовые клетки дифференцированных тканей взрослого организма / Н.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Д.Г. Полынцев // Цитология. – 2008. – Т. 50, № 7. – С. 557–567.
8. Подойницына, М.Г. Изменение микроциркуляции при дермальных ожогах / М.Г. Подойницына, В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1–9. – С. 1893–1896.
9. Филимонов, К.А. Совершенствование местного лечения ран у больных с локальными ожогами: дис. ... канд. мед. наук / К.А. Филимонов. – Самара, 2013. – 144 с.
10. Цепелев, В.Л. Влияние регуляторных пептидов на продукцию провоспалительных цитокинов / В.Л. Цепелев, А.В. Степанов // Заб. мед. вестн. – 2015. – № 2. – С. 147–150.
11. Abdelgawad, A.M. Antimicrobial wound dressing nanofiber mats from multicomponent (chitosan/silver-NPs/polyvinyl alcohol) systems / A.M. Abdelgawad, S.M. Hudsona, O.J. Rojas // Carbohydrate Polymers. – 2014. – № 100 – P. 166–178.
12. Busilacch, A. Chitosan stabilizes platelet growth factors and modulates stem cell differentiation toward tissue regeneration / A. Busilacch, A. Gigante, M. Mattioli-Belmonte // Carbohydrate Polymers. – 2013. – Vol. 98, № 1. – P. 665–676.
13. Gonzalez-Rey, E. Human adult stem cells derived from adipose tissue protect against experimental colitis and sepsis / E. Gonzalez-Rey, P. Anderson, M.A. Gonzalez // Gut. – 2009. – № 58 (7). – P. 929–939.
14. Shukla, S.K. Chitosan-based nanomaterials: A state-of-the-art review / S.K. Shukla, A.K. Mishra, O.A. Arotiba // International Journal of Biological Macromolecules. – 2013. – № 59. – P. 46–58.

E.V. Zinovev, V.N. Tsygan, M.S. Asadulaev, V.E. Yudin, R.G. Stoyanovsky, N.V. Smirnova, A.S. Shabunin, S.A. Lukyanov, T.A. Shalonya, D.V. Kostyakov

Experimental evaluation of the effectiveness of adipogenic mesenchymal stem cells for the treatment of skin burns of III degree

Abstract. *The results of the use of mesenchymal stem cell adipogenic and developed advanced wound dressings based on chitosan nanofibres and copolyamide commercial material based hydrogel of hyaluronic acid in the treatment of III degree burns of the skin in the experiment. The study was conducted on 32 male rats Wistar-Kyoto weighing 230-250 g. To perform the work during the first phase of the study an original technique for reproducing thermal skin burn in small laboratory animals has been developed (rodents). Provides detailed diagram of the device used in the experiment. Conservative treatment of animals supplemented with surgical wounds component in the form of early necrectomy. It was found that the use of adipogenic mesenchymal stem cells can reduce the incidence of suppurative complications, and contributes to shorten the recovery of the skin by 24,5%, but does not achieve the result, after the implementation of early necrectomy and replacement of defects materials based on natural polymers. It is proved that the use of coatings on the basis of the hydrogel of hyaluronic acid improves the blood supply of the newly formed granulation tissue in the defect at the expense of increasing the number of microvascular 46,2%. It was found that the injection and the introduction of infiltration adipogenic mesenchymal stem cells as early as 21 days of the experiment allows to achieve increase in granulation tissue thickness by 66%. It was shown that the analyzed wound dressings allow significantly accelerate the processes of reparative regeneration and histogenesis in the area of thermal skin burn after necrectomy at 14,6–46%.*

Key words**:** *deep thermal burns of skin, wound coverings, restoration of the skin, mesenchymal stem cells aliphatic copolyamide, chitosan, chitin nanofibrils, hydrogel of hyaluronic acid.*

Контактный телефон: 8-964-328-97-52; e-mail: marat.asadulaev@mail.ru

УДК 61:614.78

Т.А. Змеева[1], В.В. Малышев[1], В.Б. Сбойчаков[1], В.Я. Апчел[1], С.Г. Марданлы[2], Е.Е. Каталевский[3]

Совершенствование контроля качества воды с использованием мембранных технологий и специфических методов детекции

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Закрытое акционерное общество «ЭКОлаб», Электрогорск, Московская область
[3]Закрытое акционерное общество «ВЛАДИСАРТ», Владимир

Резюме. *Рассматриваются вопросы современного состояния в области использования мембранных технологий в санитарном контроле качества воды, оценки основных преимуществ мембран для микрофильтрации и ультрафильтрации, а также перспективы использования новых мембран на основе инновационных материалов. Особое внимание уделено усовершенствованию методики мембранной фильтрации проб воды для концентрирования кишечных бактериальных и вирусных патогенов из водных объектов окружающей среды (поверхностные водоемы, сточные воды и другие), а также оценены возможности современных лабораторных методик, включая экспрессные, для детекции их маркеров. Широкое внедрение мембранных технологий в пробоподготовку и детекцию бактериальных и вирусных патогенов ведет к повышению информативности и сокращению времени исследований, что имеет важное эпидемиологическое значение. Указанные инновационные подходы, безусловно, расширяют лабораторные возможности при контроле качества воды в полевых условиях, при наводнениях, стихийных бедствиях, катастрофах и других ситуациях. Результаты проведенных экспериментальных исследований дают основание рекомендовать в практику санитарно-микробиологического контроля качества воды фильтрующие мембраны из определенных материалов с конкретным диаметром пор. Для подсчета Escherichia coli бактериологическим посевом на плотной питательной среде с помощью мембранной фильтрации рекомендуется использовать фильтрационные мембраны из ацетата целлюлозы и нитрата целлюлозы со средним диаметром пор 0,45 мкм. Применение инновационных фильтрующих материалов для пробоподготовки и детекции ротавирусов в воде позволяет получать оптимальную для обнаружения более простыми экспресс-методиками концентрацию ротавирусов, маркеры которых определяются в реакции агглютинации латекса и иммунохроматографического анализа. Это позволяет рассматривать возможность использования всего лабораторного комплекса контроля качества воды в экстремальных и полевых условиях.*

Ключевые слова: *кишечные инфекции, ротавирусы, контроль качества воды, фильтрующие мембраны, метод мембранной фильтрации, иммуноферментный анализ, полимеразная реакция, реакция агглютинации латекса.*

Введение. Одной из важнейших задач стоящих перед санитарной микробиологией, является разработка и совершенствование микробиологических методик исследования объектов внешней среды. Исследования, связанные с экологией и здоровьем населения, важны в связи с возрастающими рисками биологического загрязнения объектов среды.

Вода является одним из факторов передачи возбудителей кишечных инфекций бактериальной, вирусной и паразитарной этиологии. По данным Роспотребнадзора, в 2010 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 44 вспышки водного характера с числом пострадавших 2095 человек [2]; в 2013 г. в России по сравнению с 2012 г. отмечался рост заболеваемости вирусным гепатитом А – на 5,7%, брюшным тифом – в 2,5 раза, а также энтеровирусными инфекциями – в 3,3 раза, в том числе энтеровирусным менингитом – в 3,4 раза. В 2014 г. в структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции занимали рейтинговые позиции и составили 548,9 на 100 тыс. населения; в 2015 г. отмечен рост острых кишечных вирусных инфекций, при этом доминировала ротавирусная инфекция (84,5%) [3, 4, 6, 9].

Достоверность и эффективность санитарно-микробиологических исследований напрямую зависит от пробоподготовки [10]. Среди различных методик пробоподготовки методика мембранной фильтрации воды рассматривается как один из унифицированных и перспективных для концентрирования контаминантов воды бактериальной и вирусной природы [1, 9, 14]. Для концентрирования бактерий и вирусов в санитарных исследованиях в основном используются пористые фильтрующие мембраны (ФМ) в виде дисков. Среди огромного количества постоянно синтезируемых материалов, используемых для изготовления фильтрующих мембран, только несколько гидрофильных синтетических органических полимеров используются в целях санитарного контроля качества воды. На сегодняшний день для концентрирования бактерий из воды на российском рынке представлены мембраны из следующих материалов: ацетата целлюлозы, нитрата целлюлозы, регенерированной целлюлозы, полиамида, смеси эфиров целлюлозы и др. [8].

Приоритетность использования фильтрующих мембран в России связана с историей развития мембранных технологий. Первое производство мембранных фильтров было начато в 1922 г. в Германии из нитрата целлюлозы. Затем с 1927 г. организовано первое в мире коммерческое изготовление при участии разработчика

мембранных фильтров австрийского, немецкого химика Зигмонди Рихарда Адольфа, лауреата Нобелевской премии по химии в 1925 г., «За установление гетерогенной природы коллоидных растворов и за разработанные в этой связи методы, имеющие фундаментальное значение в современной коллоидной химии». Отечественное производство мембранных фильтров из ацетата целлюлозы было изначально предназначено для сгущения фитопланктона, и начато в 1931–1932 гг. экспериментальной фабрикой ультрафильтров Министерства коммунального хозяйства Российской Советской Федеративной Социалистической Республики (г. Мытищи). С этого времени в России широко используются фильтрующие мембраны из ацетата целлюлозы. Так, для подсчета Escherichia coli (E.coli) в 1932 г. специалистами Рублевской водопроводной станции Москвы были внедрены в практику мембранные фильтры [7].

С появлением высокомолекулярного соединения полиамида в 60-е г. XX в. модификации полиамида с различными коммерческими названиями широко используются в мембранной фильтрации («капрон», «ПА-6», «ПА-66» и др.) [5]. Полиамидные мембраны нашли широкое применение для концентрирования вирусов из воды [9, 12]. В последнее время изучаются свойства положительно заряженных ФМ для концентрирования вирусов [14, 16].

Различные механизмы фильтрации водных проб через пористые ФМ определяют выбор режима фильтрации. Ситовой механизм применим для извлечения бактерий, когда частицы задерживаются порами мембран, меньшими по размеру, чем бактерии. Средний диаметр пор для извлечения бактерий более 100 нм, что соответствует микрофильтрационным технологиям. При размерах вирусов менее 100 нм, ситовой механизм реализуется в режиме ультрафильтрации [12].

Однако экспериментальная оценка мембран для ультрафильтрации, в том числе и амидо-имидных мембран, показала, что методика ультрафильтрации обладает высокой эффективностью при концентрировании вирусов из воды, но не позволяет проводить фильтрование больших объемов воды (10 л и больше) из-за быстрого забивания пор [9]. Опыт применения различных пористых микрофильтрационных мембран показал их эффективность в отношении удержания вирусов из водных проб [9, 16]. Установлено, что механизм сорбции вирусов на фильтрующих мембранах с размером пор 0,2 мкм (больше размера вирусных частиц) обусловлен слабыми взаимодействиями типа вандерваальсовых сил, гидрофобных взаимодействий и водородных связей; электростатическими силами. Поскольку вирусы при нейтральных pH заряжены отрицательно, то они адсорбируются на положительно заряженных фильтрующих мембранах, несущих в нейтральной области pH положительный заряд [15]. При этом ультрафильтрационные мембраны успешно применяются при концентрировании микроорганизмов в тангенциальном потоке [8].

Цель исследования. Оценить эффективность фильтрующих мембран, используемых для пробоподготовки и детекции проб воды, по санитарно-микробиологическим и санитарно-вирусологическим показателям качества, нормируемым регламентирующими документами.

Материалы и методы. В экспериментальных исследованиях изучали эффективность фильтрующих мембран в виде дисков в отношении концентрирования бактерий и вирусов из воды в режиме микрофильтрации. Предварительная подготовка ФМ проводилась согласно рекомендациям, перечисленным в паспорте производителя. Для концентрирования и выделения бактерий и вирусов из воды использовали аппараты для мембранной фильтрации воды: прибор вакуумного фильтрования «ПВФ-35» и аппарат напорной фильтрации «АФ-142».

Для извлечения бактерий исследовались ФМ из различных материалов со средним диаметром пор 0,45 и 0,2 мкм на основе ацетата целлюлозы (ФМАЦ-0,2, ФМАЦ-0,45); нитрата целлюлозы (ФМНЦ-0,2, ФМНЦ-0,45); смеси эфиров целлюлозы (ФМСЭ-0,45); полиамида (ФМПА-0,2). Детекцию бактерий проводили с использованием бактериологического посева способом мембранной фильтрации. Модельные водоемы с внесенной суточной культурой *E. coli* М17-02 в объеме 100 мл пропускали через устройства для фильтрации воды. Фильтрующий материал переносили на чашки Петри со средой Эндо и инкубировали в течение (21±3) ч при 37 С°. Определяли общее количество колоний *E. coli*, а также количество типичных колоний, выросших на фильтре, в сравнении с прямым посевом, согласно методикам, указанным в нормативных документах [13]. Результаты выражали числом колониеобразующих единиц (КОЕ) *E. coli*. При оценке мембранных фильтров для извлечения бактерий учитывался «процент извлекаемости» (удержания) мембранных фильтров, который в соответствии с нормативной документацией должен быть ≥ 80% [13].

Исследовали эффективность мембран в отношении концентрирования вирусов с размером пор 0,2 мкм из материалов: полиэфирсульфона (ПЭС-0,2), полиамида (ФМПА-0,2), смеси эфиров целлюлозы (ФМСЕ-0,22), капрона с положительным зарядом со средним диаметром пор 0,2 мкм (Капрон+). Разные объемы модельных растворов ротавирусов в концентрации 10^7 вирионов/мл в дистиллированной воде пропускались через мембранные фильтры. Затем элюентом двукратно по 10 мл (3% бифэкстракт на трис-буфере, pH 9,1–9,5) проводили механический смыв с поверхности мембраны в течение нескольких минут; pH полученного элюата доводили до 7,0–7,5 1,0 N раствором соляной кислоты [9]. Маркеры ротавирусов в элюатах определяли, используя полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в режиме реального времени, иммуноферментный анализ (ИФА), иммунохроматографический анализ (ИХА) и реакцию агглютинации латекса (РАЛ). Для проведения ПЦР применяли программируемый амплификатор с системой детекции флуоресцентного сигнала в режиме «реального времени».

Полученные в результате экспериментальных и натурных исследований данные были обработаны

статистически с использованием программного обеспечения Microsoft Office 2007.

Результаты и их обсуждение. Наибольшая эффективность сорбции *E.coli* при бактериологическом посеве методом мембранной фильтрации получена на ФМ (рис. 1).

Наибольшая эффективность извлекаемости (удержания) *E. coli* при бактериологическом посеве способом мембранной фильтрации получена на ФМ из ацетата целлюлозы и нитрата целлюлозы со средним диаметром пор 0,45 мкм. Результаты с наибольшей сорбционной способностью получены при использовании ФМ из полиамида со средним диаметром пор 0,2 мкм, при этом выявлены особенности роста *E. coli* на полиамидной мембране в виде роста колоний только в R-форме (рис. 2).

Сорбирующую эффективность микрофильтрационных ФМ в отношении ротавирусов оценивали по результатам детекции маркеров ротавирусов (антигенов и рибонуклеиновой кислоты) в фильтратах. Наибольшая сорбция ротавирусов определена на полиамидных мембранах: ФМПА-0,2 и Капрон+, на которых маркеры ротавирусов в фильтратах определялись способом ПЦР и не определялись ИФА (табл. и рис. 3).

Эффективность элюции определялась расчетным методом с учетом содержания ротавирусов в элюатах. В результате определения маркеров ротавирусов в элюатах после фильтрации 0,01 л контаминированной ротавирусами воды в концентрации не $<10^7$/мл с использованием различных методик получены результаты, подтверждающие наибольшую эффективность концентрирования ротавирусов на полиамидных

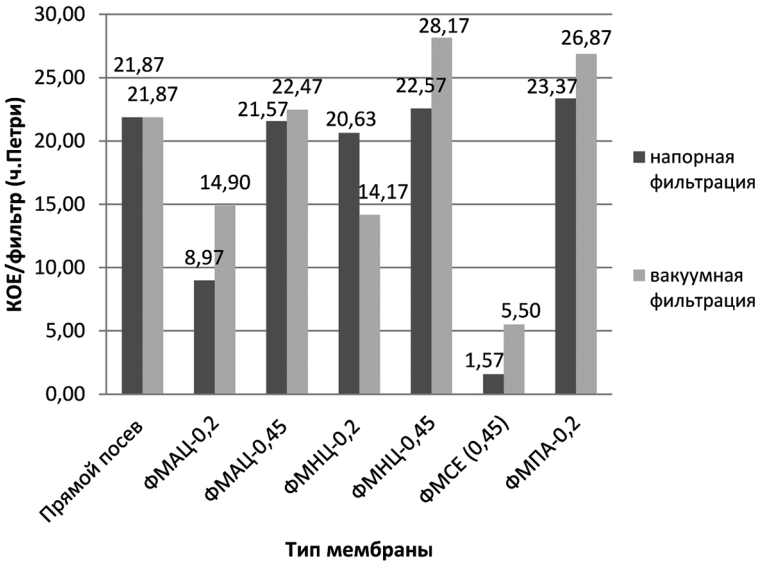


Рис. 1. Среднее количество колоний *E.coli*, адсорбированных на изученных фильтрационных мембранах, в сравнении с прямым посевом, (КОЕ), n=30

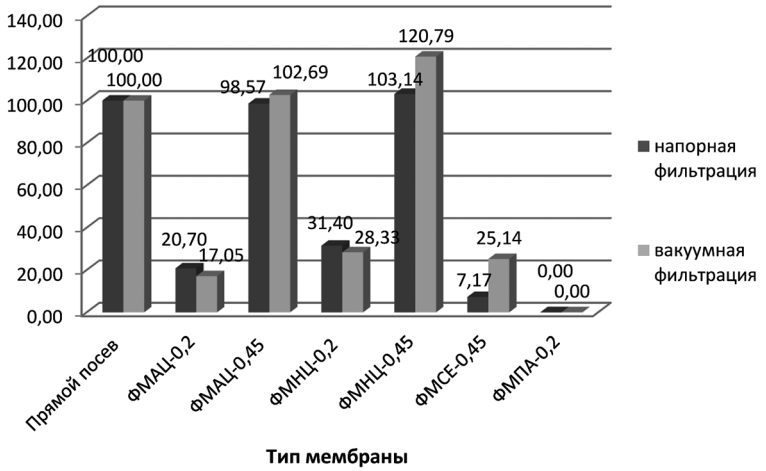


Рис. 2. Эффективность извлекаемости (удержания) *E.coli* на фильтрационных мембранах при бактериологическом посеве методом мембранной фильтрации, в сравнении с прямым посевом, n=10

мембранах (полиамидной фильтрующей мембране ФМПА-0,2 и мембране Капрон+), рисунок 4.

Таким образом, эффективность сорбции на полиамидных мембранах приблизительно в 20 раз больше по сравнению с фильтрующими мембранами из полиэфирсульфона и смеси эфиров целлюлозы. В то же время эффективность элюции у фильтрующей мембраны из капрона с положительным зарядом на порядок больше, чем у полиамидной мембраны.

Заключение. Результаты проведенных экспериментальных исследований дают основание рекомендовать в практику санитарно-микробиологического контроля качества воды различных водных объектов

Таблица

Результаты определения маркеров ротавирусов в фильтратах воды

Объем проб воды, л	Концентрация ротавирусов /мл	Материал мембран				Методика исследования
		ФМПА-0,2 мкм, n=10	ПЭС-0,2 мкм, n=10	Капрон+, n=10	ФМСЕ-0,22 мкм, n=10	
0,01	10^7	– / – / +	– / +++ / +	– / – / +	– / + / +	ИХА/ИФА/ПЦР
0,1	10^6	– / – / +	– / +++ / +	– / – / +	– / + / +	ИХА/ИФА/ПЦР
1,0	10^5	– / – / +	– / +++ / +	– / – / +	– / + / +	ИХА/ИФА/ПЦР

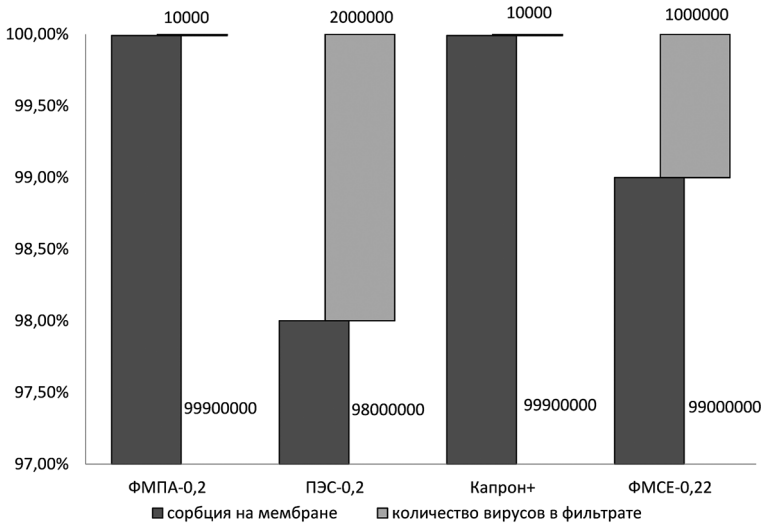


Рис. 3. Графическая характеристика сорбции ротавирусов на исследуемых мембранах при фильтрации 0,01 л контаминированной ротавирусами воды в концентрации не < 10^7/мл, n=10

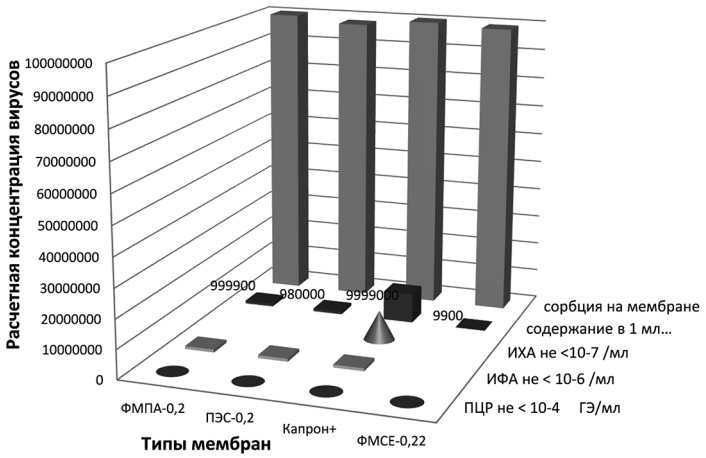


Рис. 4. Результаты детекции маркеров ротавирусов в элюатах воды после фильтрации, n=10

определенные материалы и конкретный диаметр пор фильтрующих мембран. Для подсчета *E. coli* бактериологическим посевом на плотной питательной среде методом мембранной фильтрации рекомендуется использовать ФМ из ацетата целлюлозы и нитрата целлюлозы со средним диаметром пор 0,45 мкм.

Максимальное количество ротавирусов извлечено из воды с помощью капроновых (полиамидных) мембран с положительным зарядом. В элюатах маркеры ротавирусов определялись с использованием ПЦР, ИФА и экспресс-методик ИХА, РАЛ. Использование инновационных фильтрующих материалов для пробоподготовки и детекции ротавирусов в воде позволяет получать большую концентрацию ротавирусов, маркеры которых определяются более простыми экспресс-методиками. Это позволяет рассматривать возможность использования всего лабораторного комплекса контроля качества воды в экстремальных ситуациях и в полевых условиях.

Литература

1. Богатырева, И.А. Экспериментальное обоснование возможности использования трековых мембран при выполнении санитарно-бактериологического анализа воды / И.А. Богатырева, А.Е. Недачин, Г.С. Жданов // Водоснабжение и санитарная техника. – 2007. – № 5. – С. 17–20.
2. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011. – 431 с.
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. – 191 с.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году». – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
5. Дубяга, В.П. Полимерные мембраны / В.П. Дубяга, Л.П. Перепелкин, Е.Е. Каталевский. – М.: Химия, 1981. – 232 с.
6. Змеева, Т.А. Совершенствование санитарно-микробиологических исследований воды с использованием мембранных технологий и специфических методов детекции / Т.А. Змеева [и др.] // Сб. мат. Всеросс. научн.-практ. конф. – СПб.: Человек и его здоровье, 2015. – С. 53–56.
7. Корш, Л.Е. Ускоренные методы санитарно-бактериологического исследования воды / Л.Е. Корш, Т.З. Артемова. – М.: Медицина, 1978. – 272 с.
8. Малышев, В.В. Использование мембранных технологий в санитарной микробиологии: Учебное пособие / В.В. Малышев, В.Б. Сбойчаков. – СПб.: ВМА, 2016. – 88 с.
9. Малышев, В.В. Мембранные технологии в пробоподготовке и детекции кишечных вирусов в водных объектах / В.В. Малышев, [и др.] // Санитарный врач. – 2016. – № 12. – С. 28–35.
10. Малышев, В.В. Роль производственного лабораторного контроля за качеством воды как составная часть санитарного надзора / В.В. Малышев // Санитарный врач. – 2012. – № 8. – С. 48–51.
11. Методические указания 4.2.2029-05. Санитарно-вирусологический контроль водных объектов. – М., 2006. – 10 с.
12. Мулдер, М. Введение в мембранную технологию: пер. с англ. / М. Мулдер. – М.: Мир, 1999. – 513 с.
13. Методические указания 2.1.4.1057-01 Организация внутреннего контроля качества санитарно-микробиологических исследований воды. (ред. изм. № 1 от 12.07.11). – Введ. впервые 01.10.2001. – 2011. – 66 с.
14. Санамян, А.Г. Использование мембранного модуля МФМ-0142 для концентрации вирусов при санитарно-вирусологическом контроле водных объектов / А.Г. Санамян, [и др.] // Гигиена и санитария. – 2006. – № 6. – С. 74–76.
15. Санамян, А.Г. Разработка и гигиеническая оценка метода концентрирования вирусов с использованием позитивно-заряженных фильтрующих мембран для санитарно-вирусологического исследования воды различных водных объектов : дисс. … канд. биол. наук / А.Г. Санамян. – М. – 2005. – 151 с.
16. Тарасов, А.В. Применение мембран с положительным поверхностным зарядом для санитарно-вирусологического контроля воды / А.В. Тарасов [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – Т. 14, № 1 (9). – С. 2372–2376.

T.A. Zmeeva, V.V. Malyshev, V.B. Sboychakov, V.Ya. Apchel, S.G. Mardanly, E.E. Katalevsky

Improvement of control of water quality using membrane technology and specific methods of detection

Abstract. *Questions of modern condition in using of membrane technologies in the sanitary control of water quality, assessment of the main advantages of membranes for microfiltration and ultrafiltration, as well as the prospects for the use of new membranes based on innovative materials were considered. Special attention in research was given to the improvement of the method of membrane filtration of water samples for the concentration of enteric bacterial and viral pathogens from water bodies of the environment (surface waters, waste water, etc.), and evaluated the capabilities of modern laboratory techniques, including rapid, for detection of their markers. The widespread introduction of membrane technology in sample preparation and detection of bacterial and viral pathogens leads to increased information content and reduced research time, which has important epidemiological significance. These innovative approaches will definitely expand our testing capabilities in the control of water quality in field conditions, flood, natural disasters, disaster at addressing the challenges faced by troops, and other situations. The results of the conducted experimental studies give reason to recommend the practice of sanitary-microbiological control of water quality filtration membranes of certain materials with specific pore diameter. For counting Escherichia coli, bacteriological sowing on a dense nutrient medium with the membrane filtration method, it is recommended to use filtration membranes of cellulose acetate and cellulose nitrate with an average pore diameter of 0,45 μm. Application of innovative filter media for sample preparation and detection of rotaviruses in water, allowed to obtain the optimum for the detection of more simple and rapid methods the concentration of rotaviruses whose markers were determined in the reaction of agglutination of latex and by immunochromatographic analysis. This allowed us to consider the use of the entire laboratory complex of quality control of water in the extreme and field conditions.*

Key words: *intestinal infections, rotaviruses, water quality control, filtration membrane, membrane filtration method, enzyme immunoassay, polymerase reaction, agglutination of the latex.*

Контактный телефон: +7-921-915-16-41; e-mail: vladimal_spb@list.ru

УДК 614.3/.4:005.953.3

И.И. Азаров[1], С.С. Бутаков[2], Б.И. Жолус[2], И.В. Петреев[3], В.Ю. Тегза[3]

Санитарно-эпидемиологическая обстановка в Вооружённых силах Российской Федерации

[1]Главное военно-медицинское управление, Москва
[2]736 Главный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Москва
[3]Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведён анализ инфекционной заболеваемости в Вооруженных силах Российской Федерации в 2015 г., оценены уровень и структура первичной заболеваемости военнослужащих по призыву и контракту. Установлено, что наиболее актуальными для войск остаются болезни органов дыхания (острые респираторные инфекции и пневмонии), группа «детских инфекций», острые кишечные инфекции, туберкулез, а также болезни кожи и подкожной клетчатки. При этом иммунопрофилактика в Вооруженных силах Российской Федерации является одним из важных методов предупреждения инфекционной заболеваемости. Для повышения эффективности иммунопрофилактики целесообразно внести изменения в нормативно-правовые акты. Отражены результаты контрольных (надзорных) мероприятий в рамках осуществления государственного санитарно-эпидемиологического надзора на объектах жизнеобеспечения военнослужащих с указанием основных причин нарушений санитарного законодательства России и проблемных вопросов, решение которых обеспечит устойчивое санитарно-эпидемиологическое благополучие в Вооруженных силах Российской Федерации. Выявлено, что условия размещения, питание, водоснабжение, банно-прачечное обслуживание военнослужащих в большинстве случаев соответствуют требованиям федерального и ведомственного санитарного законодательства. Условия военного труда позволяют предупреждать случаи травматизма и профзаболеваний. Особое значение в гигиене труда занимает радиационная гигиена. В целом, санитарно-эпидемиологическая обстановка в Вооруженных силах Российской Федерации оценивается как благополучная. Уровень и структура первичной заболеваемости военнослужащих по призыву и контракту на протяжении последних пяти лет остаются стабильными. Однако в отдельных воинских частях (учреждениях) военных округов по некоторым нозологическим формам санитарно-эпидемиологическая обстановка в 2015 г. определялась как неустойчивая.*

Ключевые слова: *заболеваемость военнослужащих, иммунопрофилактика, объекты жизнеобеспечения, санитарно-эпидемиологическая обстановка, государственный санитарно-эпидемиологический надзор, условия военного труда, радиационная гигиена.*

Введение. Охрана здоровья граждан Российской Федерации (РФ) – система мер политического, экономического, правового, социального, научного, медицинского, в том числе санитарно-противоэпидемического (профилактического) характера, осуществляемых органами государственной власти Российской Федерации, органами государственной власти субъектов Российской Федерации, органами местного самоуправления, организациями, их должностными лицами и иными лицами, гражданами в целях профилактики заболеваний, сохранения и укрепления физического и психического здоровья каждого человека, поддержания его долголетней активной жизни, предоставления ему медицинской помощи [21].

Современное законодательство РФ чётко формулирует основные аспекты в сфере охраны жизни и здоровья военнослужащих [19] – «Охрана здоровья военнослужащих обеспечивается созданием благоприятных условий военной службы, быта и системой мер по ограничению опасных факторов военной службы, проводимой командирами во взаимодействии с органами государственной власти». При этом очевидно, что основной груз ответственности возложен на командный состав всех уровней.

Охрана здоровья военнослужащих в соответствии с Уставом внутренней службы Вооружённых сил (ВС) РФ [18] достигается:

– проведением командирами (начальниками) мероприятий по оздоровлению условий службы и быта;

– систематическим их закаливанием, регулярными занятиями физической подготовкой и спортом;

– осуществлением санитарно-противоэпидемических (профилактических) и лечебно-профилактических мероприятий.

При соблюдении указанных мер обеспечивается устойчивое санитарно-эпидемиологическое благополучие личного состава. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения – состояние здоровья населения, среды обитания человека, при котором отсутствует вредное воздействие факторов среды обитания на человека и обеспечиваются благоприятные условия его жизнедеятельности [20]. В динамике этот важный элемент охраны здоровья оценивается по показателям санитарно-эпидемиологической обстановки. Именно состояние здоровья населения или

военнослужащих и среды обитания на определённой территории в конкретно указанное время является мерилом их социального благополучия, качества и эффективности профилактических мер.

Современные ВС РФ представляют собой высокотехнологичную систему, управляемую профессиональными военнослужащими. Для качественного функционирования такой системы требуется, с одной стороны, современные вооружение и военная техника, с другой стороны – здоровые, хорошо подготовленные к действиям в любых условиях военные профессионалы. При этом продолжительное по времени и качественное выполнение функциональных задач всеми военными специалистами во многом зависит от условий военного труда и быта (качество и количество питьевой воды, продуктов питания, параметры микроклимата, уровни физических полей и множество других факторов) [4–6, 9, 11,13, 21].

Поступление молодого пополнения на службу в ВС РФ по контракту предполагает оценку уровня состояния здоровья призывников и недопущение случаев набора больных. Тем не менее уровни как общей заболеваемости военнослужащих, так и по отдельным нозологическим формам могут служить критериями оценки не только санитарно-эпидемиологической обстановки, но и в целом системы охраны здоровья в войсках и силах.

Цель работы. Обобщить и проанализировать показатели заболеваемости и условий труда военнослужащих как важнейших факторов в деле сохранения и укрепления их здоровья.

Материалы и методы. Анализировались материалы научной литературы и периодических изданий о заболеваемости военнослужащих и мероприятиях государственного санитарно-эпидемиологического надзора в ВС РФ.

Результаты и их обсуждение. За последние пять лет средний уровень первичной заболеваемости военнослужащих по призыву составил около 1200‰, демонстрируя некоторую тенденцию к снижению. Этот же показатель у военнослужащих по контракту ниже более чем в 2 раза (528‰) с тенденцией к росту. В структуре общей первичной заболеваемости в обеих группах военнослужащих персое место занимают болезни органов дыхания (60 и 49% соответственно, преимущественно острые респираторные инфекции (ОРИ) и пневмонии). На втором месте – болезни кожи и подкожной клетчатки (13 и 6% соответственно). На третьем месте – инфекционные заболевания (4 и 1% соответственно) [4, 22].

В 2015 г. по сравнению с 2014 г. на 38,6% снизилось общее количество очагов, а количество заболевших в очагах групповой и вспышечной заболеваемости сократилось на 23,6% (в 2015 г. – 14408 случаев, в 2014 г. – 18863). Среди военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в 2015 г. по сравнению с 2014 г. отмечен рост заболеваемости ОРИ на 21,8% и на 5,4% внебольничной пневмонией [4].

Показатели заболеваемости болезнями органов дыхания среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, не превышают уровень по ВС РФ только в Южном военном округе (ЮВО).

Значительный удельный вес болезней органов дыхания в структуре общей первичной заболеваемости, прежде всего у военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, обусловлен неудовлетворительными условиями размещения личного состава. Наличие нарушений уставных норм и санитарных правил в организации жизнедеятельности личного состава ведет к возникновению очагов с множественными случаями заболеваний болезнями органов дыхания [5, 8, 22].

Существенные недостатки в организации жизнедеятельности личного состава определяют в целом негативную динамику санитарно-эпидемиологической обстановки в ВС РФ по болезням органов дыхания.

В структуре инфекционной заболеваемости попрежнему преобладают детские инфекции – ветряная оспа, удельный вес которой составляет около 75%. При этом в 2015 г. зарегистрировано увеличение, по сравнению с 2014 г., случаев ветряной оспы на 11%. На втором месте в структуре инфекционных болезней – микозы (более 11%).

Острота проблемы заболеваний военнослужащих ветряной оспой, краснухой и корью не снижается. Возможность возникновения и распространения «детских инфекций» среди военнослужащих обусловлена недостаточным уровнем коллективного иммунитета прибывающего молодого пополнения, а также высокой контагиозностью указанных инфекций. Вирусные инфекции, характеризующиеся поражениями кожи и слизистых оболочек, остаются также актуальными.

Прибывающие в ВС РФ новобранцы должны иметь иммунитет против актуальных для войск детских инфекций, поскольку плановая иммунизация детей и юношей призывного возраста предусмотрена как ныне действующим, так и предшествующими национальными календарями профилактических прививок.

Не теряет свою актуальность в войсках и проблема туберкулеза. В 2015 г. среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, уровень заболеваемости туберкулезом остался на показателях предыдущего года (в 2014 г. – 0,3‰ с числом заболевших 99, в 2015 г. – 0,3‰ с числом заболевших 101). Среди военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, отмечен рост на 25% уровня заболеваемости туберкулезом легких (в 2014 г. – 0,2‰, в 2015 г. – 0,25‰) [4].

Наибольшая заболеваемость туберкулезом по ВС РФ как среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, так и по контракту, отмечена в Восточном военном округе (ВВО). В Центральном военном округе (ЦВО), ЮВО и ЗВО также имеются высокие показатели заболеваемости среди военнослужащих по контракту.

Выявлено, что среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву, больше половины случаев

туберкулеза приходится на молодое пополнение, у представителей которого заболевание выявляется в течение первых 6 месяцев с момента прибытия в воинскую часть.

Основными причинами такого положения дел являются невыявление лиц, имеющих повышенный риск заболевания туберкулезом до призыва на военную службу, отсутствие флюорографического обследования органов грудной клетки за 30 дней до призыва, просмотр патологии, фиктивные отметки в медицинских картах. Занос инфекции в воинские части с молодым пополнением способствует распространению заболевания и появлению новых случаев заболевания у военнослужащих со сроками службы 6 месяцев и более.

Анализ внеочередных донесений о случаях регистрации заболевания туберкулезом показывает, что, как и прежде, плановая флюорография не является основным мероприятием по выявлению заболевания туберкулезом среди военнослужащих, проходящих военную службу по призыву.

Доля выявленных случаев заболевания туберкулезом в госпитале по поводу лечения нетуберкулезного заболевания остается значительной – 46% в 2014 г. и 43% в 2015 г.

В сложившихся обстоятельствах следует считать первоочередной задачей медицинской службы военных округов эффективную реализацию (со 100% охватом) планового флюорографического обследования личного состава на всех этапах прохождения военной службы.

Состояние заболеваемости инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией) в ВС РФ. Дальнейшее развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в стране, характеризующееся ростом числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфицирования (в 2015 г. около 75 тыс. случаев, кумулятивное число с 1987 г. – более 978 тыс.), увеличением доли пораженного данной инфекцией населения (более 0,5% в 26 регионах страны), особенно в группе мужчин (63,3%) [12], не может не влиять на актуальность проблемы среди военнослужащих.

В течение 2015 г. в ВС РФ было выявлено 74 новых случая ВИЧ-инфекции, что на 6% больше, чем в 2014 г. (70 случаев). Общее суммарное число военнослужащих, у которых впервые была диагностирована ВИЧ-инфекция, к 31 декабря 2015 г. достигло 3033 человек (с 1989 г.), что составило 0,3% от всех ВИЧ-инфицированных в РФ [4].

Из числа ВИЧ-инфицированных большее количество военнослужащих в 2015 году выявлено в частях, дислоцированных в Западном военном округе (ЗВО) – 28 случаев (в 2014 г. – 37). На территории ВВО выявлено 12 случаев (в 2014 г. – 9), в ЮВО – 21 (в 2014 г. – 13), в ЦВО – 13 (в 2014 г. – 10), в частях центрального подчинения – 0 (в 2014 г. – 1).

Распределение ВИЧ-инфицированных военнослужащих по категориям следующее: офицеры и прапорщики составили 48,6% (36 случаев), солдаты и матросы по контракту – 27% (20 случаев), солдаты и матросы по призыву – 24,4% (18 случаев) [4].

С учетом сложной эпидемиологической обстановки по ВИЧ-инфекции в стране продолжает оставаться актуальной опасность заноса ВИЧ-инфекции в войска молодым пополнением. В настоящее время этот риск снижен в связи с обязательным обследованием на ВИЧ-инфекцию призывного континента в период прохождения медицинской комиссии в военном комиссариате [14, 15]. Вместе с тем в 2015 г. было выявлено 18 ВИЧ-инфицированных военнослужащих по призыву, из которых 12 человек (66%) выявлено за первые 6 месяцев военной службы с наличием лабораторных признаков, указывающих на достаточно большую длительность инфицирования, что, скорее всего, говорит об инфицировании их до призыва.

В 2015 г. половой гетеросексуальный путь ВИЧ-инфицирования зарегистрирован в 88% случаев, у 12% – путь передачи инфекции не установлен. Таким образом, занос ВИЧ-инфекции в воинские коллективы лицами, ведущими беспорядочную половую жизнь, продолжает оставаться основной причиной проникновения и выявления ВИЧ-инфекции в ВС РФ [4].

В зависимости от показаний к обследованию ВИЧ-инфицированных военнослужащих в 2015 г. выявляли: 62 человека – при амбулаторном и стационарном обследовании и лечении; 11 человек – при обследовании по клиническим показаниям; 1 человека – при заключении контракта на этапе военно-врачебной комиссии (ВВК).

Особо опасные инфекции. Случаев заболевания особо опасными инфекциями среди военнослужащих ВС РФ в 2015 г. не зарегистрировано. Из природно-очаговых заболеваний наибольшую эпидемиологическую значимость представляли вирусные лихорадки, передаваемые членистоногими, и вирусные геморрагические лихорадки, в том числе геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Всего за 2015 г. среди военнослужащих по призыву было зарегистрировано 30 случаев заболевания геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), среди военнослужащих по контракту – 52 случая. Наибольшее число заболевших зарегистрировано в ЦВО – 18 случаев среди военнослужащих по призыву и 41 случай – по контракту, в ВВО – 12 случаев заболевания ГЛПС среди военнослужащих по призыву, 8 - по контракту, в ЗВО – 3 случая заболевания среди военнослужащих по контракту [4]. Заболеваемость представлена в основном единичными случаями, причины их связаны с невыполнением условий государственного контракта сторонними организациями по проведению дератизационной обработки на объектах Минобороны России.

Иммунопрофилактика является весьма эффективным средством обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия. В 2015 году против актуальных для войск инфекций привито значительное количество личного состава, прежде всего из числа категорий риска. Однако из-за многочисленных нарушений санитарного законодательства [2, 8, 9] степень эффективности иммунопрофилактики существенно снижается.

Заболеваемость личного состава внебольничными пневмониями является отдельной острой проблемой ВС РФ. Однако в ее решении иммунопрофилактика не играет существенной роли, поскольку вакцины разработаны лишь против одного из многочисленных возбудителей этого заболевания – пневмококка, доля которого в этиологической структуре заболевания незначительна. Тем не менее в 2015 г. было привито против пневмококковой инфекции более 81 тыс. военнослужащих, что составляет 39,6% от числа подлежавших вакцинации.

Охват вакцинацией против гриппа от числа нуждающихся военнослужащих по призыву составил около 83%. Против вирусного гепатита А процент охвата военнослужащих по контракту составил 94%, военнослужащих по призыву – 97%.

По инициативе Главного военно-медицинского управления Министерства обороны Российской Федерации и Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в приказ Минздрава России [14] внесены дополнения, предусматривающие вакцинацию лиц, подлежащих призыву на военную службу, против гриппа, пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции и ветряной оспы. Однако вакцинопрофилактика против вышеперечисленных нозологических форм реализуется недостаточно. Уровень охвата вакцинацией лиц, подлежащих призыву на военную службу, по месту жительства остается крайне низким. Так, в 2015 г., в весенний и осенний призывы, молодое пополнение прибывало с отметками о проведённых прививках против ветряной оспы в 1,85 и 4,09%, против менингита – в 1% и 3,38%, против пневмонии – в 16,85 и 50,03% случаев соответственно.

С учетом сложившейся ситуации медицинская служба ВС РФ вынуждена планировать и проводить в отношении молодого пополнения дополнительные профилактические мероприятия, в том числе вакцинацию. Помимо отрыва личного состава от учебно-боевой деятельности и финансовых затрат, это нарушает порядок проведения других профилактических прививок, необходимость которых обусловлена спецификой военного труда.

С целью оптимизации иммунопрофилактики в ВС РФ в рамках действующего законодательства и нормативной правовой базы целесообразно:

– внести изменения в совместный приказ Минобороны России и Минздрава России от 23 мая 2001 г. № 240/168 «Об организации медицинского обеспечения подготовки граждан РФ к военной службе» и приказ Министра обороны Российской Федерации от 2 октября 2007 г. № 400 «О мерах по реализации постановления Правительства Российской Федерации от 11 ноября 2006 г. № 663», предусматривающие обязательное наличие у новобранцев при отправке их к месту прохождения службы сертификата о профилактических прививках, что обеспечит преемственность в осуществлении иммунопрофилактики для граждан, призванных в ВС РФ.

– организовать эффективный контроль осуществления прививочной кампании в войсках (силах), целью которого является обеспечение полного охвата иммунопрофилактикой всех нуждающихся. Данное направление предусматривает приведение отчетной и учетной документации по прививочной работе в соответствие с федеральной нормативной базой, внедрение форм оперативного учета иммунопрофилактики в рамках разрабатываемого (восстанавливаемого) комплекса программно-технических средств слежения и анализа санитарно-эпидемиологической обстановки. В комплексе контрольных мероприятий необходимо также предусмотреть широкое использование серологического мониторинга коллективного иммунитета в войсках (силах), что позволит реально оценить качество иммунопрофилактики и дать оценку действиям как организаторов, так и исполнителей.

Объекты жизнеобеспечения военнослужащих и их санитарное состояние. В районах ответственности центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) Министерства обороны Российской Федерации (МО РФ) находится 41451 поднадзорный объект, из них: размещения – 12500; питания – 3986; водоснабжения – 5421; канализования и очистки территории – 3924; банно-прачечного обслуживания – 1044; военного труда – 8954. Условия военного труда и быта военнослужащих, а в конечном итоге боеготовность воинских частей, определяются состоянием системы обустройства военных городков. Данные таблицы представляют общую характеристику инфраструктуры военных городков.

Из данных таблицы следует, что наибольшее количество объектов надзора по всем его направлениям находится в ЗВО. Следовательно, отсюда вытекает и потребность в большем количестве специалистов, осуществляющих госсанэпиднадзор на объектах зоны ответственности. Наименьшее число объектов представлено в ЮВО. Однако его специфика в связи с присоединением Крыма и обстановкой на Северном Кавказе требует соответствующих организационных решений. ВВО также имеет свои специфические отличия в сфере осуществления госсанэпиднадзора, которые состоят прежде всего в отдалённости мест дислокации (базирования) войск от центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ГСЭН).

Санитарно-гигиеническая характеристика условий размещения личного состава. Проводимые в ВС РФ мероприятия по благоустройству войск способствовали улучшению материальной базы соединений и частей. Однако в отдельных соединениях и воинских частях условия размещения личного состава не соответствуют требованиям УВС ВС РФ. Скученность при размещении военнослужащих в спальных помещениях казарм (жилых комнатах общежитий), где объем воздуха на одного человека составлял менее 12 м^3, была зарегистрирована в 2015 г. в 155 воинских частях военных округов: ЗВО – 61 воинская часть; ЮВО – 16 воинских частей; ЦВО – 31 воинская часть; ВВО – 47 воинских частей.

Таблица

Структура объектов государственного санитарно-эпидемиологического надзора в ВС РФ, ед. [4]

Объекты надзора / Военный округ	ЗВО	ЮВО	ЦВО	ВВО	ВС РФ
Размещение	8163	478	2152	1707	12500
Типовые кирпичные и блочные казармы	2376	251	540	349	3516
Сборно-щитовые и деревянные казармы	115	202	82	12	411
Приспособленные здания казарм	361	45	31	100	537
Питание	2512	125	624	725	3986
Типовые здания столовых	1264	85	391	240	1980
Приспособленные здания столовых	365	17	92	81	555
в том числе размещенных в аварийных зданиях	52	3	9	10	74
Водоснабжение	3505	826	518	572	5421
Централизованное	2105	770	322	177	3374
Автономное	1400	56	196	395	2047
Канализация и очистка территории	2912	250	404	358	3924
Автономная	977	3	112	183	1275
Централизованная	1935	247	292	173	2647
Канализование отсутствует	8	–	2	2	12
Очистные сооружения отсутствуют	90	36	27	54	207
Банно-прачечное обслуживание	554	56	194	240	1044
Типовые здания бань	352	56	133	115	656
Приспособленные здания бань	166	–	49	75	290
в том числе зданий бань и прачечных, находящихся в аварийном состоянии	32	13	10	7	62
Типовые здания прачечных	33	–	12	44	89
Приспособленные здания прачечных	3	–	0	6	9
Объекты военного труда	6562	74	1468	850	8954
Парки и мастерские (ПТОР, аккумуляторные)	1355	41	458	352	2206
Объекты обитаемости	440	1	70	119	630
ИИИ	1648	18	176	140	1982
Источники ЭМИ	1191	14	458	156	1819
Объекты работ с КРТ	30		14	6	50

Примечание: ПТОР – парки технического обслуживания и ремонта; ИИИ – источники ионизирующего излучения; ЭМИ – электромагнитные излучения; КРТ – компоненты ракетных топлив.

Неудовлетворительное санитарно-техническое состояние помещений казарм отмечалось в 147 воинских частях военных округов: ЗВО – 53 воинских части; ЮВО – 11 воинских частей; ЦВО – 28 воинских частей; ВВО – 55 воинских частей.

Основными причинами нарушений в организации размещения личного состава многие годы остаются [4]:

– отсутствие достаточного количества казарменных помещений;

– длительная (более 30–50 лет) эксплуатация основного количества зданий в воинских частях без капитального ремонта, в том числе без ремонта и реконструкции инженерных коммуникаций;

– условия, когда с момента передачи функций по содержанию объектов МО РФ сторонним организациям на условиях аутсорсинга, работы по ремонту помещений, ремонту (замене) и реконструкции коммуникаций, санитарно-технического оборудования проводятся с большой задержкой, не в полном объеме или не проводятся совсем;

– невозможность просушивания в большинстве казарм обмундирования и обуви военнослужащих в теплый период года (системы подогрева воздуха большинства сушильных помещений в казармах изначально подключены к системе отопления зданий, поэтому полноценно эксплуатируются только в отопительный период, а резервные (автономные) системы подогрева отсутствуют);

– основное количество казарменных помещений изначально не обеспечены централизованным горячим водоснабжением.

Санитарно-эпидемиологическая характеристика организации питания личного состава. Питание личного состава войск организовано в соответствии с «Руководством о продовольственном обеспечении военнослужащих Вооружённых Сил Российской Федерации в мирное время», утверждённым приказом Министра обороны Российской Федерации 21.06.2011 г. № 888 [15], Руководством по организации питания личного состава воинских частей и учреждений Вооруженных Сил Российской Федерации 2002 г. [17], осуществляется сторонними организациями на правах аутсорсинга.

В большинстве солдатских столовых созданы условия для соблюдения санитарных правил приготовления пищи. Однако, в ряде соединений и воинских частей продолжают иметь место существенные недостатки, которые могут привести к возникновению и распространению среди личного состава инфекционных заболеваний.

В 2015 г. при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора на объектах продовольственной службы санитарное состояние столовых оценивалось как неудовлетворительное в 283 войсковых частях и учреждениях военных округов: ЗВО – в 102 воинских частях; ЮВО – в 30 воинских частях; ЦВО – в 48 воинских частях; ВВО – в 103 воинских частях [4].

Основные проблемные вопросы при организации питания:

– здания столовых, продовольственных складов и овощехранилищ находятся в неудовлетворительном санитарно-техническом состоянии, большинство из них требуют капитального ремонта с заменой всех внутренних инженерных коммуникаций, восстановления вытяжной вентиляции с механическим побуждением;

– в ряде гарнизонов холодная вода подается по часам, производственные цеха не имеют подводки горячего водоснабжения;

– недостаточно комплектов технологического оборудования, имеющееся оборудование эксплуатируется более 5–8 лет, постоянно выходит из строя;

– нарушается технология приготовления пищи, на рабочих местах отсутствуют технологические карты на приготовляемые блюда. Приготовленные холодные закуски, разделанная рыба хранятся до начала раздачи без холода в связи с отсутствием холодильного оборудования и неподключением линий раздач к электроснабжению;

– в ряде столовых отсутствуют договоры на обслуживание технологического, холодильного оборудования, весоизмерительных приборов;

– некомплект персонала столовых составляет от 10 до 40% от штатного расписания;

– персонал столовых в отдаленных военных гарнизонах набирается из жителей рядом расположенных населенных пунктов, для которых проблематично пройти в полном объеме медицинский осмотр и обследования в соответствии с требованиями приказа МЗ и СР РФ от 12.04.2011 г. № 302н [13] вследствие отсутствия в населенных пунктах медицинских организаций, лицензированных на данный вид деятельности;

– при организации питания на полевых выходах в настоящее время основными проблемами являются организация бесперебойного обеспечения твердым топливом и питьевой водой для приготовления пищи, мытья котелков.

В ходе контрольных (надзорных) мероприятий осуществлялся лабораторный контроль с использованием инструментальных и лабораторных методов. Так, в 2015 г. проведено [4]:

– обследований столовых, осуществляющих питание военнослужащих, – 4241 (в 2014 г. – 5279, снижение – 19,7%),

– обследований столовых с использованием инструментальных методов исследований состояния столовых – 19950 (в 2014 г. – 33989, снижение – 41,3%) и с использованием лабораторных исследований – 103691 (в 2014 г. – 159517, снижение – 35%);

– определение химического состава и энергосодержания рационов и отдельных блюд – 17768 (в 2014 г. – 25688, снижение – 30,8%);

– весовой контроль доведения норм продовольственного пайка – 11798 (в 2014 г. – 18613, снижение – 36,6%);

– определение содержания витамина «С» в овощах и готовой пище – 3262 (в 2014 г. – 3531, снижение – 7,6%);

– исследование качества и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов – 12284 (в 2014 г. – 14302, снижение – 14,1%);

– проведено смывов на санитарно-показательную микрофлору на объектах питания – 164682 (в 2014 г. – 192115, снижение – 14,3%).

Санитарно-эпидемиологическая характеристика организации водоснабжения. Состояние водоснабжения отдельных войсковых частей и подразделений по-прежнему не обеспечивает санитарно-эпидемиологическое благополучие личного состава.

Качество подаваемой питьевой воды не соответствует требованиям санитарных правил и норм по микробиологическим и физико-химическим показателям в 369 военных городках военных округов: ЗВО – в 69 военных городках; ЮВО – в 19 военных городках; ЦВО – в 29 военных городках; ВВО – в 252 военных городках [1, 4].

Основными причинами нарушений в организации водоснабжения являются:

– отсутствие работ по реконструкции сооружений водоснабжения;

– необходимость замены более 60% труб водоснабжения и канализации;

– отсутствие у большинства водоисточников санитарно-эпидемиологических заключений о пригодности их использования в хозяйственно-питьевых целях;

– отсутствие проектов и самих зон санитарной охраны водоисточников;

– отсутствие организации зоны санитарной охраны водозаборных сооружений;

– проведение производственного лабораторного контроля эксплуатирующими организациями проводится не в полном объеме, а в ряде гарнизонов – отсутствие организации данного вида контроля.

Канализация и очистка территории. В районах ответственности центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора МО РФ находится 10296 военных городков (ЗВО – 7179, ЮВО – 686, ЦВО – 1962, ВВО – 469). Удаление бытовых отходов организовано силами открытого акционерного общества «Славянка» и общества с ограниченной ответственностью «АСП» [4].

При проведении надзорных мероприятий установлено, что несвоевременно вывозились твёрдые бытовые и пищевые отходы, имели место свалки отходов в 131 военном городке четырёх военных округов: ЗВО – в 20 военных городках; ЮВО – в 17 военных городках; ЦВО – в 23 военных городках; ВВО – в 71 военном городке.

Основными причинами несвоевременного вывоза твёрдых бытовых и пищевых отходов явились:

– несоблюдение условий Государственного контракта со стороны подрядных организаций (нерегулярность вывоза и недостаточное количество контейнеров для мусора);

– недостаточное (несвоевременное) финансирование со стороны Министерства обороны РФ.

Очистные сооружения и система канализации находятся в неудовлетворительном состоянии в 139 воинских частях военных округов: ЗВО – в 32 воинских частях; ЦВО – в 25 воинских частях; ВВО – в 78 воинских частях; ЮВО – в 4 гарнизонах функционируют в режиме аварийного сброса (Буйнакск, Ботлих, Шали, Борзой).

Основными причинами неудовлетворительной работы объектов очистки сточных вод являются:

– несоблюдение проектного режима эксплуатации сооружений;

– физический износ основного оборудования;

– практическое отсутствие программ и самого производственного контроля;

– неудовлетворительное техническое состояние аэротенков;

– устаревшая конструкция и технология обработки стоков;

– недостаточное обеззараживание стоков (примитивное его проведение);

– непроведение реконструкции очистных сооружений.

Санитарно-эпидемиологическая характеристика организации банно-прачечного обслуживания. В большинстве бань и прачечных улучшились условия помывки личного состава, более качественно проводится дезинфекционная обработка, соблюдается температурный режим. Для помывки личного состава во многих воинских частях оборудованы душевые в количестве от 3 до 5 штук на подразделение, которые обеспечены централизованным холодным водоснабжением, автономным горячим водоснабжением, канализацией. В подразделениях воинских частей для стирки вещевого имущества личный состав обеспечен автоматическими стиральными машинками.

Неудовлетворительное техническое состояние бань и изношенность оборудования прачечных зарегистрировано в 37 военных городках военных округов: ЗВО – в 12 военных городках; ЮВО – в 2 военных городках; ЦВО – в 13 военных городках; ВВО – в 10 военных городках [4].

Нерешёнными вопросами банно-прачечного обслуживания остаются:

– вопросы планировки: планировка 133 бань в ВВО и 46 бань в ЦВО не позволяет организовать их работу в режиме санпропускников;

– недостаточная общая мощность бань и прачечных, что не в полной мере обеспечивает необходимые потребности в помывке личного состава и стирке белья;

– отсутствие во многих военных городках централизованного горячего водоснабжения (установленные электрические водонагреватели не обеспечивают необходимого количества горячей воды для проведения помывки личного состава);

– недостаточное финансирование капитального строительства и ремонта объектов вещевой службы;

– перебои в подаче пара, холодной или горячей воды более чем на 6 часов либо давление пара ниже двух атмосфер;

– непредусмотренность в казарменных помещениях помещений для раздевания, сбора грязного и выдачи чистого белья ввиду отсутствия необходимых площадей.

Государственный санитарно-эпидемиологический надзор за организацией военного труда. Обобщение и анализ результатов медицинского контроля и государственного санитарно-эпидемиологического надзора

осуществляется ежегодно, по результатам обобщения материалов работы за отчётный год оформляются директивы и указания по профилактике профессиональных заболеваний.

В ходе осуществления государственного санитарно-эпидемиологического надзора за объектами военного труда в 2015 г. 2241 объект обследован с использованием лабораторных и инструментальных методов исследований. Первостепенное внимание в процессе санитарно-эпидемиологического надзора за условиями военного труда уделяется паркам воинских частей в связи с возможным возникновением травм, профессиональных заболеваний и отравлений, простудных и кожных заболеваний. Повторно обследован 331 объект, часть из которых – парки и мастерские (46,5%).

Основными проблемными вопросами при организации контрольных и надзорных мероприятий на объектах с ИИИ, ЭМИ, КРТ, ядовитыми техническими жидкостями (ЯТЖ) и другими вредными факторами являются [4, 11, 16]:

– низкая укомплектованность центров ГСЭН МО РФ специалистами (25%) отделений токсикологии, радиологии и военного труда санитарно-гигиенических отделов (радиология – это клиническая специальность, в данном контексте уместнее использовать термин – радиационная гигиена);

– отсутствие в штате отделения токсикологии, радиологии и военного труда санитарно-гигиенического отдела должности врача по радиационной гигиене, что не позволяет осуществлять надзор, оформление экспертных заключений в отношении организаций, эксплуатирующих источники ионизирующего излучения и передающих радиотехнические объекты;

– недостаточный объём выделяемых центрам ГСЭН МО РФ денежных средств на поверку измерительных приборов, на закупку программного обеспечения для автоматизированных рабочих мест, в том числе специализированного программного обеспечения для обработки данных по передающим радиотехническим объектам;

– отсутствие индивидуальной дозиметрии персонала группы А в связи с отсутствием финансирования.

Во многих войсковых частях основными проблемными вопросами в организации труда в парках является:

– неудовлетворительное техническое состояние объектов военного труда войсковых частей, обусловленное высокой степенью изношенности основных фондов, сетей и коммуникаций;

– отсутствие централизованного отопления и водоснабжения;

– отсутствие принудительной вентиляции и системы отвода выхлопных газов на участках регулировки двигателей, неэффективность или отсутствие принудительной приточно-вытяжной вентиляции на рабочих местах в ПТОРах;

– отсутствие необходимого набора помещений аккумуляторных и систем вытяжной вентиляции от места зарядки аккумуляторных батарей, отсутствие нейтрализующих растворов;

– нерешенность вопросов оборудования моек военной техники и автотранспорта системами очистки и оборотного использования воды, что приводит к загрязнению почвы и водных объектов горюче-смазочными материалами;

– отсутствие специальных средств при переливании агрессивных жидкостей; отсутствие средств защиты (шланговый противогаз, спасательный пояс с веревкой при проведении особо опасных работ по зачистке резервуаров);

– отсутствие средств защиты органов дыхания и кожных покровов при работе с ядовитыми и агрессивными жидкостями;

– отсутствие в парковых зонах организованных площадок для сбора твердых бытовых отходов и металлолома;

– отсутствие утвержденных списков лиц, занятых во вредных условиях труда;

– отсутствие условий для соблюдения правил личной гигиены в некоторых парках [1–4, 10].

Общими недостатками на таких объектах являются:

– понижение температуры воздуха рабочих помещений в холодный период года значительно ниже допустимых величин;

– недостаточное искусственное освещение в стояночных боксах и зонах ПТОР.

Заключение. Санитарно-эпидемиологическая обстановка в ВС РФ в целом оценивается как благополучная. Уровень и структура первичной заболеваемости военнослужащих по призыву и контракту на протяжении последних пяти лет остаются стабильными. Однако, в отдельных воинских частях (учреждениях) военных округов по некоторым нозологическим формам санитарно-эпидемиологическая обстановка в 2015 г. определялась как неустойчивая.

Условия размещения, питание, водоснабжение, банно-прачечное обслуживание личного состава в большинстве случаев соответствуют уставным требованиям, а также санитарным правилам и нормам. Нарушения, выявляемые в процессе осуществления государственного санитарно-эпидемиологического надзора и медицинского контроля, устраняются. Те нарушения или недостатки, которые требуют значительных материальных затрат, командование включает в перспективные планы развития и совершенствования материально-технической базы.

Литература

1. Азаров, И.И. Физиолого-гигиенические требования к водоснабжению военнослужащих в Арктической зоне / И.И. Азаров, С.С. Бутаков, Б.И. Жолус // Воен. мед. журн. – 2016. – Т. 337. – № 10. – С. 44–51.

2. Азаров, И.И. Питьевая вода моряков. История и современность / И.И. Азаров [и др.] // Мор. мед. – 2016. – Т. 2, № 3. – С. 22–32.

3. Азаров, И.И. Состояние и перспективы развития радиационной гигиены в Военно-морском флоте / И.И. Азаров [и др.] // Воен. мед. журн. – 2014. – Т. 335. – № 12. – С. 37–43.

4. Бутаков, С.С. Обзор заболеваемости военнослужащих ВС РФ и деятельности ЦГСЭН МО РФ в 2015 г. / С.С. Бутаков [и др.] // Инф. сб. № 1. – М., 2016. – 75 с.

5. Гребеньков, С.В. Военно-морская и радиационная гигиена: традиции, инновации, перспективы / С.В. Гребеньков, Б.И. Жолус, В.Г. Чвырёв // Воен. мед. журн. – 2011. – Т. 332. – № 2. – С. 83–87.

6. Котов, С.С. Актуальные проблемы выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в частях и учреждениях Западного военного округа / С.С. Котов и др. // Мат. Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 150-летию кафедры общей и военной гигиены с курсом военно-морской и радиационной гигиены Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (23–24 апреля 2015 г.). – СПб., ВМА, 2015. – С. 125.

7. Омельчук, В.В. Научно-исторические аспекты преподавания радиационной гигиены в Военно-медицинской академии / В.В. Омельчук, И.В. Петреев // Радиационная гигиена. – 2013. – Т. 6. – № 4. – С. 35–38.

8. Первая в России кафедра гигиены (к 150-летию основания кафедры) / под ред. доцента С.М. Кузнецова. – СПб.: ВМА, 2015. – 264 с.

9. Петреев, И.В. Факторы, препятствующие достижению санитарно-эпидемиологического благополучия / И.В. Петреев, Э.П. Соловей // Мат. Всеросс. науч.- практ. конф., посвящ. 110-летию проф. П.Е. Калмыкова. – СПб., ВМА, 2011. – С. 216.

10. Петреев, И.В. Организационно-методические аспекты выполнения радиационно-гигиенических мероприятий в Военно-медицинских организациях / И.В. Петреев, С.В. Цветков // Сб. тез. междун. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы радиационной гигиены». – СПб., СПб НИИ РГ, 2014. – С. 156–158.

11. Петреев, И.В Перспективные направления совершенствования радиационно-гигиенических мероприятий в Вооруженных силах Российской Федерации // И.В. Петреев, С.В. Цветков // Матер. Всеарм. науч. практ. конф. «Опыт применения сил и средств медицинской службы ВС РФ (МО СССР) при ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций» (25.11.2016 г.). – СПб.: ВМА, 2016. – С. 213–214.

12. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 11.01.2011 г. № 1 (ред. от 21.07.2016 г.) «Об утверждении СП 3.1.5.2826-10 «Профилактика ВИЧ-инфекции». – Росс. газета, № 81, от 15.04.2011. – С. 2-3.

13. Приказ МЗ и СР РФ от 12.04.2011 г. № 302н (ред. 05.12.2014 г.) «Об утверждении перечня вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования) работников, занятых на тяжёлых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда». – М.: Б.и., 2011. – 126 с.

14. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». – М.: Б.и., 2014. – 38 с.

15. Приказ Министерства обороны от 21.06.2011 г. № 888. (ред. 25.02.2016 г.) «Об утверждении Руководства по продовольственному обеспечению военнослужащих Вооружённых сил Российской Федерации и некоторых других категорий лиц, а также обеспечению кормами (продуктами) и подстилочными материалами штатных животных войсковых частей в мирное время». – М.: Б.и., 2011. – 280 с.

16. Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в МО РФ / Результаты радиационно-гигиенической паспортизации в субъектах РФ за 2011 г. (радиационно-гигиенический паспорт РФ). – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – С. 92–95.

17. Руководство по организации питания личного состава воинских частей и учреждений Вооруженных сил Российской Федерации. – М., 2002. – 56 с.

18. Указ Президента РФ от 10.11.2007 г. № 1495 (ред. от 25.03.2015 г.) «Об утверждении общевоинских уставов Вооружённых Сил Российской Федерации». «Устав внутренней службы Вооружённых сил РФ». - Собрание законодательства РФ № 47, 19.11.2007. – ст. 5749.

19. Федеральный закон Российской Федерации от 27.05.1998 г. № 76 (ред. от 03.07.2016 г.) «О статусе военнослужащих». – Росс. газета № 104 от 02.06.1998. – С. 2-3.

20. Федеральный закон от 30.03.1999 г. (ред. 03.07.2016 г.) № 52 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения». – Собрание законодательства РФ № 14, 05.04.1999. – ст. 1650.

21. Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 г. № 323 (ред. 03.07.2016 г.) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Собрание законодательства РФ № 48, от 28.11.2011. – ст. 6724. (п. 2, ст. 2, гл. I).

22. Фисун, А.Я. Медицинское обеспечение Вооруженных Сил Российской Федерации: итоги деятельности и задачи на 2016 г. / А.Я. Фисун // Воен. мед. журн. – 2016. – Т. 337. – № 1. – С. 4–21.

I.I. Azarov, S.S. Butakov, B.I. Zholus, I.V. Petreev, V.Yu. Tegza

Sanitary-epidemiological situation in the Armed Forces of the Russian Federation

Abstract. *The analysis of infectious morbidity in the Armed Forces of the Russian Federation in 2015 was carried out, the level and structure of primary morbidity of conscripts and contract servicemen are estimated. It was found that for the most relevant for troops are respiratory diseases (acute respiratory infectionsand pneumonia), group «childhood infections», acute intestinal infections, tuberculosis and diseases of the skin and subcutaneous tissue. At the same time immunoprophylaxis in the Armed Forces of the Russian Federation is one of the important methods of prevention of infectious diseases. To increase the effectiveness of immunoprophylaxis it is expedient to amend the regulations. The results of control (supervisional) measures are provided in the framework of realization of the state sanitary-epidemiologic inspection at servicemen life-support objects, and main causes of Russian sanitary legislation offence are indicated. Some problems which provide stable sanitary-epidemiologic situation in the Rusian Armed Forces are pointed out as well. It is recognized that in the majority of cases the conditions concerning the location, food-, water supply- and bath-laundry services correspond to the federal and departmental sanitary legislation. Military work conditions allow for preventing traumatic and occupational diseases. The authors emphasize that radiation hygiene occupies a highly important place in the occupational hygiene. In general, the sanitary-epidemiological situation in the Armed Forces of the Russian Federation assessed as prosperous. The level and structure of primary morbidity of conscripts and contract servicemen during the last five years have remained stable. However, in some military units (institutions) of military districts the sanitary-epidemiological situation for some nosological forms in 2015 was defined as unstable.*

Key words: *servisemen diseases, immunoprofylaxis, life-support objects, sanitary-epidemiologic situation and state supervision, military work conditions, radiation hygiene.*

Контактный телефон: +7-921-633-93-50; e-mail: petreev@rambler.ru

УДК 616.99 (470.46)

Р.С. Аракельян[1], Х.М. Галимзянов[1], Э.Д. Гасанова[2], Е.В. Мирекина[1], Е.И. Окунская[3]

Анализ эпидемиологической ситуации по малярии в Астраханском регионе за 2000–2016 гг.

[1]Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань
[2]Областная инфекционная клиническая больница им. А.М. Ничоги, Астрахань
[3]Детская городская поликлиника № 3, Астрахань

Резюме. *Малярия всегда считалась одной из очень сложных проблем в медицине. Распространение этого заболевания во всем мире, миллионы жертв, которые оно уносило, естественно, привлекали к себе огромное внимание ученых разных стран. В Астраханской области с 2000 по 2016 г. зарегистрировано 90 случаев малярии. Наибольшее число случаев отмечалось в 2000 и 2001 гг., когда у человека было зарегистрировано 20 (22,2%) и 35 (38,9%) случаев малярии соответственно. Начиная с 2002 г., в регионе наметилась тенденция к снижению числа случаев малярии. Малярия регистрировалась во всех возрастных группах. Так, на долю детей в возрасте от 2 до 17 лет приходилось 23,3%, на долю взрослого населения, заболевшего малярией, приходилось 76,7%. Случаи малярии регистрировались как в городской – 64,4%, так и в сельской – 33,3% местностях. В 2,2% случаев регистрировалась малярия у лиц, находящихся проездом через г. Астрахань. Наиболее часто регистрировались случаи трехдневной малярии – 93,4%. Тропическая малярия регистрировалась в редких случаях – 4,4%. В единичных случаях регистрировались четырехдневная и овале-малярия – по 1,1%. За анализируемый период времени у лиц, проживавших в Астраханском регионе, отмечались случаи завозной малярии – 77,8%, вторичной от завозной – 12,2% и рецидивы малярии – 10%. Завоз малярии в Астраханскую область осуществлялся из стран Содружества Независимых Государств и Африканского континента. Случаи малярии регистрировались практически весь календарный период года, кроме декабря. Наибольшее число случаев – 75,6% было зарегистрировано в весенне-осеннее время с мая по сентябрь. В последние годы в связи со снижением численности мигрантов из стран Содружества Независимых Государств и Африканского контингента, в Астраханской области отмечается уменьшение числа случаев малярии. Завоз малярии в Астраханский регион, в основном, отмечался из Азербайджана и Таджикистана.*

Ключевые слова: *завозные случаи, Астраханская область, трехдневная малярия, заболеваемость, заболевшие, комары, мигранты, Африканский континент.*

Введение. В настоящее время в Российской Федерации стали регистрироваться различные трансмиссивные инфекции, переносчиками которых являются кровососущие членистоногие (комары и клещи), из которых одна часть характерна для российских регионов, как с теплым и жарким климатом [2, 4, 6, 8, 9], так и для северных регионов [11], другая часть инфекций постоянно завозятся в нашу страну из-за рубежа туристами либо мигрантами [10]. К числу таких трансмиссивных завозных инфекций относится малярия.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 2 млрд жителей планеты, в основном проживающих в регионах с тропическим и субтропическим климатом, подвержены высокому риску заражения. В мире ежегодно заболевает малярией около 300–500 млн человек, число смертельных исходов достигает 1,7–2,5 млн, преимущественно в экваториальной Африке и Юго-Восточной Азии [3].

Малярия всегда считалась одной из очень сложных проблем в медицине. Распространение этого заболевания во всем мире, миллионы жертв, которые оно уносило, естественно, привлекали к себе огромное внимание ученых разных стран [5]. Малярия появилась на нашей планете около 4–12 тысяч лет назад, после того, как изменился климат и образовалось большое количество озер, где могли размножаться комары. Клиническая картина лихорадочных приступов при малярии описана Гиппократом за 400 лет до н. э. Известна была эта болезнь и в Древней Руси [5].

Как одна из древнейших болезней человека малярия принадлежит к категории так называемых вновь возвращающихся («re-emerging» – англ.) инфекций. До середины XX века малярия являлась одной из самых актуальных тропических болезней в мире. Глобальная программа ликвидации малярии, начатая в 1955 г. под эгидой ВОЗ, не достигла своей конечной цели, однако привела к значительному снижению заболеваемости и смертности от нее [3].

Однако в течение последних 20 лет положение с малярией медленно, но неизменно вновь ухудшается. Наблюдается ее постепенный возврат на ранее освобожденные территории. Возникновение эпидемий связано с определенными социально-экономическими предпосылками (массовая миграция населения, экономические кризисы, военные конфликты), а также и с экологическими причинами (развитие резистентности к противомалярийным

препаратам у возбудителей и к инсектицидам у переносчиков) [3].

Ежегодно в мире возникает от 300 до 500 млн клинических случаев малярии, 4/5 из них отмечается на Африканском континенте. Большинство смертей от этой инфекции приходится на детей Африки, где ежедневно умирает около 3000 человек, а во всем мире ежегодно – около 1,5–2,7 млн [12].

В 2015 г. было впервые объявлено о сокращении до нулевого уровня числа эндемичных случаев заболевания малярией в Европейском регионе, что полностью соответствовало цели, сформулированной в Ташкентской декларации о необходимости элиминации малярии в Регионе к 2015 г [7].

Цель исследования. Анализ заболеваемости населения малярией на территории Астраханской области с 2000 по 2016 г.

Материалы и методы. По данным Управления Роспотребнадзора в Астраханской области, с 2000 по 2016 г. зарегистрировано 90 случаев малярии [1]. Наибольшее число случаев отмечалось в 2000 и 2001 гг., когда у человека было зарегистрировано 20 (22,2%) и 35 (38,9%) случаев малярии соответственно. Начиная с 2002 г., в регионе наметилась тенденция к снижению числа случаев малярии. Так, в 2002 г. было зарегистрировано 11 (12,2%) случаев, в 2003 г. – 8 (8,9%) случаев, в 2004 г. – 7 (7,8%) случаев, в 2005 г. – 6 (6,7%) случаев. В последующие 2 года (2006 и 2007 гг.) малярия в Астраханской области не регистрировалась, и только в 2008 г. у ребенка был зарегистрирован 1 случай (1,1%) малярии. В 2014 г., спустя пятилетний перерыв в Астраханской области вновь были зарегистрированы 2 случая (2,2%) завозной малярии. В последующие годы (2015 и 2016 гг.) случаи малярии в Астраханском регионе не регистрировались.

Результаты и их обсуждение. По половой принадлежности преобладали мужчины – 80%. На долю женщин приходилось 20%. Малярия регистрировалась во всех возрастных группах. Так, на долю детей в возрасте от 2 до 17 лет приходилось 23,3%, в том числе на долю детей до года – 1 ребенок (5 мес.) – 1,1%, детей дошкольного возраста (2 ребенка по 2 и 5 лет) 4,4% и на долю детей школьного возраста – 17,8%. На долю взрослого населения, заболевшего малярией, приходилось 76,7%, в том числе работающее население в возрасте от 24 до 56 лет – 63,3%, студенты средних и высших учебных заведений – 12,2% и пенсионеры – 1,1%. Случаи малярии регистрировались как в городской – 64,4%, так и в сельской – 33,3% местностях. В 2,2% случаев регистрировалась малярия у лиц, находящихся проездом через г. Астрахань.

Наиболее часто случаи малярии отмечались у лиц, проживающих в Ленинском районе г. Астрахани, – 30%. Почти в 2 раза реже случаи малярии регистрировались у лиц, проживавших в Советском и Кировском районах г. Астрахани – по 16,7%. В единичном случае – 1,1% случай малярии был зарегистрирован у жителя Трусовского района города.

В сельской местности случаи малярии отмечались у лиц, проживавших в Красноярском – 8,9%, Наримановском – 8,9%, Ахтубинском – 5,6%, Харабалинском – 4,4%, Черноярском – 2,2%, Камызякском и Лиманском районах Астраханской области – по 1,1%.

По видовому составу регистрировались 4 вида малярии: трехдневная, четырехдневная, тропическая и овале-малярия. Так, наиболее часто регистрировались случаи трехдневной малярии – 93,4% (84 человека). Тропическая малярия регистрировалась в редких случаях – 4,4% (4 человека). В единичных случаях (по 1 человеку) регистрировались четырехдневная и овале-малярия – по 1,1%.

За анализируемый период времени у лиц, проживавших в Астраханском регионе, отмечались случаи завозной малярии – 77,8%, вторичной от завозной – 12,2% и рецидивы малярии – 10%.

Завоз малярии в Астраханскую область осуществлялся из стран Содружества Независимых Государств (СНГ) и Африканского континента. Так, из стран СНГ наиболее часто завоз малярии осуществлялся из Азербайджана – 58,9% и Таджикистана – 31,1%. В редких случаях завоз осуществлялся из Армении и Узбекистана – по 2,2%. Из стран Африки завоз осуществлялся из Экваториальной Гвинеи – 2,2%, Мавритании, Мозамбика и Республики Кот д' Ивуар – по 1,1%.

Случаи малярии регистрировались практически весь календарный период года, кроме декабря. Наибольшее число случаев – 68 человек (75,6%) было зарегистрировано в весенне-осеннее время (май – сентябрь) – время активного лета комаров. В другие месяцы также у жителей Астраханского региона регистрировались случаи малярии: апрель – 12,2%, март – 6,7%, октябрь – 2,2%, январь, февраль и ноябрь – по 1,1%.

Заключение. В последние годы в связи со снижением численности мигрантов из стран СНГ и Африканского континента, в Астраханской области отмечается уменьшение числа случаев малярии. Завоз малярии в Астраханский регион, в основном, отмечался из Азербайджана и Таджикистана.

Литература

1. Аракельян, Р.С. Малярия в Астраханской области / Р.С. Аракельян [и др.] // Совр. пробл. развив. фун. и прикл. наук. – 2016.– С. 4–7.
2. Бедлинская, Н.Р. Клиническое течение Астраханской риккетсиозной лихорадки в зависимости от наличия тромбогеморрагического синдрома / Н.Р. Бедлинская [и др.] // Инф. болезни. – 2016. – Т. 14, № 1. – С. 31.
3. Божко, В.Г. Малярия: диагностика, лечение, профилактика / В.Г. Божко [и др.] //Лекарств. вестн. – 2010. – № 6. – С. 23–28.
4. Василькова, В.В. Современные клинико-эпидемиологические особенности трансмиссивных природно-очаговых инфекций на территории Астраханской области / В.В. Василькова, И.В. Черенов, Б.И. Кантемирова // Новая наука: совр. сост. и пути развития. – 2016. – № 2–2 (62). – С. 35–39.

5. Горелов, Л.Е. Из истории борьбы с малярией / Л.Е. Горелов // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 503–504.

6. Имамутдинова, Н.Ф. Клинико-лабораторные особенности течения клещевых пятнистых лихорадок в экзантематозном периоде / Н.Ф. Имамутдинова, О.В. Мартынова, Н.Р. Бедлинская // Научн.-метод. журн. концепт. – 2016. – Т. 11. – С. 3026–3030.

7. Информационный бюллетень ВОЗ Копенгаген, 20 апреля 2016 г.

8. Карпенко, С.Ф. Оптимизация терапии коксиеллеза сочетанием стандартного лечения с индуктором интерферонов / С.Ф. Карпенко [и др.] // Журн. инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 43–44.

9. Мирекина, Е.В. Состояние дыхательной системы у больных Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ) / Е.В. Мирекина [и др.] // Междунар. журн. эксперимент. образования. – 2013. – № 3. – С. 143.

10. Новак, К.Е. Анализ малариологической ситуации в Северо-Западном федеральном округе в 2012–2016 годах / К.Е. Новак [и др.] // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: тез. III Всеросс. научн.-практ. конф. с междунар. участ. – 2016. – С. 207–208.

11. Новак, К.Е. Проблемы диагностики и терапии малярии на территории Северо-Западного федерального округа / К.Е. Новак [и др.] // Нерешенные вопр. этиотропной терапии акт. инфекции. – 2016. – С. 48–49.

12. Юрченко, Ю.А. Малярия в Новосибирской области. Ретроспектива и современность / Ю.А. Юрченко, О.Э. Белевич, И.М. Рубан // Сиб. мед. журн. – 2011. – Т. 26, № 1–3. – С. 172–177.

R.S. Arakelyan, H.M. Galimzyanov, E.D. Gasanova, E.V. Mirekina, E.I. Okunskaya

Analysis of epidemiological situation of malaria in the astrakhan region over the 2000—2016

Abstract. *Malaria has always been considered one of the very difficult problems in medicine. The spread of the disease around the world, millions of victims, which it has carried out, of course, attracted great attention of scientists from different countries. In the Astrakhan region from 2000 to 2016 reported 90 cases of malaria. The largest number of cases was noted in 2000 and 2001, when a person has been reported 20 (22,2%) and 35 (38,9%) cases of malaria, respectively. Since 2002 the region has been a tendency to reduce the number of malaria cases. Malaria was recorded in all age groups. Thus, the share of children aged 2 to 17 years old accounted for 23,3% share of the adult population, sick with malaria accounted for 76,7%. Malaria cases were recorded in the city – 64.4% and in rural areas – 33,3% of the territory. In 2,2% of cases of malaria recorded in people who are passing through the city of Astrakhan. The most frequently reported cases of vivax – 93,4%. Tropical malaria recorded in rare cases – 4,4%. In a few cases recorded four-and an oval-malaria – by 1,1%. During the analyzed period, the persons living in the Astrakhan region, there have been cases of imported malaria – 77,8% of the imported secondary – 12,2% and the recurrence of malaria – 10%. Delivery of malaria in the Astrakhan region was carried out from the Commonwealth of Independent States and the African continent. Malaria cases were recorded almost the entire period of the calendar year, except December. The largest number of cases – 75,6% was recorded in the spring and autumn period from May to September. In recent years, due to lower number of migrants from the Commonwealth of Independent States and the African contingent in the Astrakhan region marked decrease in the incidence of malaria. Delivery of malaria in the Astrakhan region, mainly celebrated in Azerbaijan and Tajikistan*

Key words: *imported cases, Astrakhan region, a three-day malaria, morbidity, sick, mosquitoes, migrants, African continent.*

Контактный телефон: 8-927-281-27-86; rudolf_astrakhan@rambler.ru

УДК 614.253.81

А.А. Груздева[1], Д.Л. Мушников[2], Е.А. Харитонова[1]

Подготовленность потребителей и производителей медицинских услуг к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

[1]Костромская окружная больница Костромского округа № 1, Кострома
[2]Ивановская государственная медицинская академия, Иваново

Резюме. *Профилактическая направленность отечественного здравоохранения, являясь приоритетной задачей в советский период, и в настоящее время продолжает оставаться приоритетом. Социально-экономические и политические перемены в обществе, преобразования в самом здравоохранении отрицательно повлияли на сложившуюся систему профилактики, нарушили организационные взаимосвязи, вызвали перенастрой сознания медицинских работников на лечебную работу. Введение обязательного медицинского страхования не привело к улучшению финансового обеспечения профилактических программ и не позволило заинтересовать медицинских работников в конечных результатах их деятельности. Вместе с тем анализ данных санитарной статистики указывает на продолжающийся рост числа сердечно-сосудистых заболеваний. Следовательно, проблема улучшения профилактики данной патологии по-прежнему требует пристального внимания. Для выхода из создавшейся ситуации в условиях недофинансирования профилактики основной акцент должен быть сделан на повышении уровня гностической подготовленности производителей и потребителей медицинских профилактических услуг, т.е. уровня знаний медицинских работников и информированности пациентов по этим вопросам. Необходимость одновременного воздействия на эти объекты определена принципами системного подхода, когда при оказании медицинской услуги формируется система «потребитель – производитель конкретной медицинской услуги», в частности профилактической, и результативность ее функционирования будет определяться в том числе степенью подготовленности этих компонентов к взаимодействию.*

Ключевые слова*: гностическая подготовленность, производители медицинских услуг, потребители медицинских услуг, сердечно-сосудистые заболевания, врач-терапевт, медицинский персонал, эффективность.*

Введение. Недостаточный уровень гностической готовности к обеспечению профилактики важнейших неинфекционных заболеваний производителей и потребителей медицинских услуг влияет на снижение результативности работы как первичного, так и стационарного звена здравоохранения. Изучение и анализ знаний медицинского персонала на различных (стационарных и поликлинических) участках по вопросам профилактической медицины в структуре профессиональной деятельности поможет в разработке организационной модели по повышению уровня знаний по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и тем самым будет способствовать повышению качества этой работы. В обыденной практике медицинский персонал часто отмечает низкий уровень информированности пациентов в вопросах профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний. Также отмечается влияние на уровень гностической готовности пациентов качественных характеристик. Представляет интерес объективизация этих сведений, оценка самомнения пациента, что позволяет находить пути влияния на проблему. Исследование в этом направлении окажет воздействие на оба звена (производитель – потребитель медицинской услуги), будет способствовать повышению качества совместной работы.

Материалы и методы. Исследование проводилось среди врачей терапевтического профиля и пациентов аналогичного профиля на базе учреждений системы здравоохранения Костромской области. Объем исследования составил 154 врача и 400 пациентов. Определение необходимого числа наблюдений по методике Н.А. Плохинского [3], согласно которой для исследований со средней точностью (коэффициент точности 0,2) и надежностью = 0,95 вполне достаточен объем в 100 наблюдений, показало репрезентативность выборки.

Сбор материала проводился методом опроса по тест-картам знания вопросов профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, а также анкетам, отражающим отношение пациентов и врачей к профилактике заболеваний.

Апробация анкет и тестовых методик проведена в ходе пилотажного исследования. Программа обработки материала предусматривала расчет относительных и средних величин, их ошибок. Для выявления достоверных различий между изучаемыми признаками был

использован t-критерий Стьюдента, а для выявления связи между признаками – коэффициент ранговой корреляции.

Результаты и их обсуждение. Проверка знаний врачей выявила, что полное определение понятию «здоровье» (согласно Всемирной организации здравоохранения) смогли дать лишь 37,2% врачей, неверные ответы отмечались у 63,3% врачей без квалификационной категории ($p<0,05$), но в то же время они были нередки (72,4%) и у врачей с высшей категорией и большим стажем работы. Среди руководителей подразделений медицинских учреждений число правильных ответов было значительно выше (81,2%), чем у рядовых врачей (25,6%, $p<0,05$). Понятие «общественное здоровье» большинством опрошенных (89,7%) понимается верно, однако врачи часто ошибаются в показателях, его характеризующих.

Термин «профилактическая медицина» понимается большинством врачей (91,7%) как комплекс мероприятий по предупреждению и ранней диагностике заболеваний и не рассматривается как раздел медицинской науки и практики. При этом 84,5% опрошенных специалистов не смогли четко разграничить понятия «лечебная медицина» и «профилактическая медицина» (по цели, объекту, используемым методикам).

Анализ результатов опроса по основным понятиям, связанным с профилактической работой, показал следующее: верное толкование понятию «первичная профилактика» дали 72,3% терапевтов; понятию «вторичная профилактика» 48,9%; «третичная профилактика» 30,5%; понятию «диспансеризация» 70,5%. Количество неправильных ответов достоверно выше ($p<0,05$) было в группах врачей с высшей квалификационной категорией и со стажем работы более 10 лет, у специалистов без категории, а также у руководителей третьего уровня управления. Врачи амбулаторно-поликлинического звена достоверно ($p<0,05$) чаще давали правильные ответы, чем их коллеги на стационарном этапе.

Понимание врачом значимости профилактических мероприятий во многом связано со знанием им медико-демографической ситуации в районе обслуживания и в целом по стране. Как показал опрос, лишь 20,7% врачей знают современный уровень основных демографических показателей (смертности, рождаемости, средняя продолжительность жизни), структуру заболеваемости и смертности населения. Низкая подготовленность в этом вопросе чаще отмечалась среди врачей стационаров (89,7% не смогли дать ответ), а также специалистов без квалификационной категории и стажем работы более 15 лет.

Содержание терминов «валеология», «санология», «экология человека», «медицинская география» знакомо лишь 12,5% врачей, преимущественно руководителям, прошедшим цикл усовершенствования по общественному здоровью и здравоохранению. Определение понятий «образ жизни» и «здоровый образ жизни» 87,3% врачей дали верно, однако элементы (показатели), их характеризующие, знакомы далеко не всем специалистам. Наибольшую некомпетентность в этих вопросах показали врачи стационаров.

Установлено, что основные принципы российского здравоохранения знают 64,2% врачей, причем только 49,2% из них отметили его профилактическую направленность. Знакомы с содержанием концепции здравоохранения 5,4% опрошенных. Лучший уровень знаний по этим вопросам показали молодые врачи (до 30 лет), а также руководители подразделений терапевтического профиля.

Опрос показал низкий уровень информированности практических врачей всех специальностей как стационарного, так и поликлинического звена о задачах ВОЗ по программе «Здоровье в 21 веке» и международной программе интегрированной профилактики неинфекционных заболеваний «СИНДИ». Только 3,5% терапевтов смогли ответить на этот вопрос.

Дали определение скрининга, перечислили его виды и формы, принципы проведения, а также требования к ним только 24,2% врачей. При этом 52,3% руководителей подразделений терапевтического профиля, особенно поликлинического звена, лучше разбираются в этих понятиях.

Основные нормативные акты, регламентирующие проведение медицинских осмотров (периодических, предварительных, целевых), смогли перечислить только 20,6% врачей. При этом врачи стационара показали худшие результаты по данному вопросу, чем их коллеги в амбулаторно-поликлиническом звене.

Существенную роль в успехе первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний играет грамотно проведенная пропаганда медицинских знаний. Вместе с тем назвать принципы санитарного просвещения, перечислить типы, способы и средства пропаганды медицинских знаний смогли только 37,8% врачей. Хороший уровень знания факторов риска, наиболее часто встречающихся в практике сердечно-сосудистых заболеваний, показали 89,4% врачей терапевтического профиля.

В основе адекватного здоровья охранительного поведения пациента лежит его информированность о методах и формах сохранения своего здоровья и предупреждения обострения заболевания, поэтому нами изучены эти вопросы среди пациентов. Анализ медицинской информированности потребителей медицинских услуг проводили на основании данных о правовой (информированность о своих правах, как пациента), организационной (информированность о порядке и частоте обращения в лечебно-профилактические учреждения – ЛПУ), диагностической (информированность о признаках и методах диагностики), лечебной (информированность о лекарственных препаратах, применяемых при заболевании, и порядке их приема) и профилактической (информированность о методах

предупреждения обострения заболевания) информированности.

Уровень знаний о методах оздоровления и поддержания здоровья пациентов по параметру «Профилактическая информированность» оценен в 4,1 балла, при этом дали себе отличную и хорошую оценку 55,7% пациентов.

По параметру «Организационная информированность» (о порядке и частоте обращения в ЛПУ, о спектре оздоровительных и профилактических услуг, которые можно получить в учреждениях здравоохранения города) достаточно полный уровень знаний отмечен у 28,8% больных. С данными о распределении потребителей медицинских услуг по уровню параметра «Информированность о правах пациента» хорошо знакомы со своими правами 25,2% пациентов.

При оценке состояния параметра «Лечебная информированность» (о лекарственных препаратах, применяемых при заболевании, и порядке их приема) выявлено, что 23,6% потребителей медицинских услуг терапевтического профиля оценили уровень знаний как отличный и хороший, дали удовлетворительную оценку 50,3% опрошенных.

Установлено, что только 29,06% потребителей медицинских услуг терапевтического профиля по параметру «Диагностическая информированность» (о признаках и методах диагностики) имеют хороший уровень информированности о характере течения заболевания и факторах, влияющих на его обострение, тогда как 43,84% опрошенных имеют недостаточный, а 27,1% низкий уровень знаний по этому вопросу.

Уровень знаний о методах оздоровления и поддержания здоровья пациентов соответствовал 4,3 баллам, при этом 55,7% пациентов терапевтического профиля дали себе отличную и хорошую оценку, 30,8% – удовлетворительную, 13,5% – неудовлетворительную.

Выявлено, что городские пациенты имеют более высокую медицинскую информированность, чем сельские жители, в том числе по таким вопросам, как: методы оздоровления (4,3 и 3,5 соответственно), вопросы физической культуры (4,3 и 3,7 балла соответственно), вопросы санитарно-гигиенической культуры (4,2 и 3,5 балла соответственно), права пациента (3,8 и 2,9 балла соответственно), методы предупреждения обострения заболевания (4,2 и 3,6 балла соответственно).

Общий индекс совпадения гностической готовности потребителей и производителей медицинских профилактических услуг составил 84%.

По результатам корреляционного анализа установлено, что на уровень гностической готовности пациентов влияют их качественные характеристики (r=+0,73), в том числе уровень образования, характер трудовой деятельности (интеллектуальный или физический), мотивация к сохранению здоровья, стремление к саморазвитию по вопросам профилактики.

Показано, что уровень подготовленности значительной части врачебного персонала по вопросам теории и практики профилактической работы по ряду позиций является неудовлетворительным. Врачи подразделений стационара имеют более низкую подготовленность по вопросам профилактической медицины, чем их коллеги в поликлиническом звене. Большинством медицинских работников не осознана значимость профилактических мероприятий в структуре профессиональной деятельности. С увеличением стажа практической работы врача, без регулярной актуализации и пополнения знаний происходит их профессиональное «выгорание».

Низкая заработная плата, перегрузки и неблагополучные условия труда являются факторами, ограничивающими реализацию профессионального потенциала медицинских работников, и, как следствие, приводят к дефектам профилактической помощи. Наличие у 62,5% врачей хронических заболеваний, а также высокая распространенность поведения, не отвечающего принципам здорового образа жизни (курение, нерациональное питание, низкая физическая активность, стрессы), приводят к быстрому «износу» организма и снижению профилактической активности производителей услуг данного профиля. Усугубляет ситуацию отсутствие условий для психологической и физической рекреации врачей как в учреждении, так и вне работы. Среди психологических характеристик наиболее существенное влияние на эффективность профилактики оказывает уровень и направленность мотивации врачей. Среди специалистов, успешно реализующих принципы и положения профилактики, достоверно чаще встречаются лица с высоким уровнем мотивации к результативной деятельности. При этом ведущими мотивами у данных работников являются профессиональная самореализация и желание «принести пользу людям».

Заключение. Выделены факторы социально-психологического, медико-социального и профессионального порядка, которые влияют на гностическую готовность потребителеи производителей медицинских услуг в части профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Это может стать основой для разработки организационной модели по коррекции уровня их знаний и в конечном итоге будет способствовать повышению качества этой работы.

Литература

1. Гаджиев, Р.С. Качество медицинской помощи городскому населению / Р.С. Гаджиев, З.К. Назаралиева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2002. – № 4. – С. 26–96.

2. Деев, А.Д. Распространенность артериальной гипертонии в России. Информированность, лечение, контроль / А.Д. Деев, О.В. Вихирева, Н.Е. Гаврилова и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – Т. 4, № 2. – С. 3–7.

3. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский // 2-е изд. – М.: МГУ. – 1970. – 367 с.

4. Horky, K. Czech Society for Hypertension. Recommendations of diagnostic and therapeutic approaches in arterial hypertension

– the year 2000 version / K. Horky [et al.] // Recommendations of the Czech Society for Hypertension. Vnitr Lek. – 2000. – № 46 – P. 5–13.

5. Safar, M.E. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. – Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension / M.E. Safar [et al.] // Hypertens. – 2000 – № 18 (11). – P. 1527–35.

A.A. Gruzdeva, D.L. Mushnikov, E.A. Kharitonova

The preparedness of consumers and health care providers to the prevention of cardiovascular diseases

Abstract. *Russia's health care prevention orientation was the top priority in the Soviet period, and still is nowadays. Social-economic and political changes in the society as well as health care transformations have negatively influenced the prevention system, destroyed organizational inter connections, changed the mental mood for medication work. The introduction of compulsory medical insurance has not led to the improvement of prevention programs financing and has not let medical staff get interested in the final results of their professional activities. Alongside that, the analysis of sanitary statistical data has pointed to the continuing growth of cardiovascular diseases numbers. Thus, the pathology prevention improvement issue needs intent attention. To put an and to the status-quo in conditions of the prevention work underfunding a major emphasis has to be made on the increase of gnostic preparedness level of medical preventive services deliverers and consumers, that is medical staff knowledge level and patients awareness level increase. The necessity of simultaneous impact on the above mentioned objects is determined by the systemic approach principles when in the process of medical service delivery a medical service consumer-deliverer system is being formed, preventive in particular, and its functioning resultativeness will be seen through, among others, the degree of its components preparedness for coordination.*

Key words*: gnostic preparedness, health care providers, consumers of medical services, cardiovascular disease, physician, medical personnel, efficiency.*

Контактный телефон: +7-910-190-70-34, e-mail: gruzdeva-anna@mail.ru

УДК 614.21-617.7

С.В. Серафимов, А.А. Лобжанидзе

Реструктуризация коечного фонда как механизм повышения доступности и качества медицинской помощи офтальмологического профиля

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлен анализ результатов реструктуризации коечного фонда офтальмологических отделений 7 стационаров Ленинградской области. Оценка эффективности использования коечного фонда области проведена в течение 2011–2015 гг. по наиболее важным показателям: обеспеченность населения койками, среднегодовая занятость койки, оборот больничной койки, средняя длительность пребывания больного на койке. Установлено, что в указанный период количество офтальмологических коек в регионе снизилось с 1,3 до 1,1 койки на 10 тыс. населения. Однако оптимизация процессов госпитализации позволила увеличить число пролеченных пациентов на 16%. При этом отмечено достоверное сокращение средних сроков пребывания пациентов в стационаре с 8,1±1,3 до 6,2±1,7 дней, а также увеличение оборота койки офтальмологического профиля на 19,6%. По итогам реструктуризации срок ожидания плановой специализированной офтальмологической помощи сократился с 12,2±3,4 до 9,1±1,6 месяцев. Удовлетворенность доступностью медицинской помощи повысилась с 62,8 до 75,3%, а качеством медицинской помощи с 87,4 до 97,8% пациентов. В целом проведенные в многопрофильных стационарах Ленинградской области мероприятия по реструктуризации коечного фонда офтальмологических отделений в форме создания «межрайонных офтальмологических стационаров» позволили существенно повысить эффективность их работы, в том числе увеличить количество пациентов, получивших необходимую им специализированную офтальмологическую медицинскую помощь, без снижения объемов ее предоставления конкретному пациенту.*

Ключевые слова: *коечный фонд, специализированная офтальмологическая медицинская помощь, доступность офтальмологической помощи, качество офтальмологической помощи, эффективность здравоохранения, удовлетворенность медицинской помощью.*

Введение. Реструктуризация коечного фонда путем его ускоренного сокращения и перепрофилирования в соответствии с потребностями населения в специализированной медицинской помощи является одной из широко обсуждаемых задач отечественного здравоохранения [3]. Одной из задач реструктуризации коечного фонда является оптимизация расходов системы здравоохранения, поскольку оказание специализированной медицинской помощи – одно из наиболее ресурсоемких направлений предоставления медицинских услуг населению. Вместе с тем проводимые реформы ни в коем случае не должны ограничивать доступность оказываемых медицинских услуг, и все нуждающиеся пациенты должны быть своевременно обеспечены медицинской помощью должного объема и качества [1, 2]. В этой связи сокращение коечного фонда стационаров должно сопровождаться развитием стационарозамещающих технологий и соответственно увеличением объема медицинской помощи, оказываемой в амбулаторных условиях, в том числе в условиях дневных стационаров [4].

Проводимая в последнее время реструктуризация коечного фонда затронула практически все регионы Российской Федерации, реформа проведена по многим профилям коечного фонда, в том числе офтальмологическому. Это, однако, не всегда сопровождается внедрением альтернативных стационарозамещающих форм оказания медицинской помощи [5].

Ограничение доступности специализированной медицинской помощи вследствие проводимой в стационарах реструктуризации может повлечь увеличение сроков ее ожидания в плановой форме, что, безусловно, будет приводить к ухудшению здоровья населения и повышению его неудовлетворенности от взаимодействия с системой здравоохранения. Особенно чувствительным в этой связи следует считать офтальмологический профиль оказания медицинской помощи, поскольку несвоевременное предоставление офтальмологических медицинских услуг может повлечь за собой потерю зрения и, как следствие, инвалидность. В этой связи представляется чрезвычайно важным проведение анализа последствий проведенной реструктуризации коечного фонда для обеспечения доступности специализированной офтальмологической медицинской помощи.

Цель исследования. Оценить состояние доступности и качества специализированной офтальмологической медицинской помощи для жителей Ленинградской области по результатам реструктуризации коечного фонда офтальмологических отделений стационаров.

Материалы и методы. Оценка реструктуризации коечного фонда офтальмологических отделений стационаров проведена в период с 2011 по 2015 гг. путем изучения показателей использования коечного фонда 7 многопрофильных стационаров Ленинградской области, обслуживающих взрослое население и имеющих в своем составе офтальмологические отделения: Ленинградская областная клиническая больница, Кингисеппская муниципальная больница, Киришская клиническая межрайонная больница, Бокситогорская муниципальная больница, Всеволожская клиническая межрайонная

больница, Гатчинская клиническая межрайонная больница, Выборгская муниципальная больница (методика сплошного наблюдения). Сбор сведений осуществлялся путем выкопировки данных из официальных форм статистической отчетности стационаров.

Наряду с этим, в целях уточнения удовлетворенности пациентов доступностью оказанной им специализированной медицинской помощи, в 2011 и 2015 гг. было организовано социологическое исследование – опрос пациентов стационаров. Объем выборки был сформирован пропорционально количеству и половозрастному составу пациентов, проходивших лечение в офтальмологических отделениях каждого из стационаров, и составил 586 человек в 2011 г. и 634 человека в 2015 г. Опрос проводился путем формализованного интервью по специально разработанной для этой цели анкете, позволяющей исследовать удовлетворенность пациентов полученными медицинскими услугами. Полученные сведения были статистически обработаны, для чего был осуществлен расчет средних величин, экстенсивных и интенсивных показателей с оценкой достоверности их разности.

Результаты и их обсуждение. В период с 2011 по 2015 гг. офтальмологические отделения 7 стационаров Ленинградской области были реструктуризированы путем создания на их базе «межрайонных офтальмологических стационаров». Установлено, что проведенные мероприятия в указанный период привели к снижению общего количества развернутых среднегодовых коек офтальмологического профиля на 2,8%, однако это не отразилось на обеспеченности ими взрослого населения (1,3 койки на 10 тыс. населения в 2011 г., 1,1 койки на 10 тыс. населения в 2015 г., $t<2$). Наиболее значимое сокращение коечного фонда офтальмологического профиля в указанный период произошло в Гатчинской клинической межрайонной больнице (снижение на 48,7%), а также в Выборгской муниципальной больнице (снижение на 10,5%).

Перераспределение коечного фонда офтальмологического профиля в иных стационарах сопровождалось увеличением коек этого профиля. Наиболее значимый рост произошел в Киришской клинической межрайонной больнице – количество коек возросло на 33,3%, в Кингисеппской муниципальной больнице – на 26,9%, в Бокситогорской муниципальной больнице – на 20%.

В результате проведенной реструктуризации жители Ленинградской области в 2015 г. по направлению лечащего врача-офтальмолога поликлиники, предоставляющей первичную медико-санитарную помощь смогли получить специализированную офтальмологическую медицинскую помощь в любом из 7 «межрайонных офтальмологических стационаров» в соответствии с их выбором. Наибольшая часть (29,7%) всех коек офтальмологического профиля развернута в Ленинградской областной клинической больнице. 16,3% коек размещены в Кингисеппской муниципальной больнице, 13,8% – в Киришской клинической межрайонной больнице. Несколько меньше коек офтальмологического профиля развернуто в других стационарах Ленинградской области, в том числе в Бокситогорской муниципальной больнице – 11,9%, во Всеволожской клинической межрайонной больнице и Гатчинской клинической межрайонной больнице – по 9,9% соответственно, в Выборгской муниципальной больнице – 8,5%.

Несмотря на снижение общего числа коек, проведенные мероприятия по оптимизации оказания медицинской помощи пациентам офтальмологического профиля в «межрайонных офтальмологических стационарах», в том числе расширенное обследование пациентов на амбулаторном этапе, а также сокращение сроков госпитализации, позволили существенно увеличить число пациентов, пролеченных на офтальмологических койках стационаров. В период с 2011 по 2015 гг. число пациентов, получивших специализированную офтальмологическую помощь, увеличилось на 16% (с 626,8 на 100 тыс. населения в 2011 г. до 727 на 100 тыс. населения в 2015 г.). Наибольший (9,4%) темп прироста пролеченных пациентов зафиксирован в 2014 г.

Организация лечения в стационаре офтальмологического профиля не требует, как правило, длительного пребывания пациента на койке. После оказания необходимых лечебно-диагностических процедур пациенты направляются в медицинские организации, оказывающие первичную медико-санитарную помощь для наблюдения в амбулаторном режиме. Соблюдение принципов преемственности в оказании медицинской помощи при этом способствует сокращению сроков ее получения в стационаре. Анализ использования коечного фонда в «межрайонных офтальмологических стационарах» показал, что в период с 2011 г. по 2015 г. средняя длительность пребывания пациентов офтальмологического профиля на койке сократилась с 8,1±1,3 дней в 2011 г. до 6,2±1,7 дней в 2015 г. ($t=3,3$; $p<0,05$).

Сокращение длительности пребывания пациентов в стационаре позволило увеличить число пролеченных пациентов и, как следствие, оборот койки. В период с 2011 по 2015 гг. в «межрайонных офтальмологических стационарах», организованных на базе медицинских организаций Ленинградской области, оборот койки офтальмологического профиля увеличился на 19,6% (с 40,8% в 2011 г. до 48,8% в 2015 г.).

Сокращение средней длительности пребывания пациента на койке, а также увеличение ее оборота не отразилось на объемах медицинской помощи, предоставленной пациентам офтальмологического профиля. Показатель хирургической активности в отделениях офтальмологического профиля стационаров Ленинградской области в период с 2011 по 2015 гг. существенно не изменился ($t<2$) и в среднем составил 0,6. При этом стабильно невысокой оставалась частота послеоперационных осложнений, которая в среднем составила 0,1 на 100 оперативных вмешательств по поводу заболеваний глаза и его придаточного аппарата, и в течение указанного периода существенно не изменялась ($t<2$), что косвенно свидетельствует об отсутствии тенденции к снижению качества медицинской помощи.

Проведенная реструктуризация коечного фонда офтальмологических отделений стационаров Ленинградской области в форме «межрайонных офтальмо-

логических стационаров» позволила создать условия для повышения доступности и качества медицинской помощи этого профиля. Так, созданная возможность получать специализированную офтальмологическую медицинскую помощь в медицинских организациях вне зависимости от района постоянного медицинского обслуживания пациента в амбулаторных условиях, а также сокращение сроков стационарного лечения позволили существенно сократить сроки ожидания пациентами необходимых им медицинских услуг в плановой форме. Установлено, что в 2011 г. средний срок ожидания медицинской помощи пациентами, нуждающимися в оперативном лечении катаракты, составлял 12,2±3,4 месяца, а в 2015 г. этот срок сократился до 9,1±1,6 месяцев ($t=3,3$; $p<0,05$). Доступностью оказанной медицинской помощи в 2011 г. были удовлетворены 62,8%, а в 2015 г. – 75,3% опрошенных пациентов ($t=3,6$; $p<0,05$). При этом отмечены более высокие оценки качества оказанной медицинской помощи, а удовлетворены качеством предоставленных медицинских услуг в 2011 г. 87,4%, в 2015 г. – 97,8% опрошенных пациентов, получивших специализированную офтальмологическую медицинскую помощь ($t=2,9$; $p<0,05$).

Несмотря на достижение высоких показателей, анализ работы «межрайонных офтальмологических стационаров» выявил некоторые резервы. Так, среднегодовая занятость офтальмологической койки в стационарах Ленинградской области составила в 2015 г. только 304±12 дней, то есть в среднем около 60 дней в году офтальмологическая койка не занята. При этом среднегодовая занятость койки существенно снизилась в период с 2011 по 2015 гг. В 2011 г. этот показатель составил 333±11 дней ($t=2,9$; $p<0,05$). При составлении перспективных планов следует исходить из норм использования больничных коек в сельских стационарах на уровне 310 дней в году.

Заключение. Проведенные в многопрофильных стационарах Ленинградской области мероприятия по реструктуризации коечного фонда офтальмологических отделений в форме создания «межрайонных офтальмологических стационаров» позволили существенно повысить эффективность их работы, в том числе увеличить количество пациентов, получивших необходимую им специализированную офтальмологическую медицинскую помощь без снижения объемов ее предоставления конкретному пациенту. Это позволило повысить доступность оказываемой пациентам медицинской помощи и их удовлетворенность качеством предоставленных медицинских услуг.

Вместе с тем выявленный значительный простой коек офтальмологического профиля должен быть принят во внимание руководителями «межрайонных офтальмологических стационаров» в качестве резерва для совершенствования организации специализированной медицинской помощи пациентам офтальмологического профиля, в том числе для проведения дальнейшей работы по созданию условий преемственности между медицинскими учреждениями амбулаторного и стационарного типов, для равномерного планирования госпитализаций по сезонам года, месяцам и дням недели, сокращения «разрыва» между выпиской и поступлением пациентов для лечения в условиях стационара.

Литература

1. Вишняков, Н.И. К вопросу повышения доступности профилактических медицинских услуг для пациентов врача-офтальмолога / Н.И. Вишняков, Л.В. Кочорова, О.Г. Никитина // Профилактическая и клиническая медицина. – 2016. – № 6. – С. 26–30.
2. Ерохина, Т.В. Некоторые особенности реформирования системы здравоохранения / Т.В. Ерохина // Социальное и пенсионное право. – 2013. – № 1. – С. 20–24.
3. Маслова, Т.А. Медицинское страхование граждан: новшества, возможности выбора / Т.А. Маслова. – М.: Библиотечка «Росс. газеты», 2011. – Вып. 23. – 144 с.
4. Романовский, Г.Б. Правовое регулирование генетических исследований в России и за рубежом / Г.Б. Романовский // Lex russica. – 2016. – № 7. – С. 93–102.
5. Холопов, А.А., Павлов, Ю.И. Правовые аспекты лицензирования медицинской деятельности / А.А. Холопов, Ю.И. Павлов // Медицинское право. – 2014. – № 1. – С. 30–34.

S.V. Seraphimov, A.A. Lobzhanidze

Restructuring of bed fund as a mechanism to improve access to and quality of care ophthalmic profile

Abstract. *The analysis of the results of the restructuring of hospital beds at ophthalmic departments of 7 hospitals of Leningrad region. Evaluating the effectiveness of the use of hospital beds in the region carried out during the* 2011–2015 *years for most important parameters: provision of population with beds, average bed occupancy, hospital bed turnover, the average length of hospital stay. It is established that the specified number of ophthalmic beds in the region decreased from 1,3 to 1,1 beds per 10 thousand population. However, the optimization processes hospitalization allowed to increase the number of patients treated by 16%. At the same time there was a significant reduction in the average length of stay of patients in hospital with 8,1±1,3 days to 6,2±1,7, as well as increase bed turnover ophthalmologic profile of 19,6%. At the end of the restructuring period the planned expectations specialized eye care decreased from 12,2±3,4 months to 9,1±1,6 months. Satisfaction with availability of health care increased from 62,8 to 75,3%, and the quality of care from 87,4 to 97,8% of the patients. In general, measures for the restructuring of hospital beds of ophthalmic departments in the form of the creation of «interdistrict-ophthalmic hospital», which were carried out in multidisciplinary hospitals of Leningrad region will significantly increase the effectiveness of their work: to increase the number of patients who received specialized ophthalmologic care without decrease the volume of its provision particular patient.*

Key words: *hospital beds, specialized ophthalmological medical care, eye care accessibility, quality eye care, health, efficiency, satisfaction with medical care.*

Контактный телефон: 8-921-933-95-90; e-mail: larisakochorova@yandex.ru

УДК 614:362.12]:614.254.3(082)

М.Г. Карайланов[1], И.Т. Русев[1], Д.Н. Борисов[1], С.А. Федоткина[1], И.Г. Прокин[1], Н.М. Пильник[2]

Развитие общеврачебной практики в оказании первичной медико-санитарной помощи населению крупных городов на современном этапе

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Резюме. *Уровень доступности и качества медицинской помощи, эффективность деятельности системы охраны здоровья определяется состоянием и развитием первичной медико-санитарной помощи. Реформирование системы здравоохранения связано с внедрением новых принципов оказания медицинской помощи населению и развитием института врача общей практики. Одной из задач системы общей врачебной практики, внедряемой с целью повышения качества первичной медико-санитарной помощи, является увеличение объема амбулаторной помощи, сокращение числа посещений узких специалистов. Причем оказание медицинской помощи возможно при разных формах организации общей врачебной практики, как в офисах, так и отделениях общей врачебной практики в структуре поликлиники. В последние годы Российская Федерация достигла значительного экономического роста, в результате чего было увеличено финансирование отрасли здравоохранения, а также созданы перспективы ее дальнейшего развития. В рамках первичной медико-санитарной помощи стали проводиться профилактические осмотры отдельных категорий граждан, иммунопрофилактика, внедрение и развитие стационарозамещающих технологий с лекарственным обеспечением пациентов в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Планомерно проводимая Министерством здравоохранения Российской Федерации работа существенно повысила уровень обеспеченности населения услугами здравоохранения, увеличился объем профилактических, оздоровительных мероприятий, повысились эффективность и качество диспансеризации больных, а уровень временной и стойкой утраты трудоспособности снизился за счет расширения гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Кроме всего прочего, предусмотрены обеспечение доступности медицинской помощи и повышение оперативности оказываемых медицинских услуг населению, в том числе сельским жителям.*

Ключевые слова: *первичная медико-санитарная помощь, доступность, реформирование, амбулаторно-поликлиническое учреждение, поликлиника, территориальное медицинское объединение, врач общей практики, прикрепленное население.*

В современных условиях развитие первичной медико-санитарной помощи является первоочередной задачей здравоохранения. От состояния данного вида помощи в значительной степени зависит эффективность системы здравоохранения в целом, сохранение трудового потенциала станы, решение медико-социальных проблем. Как известно, уровень доступности и качества медицинской помощи, эффективность деятельности системы охраны здоровья, определяются состоянием и развитием первичной медико-санитарной помощи [5, 6].

Исследования В.Н. Стародубова, А.А. Калинской, С.И. Шляфер [5] показали, что работой поликлиник в современной России удовлетворены около 40% городского населения. Чрезмерная специализация на уровне поликлиник превратила участкового терапевта в диспетчера, который оказывает больным только терапевтическую помощь по ограниченному перечню заболеваний, не может обеспечить постоянный контроль за состоянием здоровья пациента и членов его семьи, в его работе отсутствует преемственность оказания медицинской помощи [2, 8]. Все это привело к необходимости реформирования первичной медицинской помощи и развитию института врача общей практики.

Как известно, одной из задач системы общей врачебной практики, внедряемой с целью повышения качества первичной медико-санитарной помощи, является увеличение объема амбулаторной помощи, сокращение числа посещений узких специалистов. Причем оказание медицинской помощи возможно при разных формах организации общей врачебной практики, как в офисах, так и отделениях общей врачебной практики в структуре поликлиники.

Реформирование системы здравоохранения связано с внедрением новых принципов оказания медицинской помощи населению, основой которой является врач общей практики (семейный врач) [1].

Создание сети общей врачебной практики нельзя рассматривать вне процесса преобразования функций поликлиники, так как это две стороны одного и того же процесса реформирования первичной медико-санитарной помощи. Формирование института общеврачебной практики должно происходить одно-

временно с изменением роли поликлиник в рамках единой концептуальной основы.

Анализ перспектив реформирования первичной медико-санитарной помощи как приоритетного направления отечественного здравоохранения позволяет сделать вывод о том,что с развитием общеврачебной практики многопрофильные поликлиники приобретут статус учреждений внебольничной помощи 2-го уровня и будут выполнять следующие основные функции [1]:

– оказание специализированной консультативной помощи врачам общей (семейной) практики;

– амбулаторная хирургическая и акушерско-гинекологическая помощь;

– лабораторная, функциональная, инструментальная и др. диагностика;

– лечебно-оздоровительная и реабилитационная деятельность;

– профилактическая и диспансерная работа врачей-специалистов;

– развитие службы ухода и медико-социальной помощи определенным контингентам населения (инвалидам, престарелым и др.);

– развертывание сети специализированных дневных стационаров и др.

В результате поликлиники интегрируют специализированную первичную медико-санитарную помощь, оказываемую в настоящее время некоторыми диспансерами. Поликлиника может стать консультативно-оздоровительным центром, на базе которого будут сконцентрированы такие виды специализированной медицинской помощи, как дерматология, венерология, лечебная физкультура, акушерство и гинекология, психотерапия, онкология и др.

Перспективу развития первичной медико-санитарной помощи населению крупных городов в XXI в. В.А. Миняев [4] описывает следующим образом: в крупных городах сохраняются территориальные поликлиники отдельно для взрослого и детского населения. Поликлиника должна быть обеспечена необходимым диагностическим оборудованием и укомплектована высококвалифицированными кадрами врачей и среднего медицинского персонала. Центральной фигурой в поликлинике является врач общей практики, обслуживающий прикрепленное к нему население. На отдаленных участках организованы офисы врачей общей практики по приему пациентов, остальные врачи общей практики ведут прием пациентов в поликлинике. Специализированная первичная медико-санитарная помощь осуществляется высококвалифицированными врачами-специалистами. Главной задачей поликлиники является профилактика заболеваемости среди обслуживаемого населения [6, 7, 9].

Одним из путей совершенствования специализированной первичной медико-санитарной помощи является создание амбулаторных отделений и консультативно-диагностических центров в структуре крупных многопрофильных больниц [1]. Организация консультативно-диагностического центра при стационарах позволит использовать для оказания амбулаторной помощи более широкий спектр современного диагностического оборудования и высококвалифицированные кадры врачей стационаров.

В тех районах крупного города, где нет стационарных медицинских учреждений, для организации межрайонных консультативно-диагностических центров В.А. Миняев [4] считает целесообразным организацию таких амбулаторных центров или сохранение специалистов при поликлиниках. Последние не только консультируют пациентов по направлению врача общей практики, но и осуществляют диспансерное наблюдение наиболее тяжелых больных. Не вызывает сомнений необходимость развития профилактической направленности в здравоохранении.

На современном этапе многие страны пересмотрели свои системы оказания медицинской помощи, отдав предпочтение приоритету профилактической направленности, тем самым снова подтвердив место и ценность первичной медико-санитарной помощи. Данный приоритет сохраняет актуальность практически во всех странах мира. Опыт развитых стран показывает, что медицинскую помощь большая часть взрослого и детского населения получают в медицинских учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь в амбулаторных условиях, в том числе у врачей общей практики [3].

В последние годы Российская Федерация достигла значительного экономического роста, в результате чего было увеличено финансирование здравоохранения, а также созданы перспективы дальнейшего его развития. В рамках первичной медико-санитарной помощи шире стали проводиться профилактические осмотры отдельных категорий граждан, иммунопрофилактика, внедрение и развитие стационарозамещающих технологий с лекарственным обеспечением больных в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи.

Планомерно проводимая Министерством здравоохранения Российской Федерации работа существенно повысила уровень обеспеченности населения медицинскими услугами, увеличился объем профилактических, оздоровительных мероприятий, повысились эффективность и качество диспансеризации больных, уровень временной и стойкой утраты трудоспособности снизился за счет расширения гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. Также предусмотрены обеспечение доступности медицинской помощи и повышение оперативности оказываемых услуг населению, в том числе сельским жителям.

Для развития общеврачебной практики при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях необходимо отметить ряд важных аспектов:

1. В целях совершенствования организации первичной медико-санитарной помощи населению крупного города необходимо провести коррекцию региональной программы развития общеврачебной практики в крупном городе с учетом характера рас-

селения и плотности населения, а также развития общественного транспорта.

2. Для обеспечения территориальной доступности первичной медико-санитарной помощи целесообразно создание офисов общей практики в пригородных районах и микрорайонах других городских районов, удаленных от поликлиник на значительные расстояния.

3. Для повышения доступности и улучшения качества медицинской помощи необходимо привести фактическую численность населения участков, обслуживаемую врачом общей практики, в соответствие с рекомендуемыми нормативами.

4. В офисах врачей общей практики, наиболее удаленных от территориальных поликлиник, целесообразна организация консультаций врачей-специалистов, в том числе в рамках диспансеризации некоторых категорий населения и нозологических групп пациентов. Также необходимо предусмотреть удобные для пациентов формы организации работы диагностических служб, позволяющие обеспечить максимальное приближение их к населению, а также сокращение сроков выполнения исследований с использованием методики взятия биоматериалов в офисе общей врачебной практики, а затем их доставки в лабораторию и передачи результатов обследований.

5. Необходимо совершенствование программ подготовки врачей и средних медицинских работников с учетом основных направлений реформирования отечественного здравоохранения и роли врачей первичного звена.

6. Всему медицинскому персоналу первичного звена здравоохранения необходимо усилить санитарно-просветительскую работу с населением по охране здоровья с целью снижения доли незавершенных случаев лечения острых и хронических заболеваний в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь, а также в целях предотвращения осложнений, перехода острых заболеваний в хронические и инвалидизации населения.

Важно понимать, что от состояния первичной медико-санитарной помощи зависят эффективность и качество деятельности всей системы здравоохранения, решение большинства медико-социальных и экономических проблем.

Литература

1. Агаларова, Л.С. Объем и характер амбулаторно-поликлинической помощи, оказываемой врачами общей практики и участковыми терапевтами городскому населению / Л.С. Агаларова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2007. – № 1. – С. 26–29.
2. Антонов, О.В. Новые организационные формы оказания амбулаторно-поликлинической помощи населению / О.В. Антонов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 2. – С. 11–13.
3. Вартанян, Ф.Е. Особенности развития общей практики (семейной медицины) в Европе / Ф.Е. Вартанян, С.В. Рожецкая // Здравоохранение. – 2003. – № 12. – С. 61–67.
4. Миняев, В.А. Амбулаторно-поликлиническая помощь населению крупных городов в XXI веке / В.А. Миняев // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 15–16.
5. Стародубов, В.Н. Первичная медицинская помощь: состояние и перспективы развития / В.Н. Стародубов, А.А. Калининская, С.И. Шляфер. – М.: Медицина, 2007. – 261 с.
6. Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2011, № 5639, 23 нояб.
7. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» // Росс. газета. – 2010, № 5353, 3 дек.
8. Хальфин, Р.Л. Актуальные вопросы организации амбулаторно-поликлинической помощи населению Российской Федерации // Здравоохранение. – 2003. – № 10. – С. 19–26.
9. Щепин, О.П. Проблемы реформирования здравоохранения Российской Федерации / О.П. Щепин, В.С. Нечаев, И.Б. Филатов // Проблемы социальной гигиены и истории медицины. – 1998. – № 2. – С. 3–5.

M.G. Karailanov, I.T. Rusev, D.N. Borisov, S.A. Fedotkina, I.G. Prokin, N.M. Pilnik

The development of general practice in the provision of primary health care to the population of large cities at the present stage

Abstract. *The level of accessibility and quality of care, efficiency of health system performance depends on the state and development of primary health care. Reforming the health care system due to the introduction of new principles of providing medical aid to the population and development of the institution of general practice. One of the objectives of the system of general practice, implemented in order to improve the quality of primary health care, outpatient care is to increase the volume, reducing the number of visits to specialists. Moreover, medical care is possible with different forms of organization of general practice, both in the offices and departments of general practice clinics in the structure. In recent years the Russian Federation achieved significant economic growth, resulting in financing the health sector has been increased, as well as set up the prospects for its further development. In the framework of primary health care routine inspections of certain categories of citizens, immunoprophylaxis, the introduction and development of hospital technology have been conducted with medicinal maintenance of patients within the guaranteed volume of free medical care. Russian Federation Ministry of Health carried out systematically work significantly increased the level of security of health care of the population, has increased the volume of preventive and sanitary measures, increased efficiency and quality of clinical examination of patients and the level of temporary and permanent disability decreased due to expansion of the guaranteed volume of free medical care. Among other things, provided for ensuring access to health care and improving the efficiency of medical services to the population, including the rural population.*

Key words: *primary health care, access, reform, outpatient clinics, hospitals, medical association, a general practitioner, attached population.*

Контактный телефон: 8-911-772-84-00; e-mail: karaylanov@mail.ru

УДК 614.2

К.Н. Мовчан[1, 2], В.В. Ерошкин[1], И.Б. Смигельский[1], А.Д. Тарасов[1], Т.И. Оболенская[1], О.А. Гриненко[3], Т.В. Яковенко[2], К.И. Русакевич[2]

Результаты организации экспертной оценки качества медицинской помощи, оказываемой пациентам с заболеваниями терапевтического профиля

[1]Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
[3]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлены данные о результатах организации экспертизы качества медицинской помощи, оказанной в лечебно-профилактических учреждениях Санкт-Петербурга пациентам с заболеваниями терапевтического профиля. Экспертная оценка качества медицинской помощи осуществлялась по единым критериям. Анализ данных позволяет считать, что наряду с системой ведомственного контроля качества медицинской помощи её оценка специалистами медицинских сообществ остается значимой. Особым направлением в работе по достижению надлежащего качества сотрудников терапевтических подразделений медицинских организаций города следует считать целенаправленную деятельность членов региональных профессиональных сообществ и главных (ведущих) внештатных интернистов со специалистами штатных подразделений органов управления здравоохранением регионов и территориальных фондов обязательного медицинского страхования, образующих основу системы контроля качества медицинской деятельности. Посредством деятельности ответственных работников Управления здравоохранения Санкт-Петербурга в ракурсе анализа данных об оказании медицинской помощи больным патологией терапевтического профиля ежегодно осуществляется 30–180 экспертных оценок с разбором 15–20 случаев на заседаниях Городской клинико-экспертной комиссии. Дефекты оказания терапевтической помощи чаще всего констатируются при ее осуществлении в стационарах, специалисты которых вынуждены выполнять лечебно-диагностические мероприятия экстренно и в круглосуточном режиме. В деятельности по совершенствованию системы управления качеством медицинской помощи необходим достоверный и скрупулезный анализ результатов клинико-экспертной работы при заболеваниях терапевтического профиля. Показано, что важным индикатором качества в здравоохранении должна быть оценка деятельности медицинских работников сообществом коллег. Предоставлены материалы, демонстрирующие значение непрерывного последипломного образования как врачей-терапевтов, так и медицинских работников среднего звена здравоохранения в плане достижения уровня профессионализма специалистов, при котором достижение надлежащего качества предоставляемой медицинской помощи, оказывается гарантированным.*

Ключевые слова*: внутренние болезни, оценка качества медицинской помощи, безопасность медицинской деятельности, врачебная комиссия, профессиональное образование врача, образовательная программа, дефекты лечебно-диагностического процесса, вред здоровью, компьютерный опрос терапевтов, последипломное образование.*

Введение. Придерживаясь конфиденциальности, врачи должны учитывать многочисленные особенности личности пациентов, побуждая их мотивированно заботиться о состоянии здоровья, и с уважением относиться к личной жизни людей, обращающихся за медицинской помощью, не забывая про их честь и достоинство. Согласно Кодексу профессиональной этики врача Российской Федерации [8], если требования больных, связанные с их здоровьем или с оказанием им медицинской помощи (МП), противоречат интересам других лиц, предпочтение должно отдаваться интересам пациентов (особенно в тех случаях, когда нет причинения какого-либо ущерба им или окружающим людям). Медицинские работники не должны и не могут допускать публичных негативных высказываний как непосредственно в адрес своих коллег, так и в отношении качества их работы [2, 6, 7, 8]. Профессиональные замечания медицинским работникам должны быть аргументированными, доброжелательными, и их смысл должен коррелировать с защитой интересов больного [9, 10]. Врачи также обязаны с уважением относиться к медицинскому персоналу и представителям других профессий, принимающим участие в деятельности по охране здоровья населения и оказании медицинской помощи. Поиск путей оптимизации оценки качества медицинской помощи (КМП) – важная работа в плане обеспечения граждан обследованием и лечением надлежащего качества. Особенно это важно при предоставлении МП пациентам с заболеваниями терапевтического профиля (ЗТП), удельный вес которых среди всех возрастных групп населения оказывается наиболее высоким [7, 10].

Цель исследования. Обосновать роль и место организации экспертной оценки качества медицинской

помощи при патологии терапевтического профиля в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы. Изучены данные о результатах экспертной оценки случаев оказания терапевтической помощи в медицинских организациях Санкт-Петербурга в 2009–2015 гг. Экспертиза проводилась преимущественно посредством автоматизированной технологии по В.П. Чавпецову [12]. Проанализированы руководящие документы: приказы, постановления, распоряжения, методические рекомендации по организации процесса управления системой контроля качества медицинской помощи.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что сложности трактовки КМП в случаях оказания её специалистами лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Санкт-Петербурга выносятся на обсуждение в профессиональном сообществе, осуществляемое посредством работы Городской клинико-экспертной комиссии (ГорКЭК). Базисным мероприятием при подготовке ГорКЭК является организация экспертизы КМП [9]. В течение года в Комитете по здравоохранению (КЗ) Санкт-Петербурга осуществляется около 300 экспертных оценок КМП (рис. 1).

Поводами к проведению экспертизы качества медицинской помощи (ЭКМП) оказывались случаи расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов; разногласия в экспертных оценках и обращения граждан по вопросам КМП в административные инстанции. При оценке КМП в ЛПУ Санкт-Петербурга деятельность специалистов регламентировалась постановлениями Правительства Санкт-Петербурга, распоряжениями КЗ.

При оценке КМП дефектами её оказания считаются: недостатки диагностической, лечебной, организационной деятельности, приводящие (или которые могут приводить) к ошибкам диагностики выявленных у пациента заболеваний (состояний) или её несвоевременности. При установленном диагнозе такими дефектами оказываются погрешности в медицинской деятельности, обусловливающие

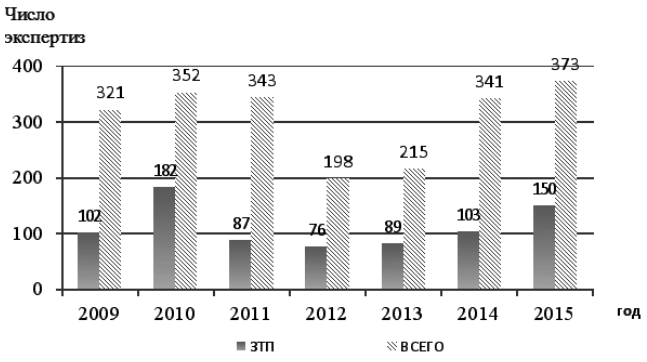


Рис. 1. Распределение поручений проведения экспертизы КМП (в целом и выполненных сугубо по случаям ЗТП), рассмотренных на ГорКЭК СПб КЗ в 2009– 2015 гг.

выполнение неправильных или неадекватных лечебных (профилактических) мероприятий. Упущениями лечебно-диагностического процесса считаются также нарушения (невыполнение) положений действующих федеральных или территориальных стандартов (протоколов) оказания МП или медицинских технологий, правил оформления медицинской документации [12].

Дефекты оказания МП классифицируются с учетом этапов её оказания (догоспитальные/в стационаре); сути лечебно-диагностических мероприятий (с конкретным их анализом в организации, диагностике, лечении, оформлении медицинской документации и прочих элементов, составляющих лечебно-диагностический процесс (ЛДП)); причин (позднее обращение за МП, неадекватность в организации ЛДП, недостаточная квалификация врача (медицинского работника), неполноценное обследование больного, отсутствие необходимых средств диагностики, объективные трудности в оказании МП и др.); причинно-следственной связи со смертельным исходом (дефект оказался основной причиной смерти, способствовал летальному исходу, не повлиял на его наступление и т. д.) [2].

Количество поручений руководства КЗ Санкт-Петербурга о рассмотрении на ГорКЭК случаев оказания медицинской помощи в ЛПУ примерно одинаково распределялось по годам. На ГорКЭК рассмотрено в 2012–2014 гг. соответственно 39, 41 и 40 наблюдений случаев оказания МП в ЛПУ Санкт-Петербурга. Доля терапевтических случаев составила около 30%.

В 2013 г. рассмотрены 12 случаев оказания МП больным при ЗТП с участием в работе ГорКЭК сотрудников ЛПУ, подведомственных КЗ (20 стационаров и 32 амбулаторно-поликлинические медицинские организации), 5 клиник федерального подчинения.

На заседаниях ГорКЭК в 2012 – 2014 гг. превалировали наблюдения оказания МП пациентам Городской Александровской больницы. Особенность работы специалистов этого стационара заключается в значительном объеме оказания МП в неотложном порядке. Общее количество экспертиз в рамках подготовки работы ГорКЭК в 2013 г. увеличилось до 89 (в 2012 г. – 76). Среди них наблюдений предоставления МП качества: надлежащего – 26, ненадлежащего – 63 (I класс – 1, II класс – 12, III класс – 5, IV класс – 38, V класс – 7, VI класс – нет).

В 2014 г. в КЗ проведена 341 ЭКМП, из них 103 – в случаях ЗТП. Данные оценки КМП рассмотрены на 10 заседаниях ГорКЭК (40 наблюдений), из них 15 наблюдений по случаям ЗТП.

При разборах наблюдений ЗТП на ГоркЭК в 2014 г. превалировали случаи по профилям: неврология, кардиология, нефрология, гематология (табл. 1).

В 2015 г. на заседаниях ГорКЭК рассмотрены 36 случаев. Из них оценка КМП при ЗТП осуществлена в 12 наблюдениях. В работе заседаний Комиссии приняли участие представители 44 МО (495 человек). Качество деятельности специалистов 32 ЛПУ оценено: надлежа-

Таблица 1

Распределение случаев оценки КМП на заседаниях ГорКЭК в 2014 г. с учетом профилей терапевтических специальностей, абс.

Клинический профиль	Качество						
	надлежащее	ненадлежащее					
		по классам					
		I	II	III	IV	V	VI
Гематология	1	–	1	–	–	1	–
Кардиология	3	2	1	1	4	–	–
Неврология	7	1	2	1	2	–	–
Нефрология	–	–	2	3	–	–	–
Пульмонология	3	–	–	–	–	–	–
Скорая мед. помощь	2	1	1	–	–	–	–
Онкотерапия	3	–	1	–	–	–	–

Таблица 2

Распределение случаев оценки КМП при ЗТП (с учетом классов по 32 ЛПУ) по результатам заседаний ГорКЭК в 2015 г., абс, (%)

Всего заседаний ГорКЭК	Качество						
	надлежащее	ненадлежащее					
		по классам					
		I	II	III	IV	V	VI
12	17 (53,2)	1	3	7	3	1	–

Таблица 3

Распределение заседаний ГорКЭК, проведенных в Санкт-Петербурге в 2015г. при разборе случаев ЗТП с учетом их профилей, абс.

Профиль терапевтической деятельности	Количество заседаний ГорКЭК	Качество						
		надлежащее	ненадлежащее					
			по классам					
			I	II	III	IV	V	VI
Нефрология	1	1	–	–	–	–	1	–
Гематология	1	2	–	–	–	–	–	–
Кардиология	2	4	–	1	3	–	–	–
Мед. реабилитация	2	4	–	–	–	–	–	–
Неврология	3	2	1	2	3	–	–	–
Пульмонология	2	4	–	–	1	3	–	–
Психиатрия	1	4	–	–	–	–	–	–

щим (при изучении особенностей представления МП на 17 этапах её оказания), ненадлежащим (на 15 этапах).

В таблицах 2, 3 отражены данные оценки КМП по решениям участников заседаний ГорКЭК в 2015 г. в случаях оказания МП больным ЗТП.

Анализ данных по оценке ЭКМП, проведенный в отношении случаев предоставления пациентам терапевтической помощи в 2012–2015 гг. на основании решений ГорКЭК, позволяет констатировать: дефекты оказания МП нередко обусловливаются недостатками при оформлении медицинской документации (использование малоинформативных дневниковых записей врачей, отсутствие в них данных о динамике течения заболевания и меняющейся тактике лечения, формулировка диагноза не в соответствии с существующими классификациями, отсутствие информированного отказа пациента от лечебно-диагностических процедура, также информированного согласия больного на обследование и др.); чаще всего ошибочные действия врачей в диагностике и лечении больных происходят в выходные и праздничные дни, а также при оказании МП больным, пребывающим в тяжелом состоянии на фоне мультиморбидности; отмечаются случаи утраты медицинских документов (особенно в амбулаторно-поликлинических учреждениях), допускаются нарушения в соблюдении правил медицинской этики и деонтологии; дефекты сбора анамнеза и дифференциальной диагностики, чаще всего констатируемые при внебольничной и нозокомиальной пневмонии, хронической почечной недостаточности, сахарном диабете, подагре и ряде других заболеваний, обусловливают расхождение клинического и патолого-анатомического диагнозов [4, 5].

Негативные результаты обследования и лечения больных ЗТП происходят по причинам несоблюдения алгоритмов и объемов обследования пациентов (не проводятся компьютерная томография (КТ), электрокардиография, ультразвуковое иследование); не осуществляется контроль показателя международного нормализованного отношения при терапии варфарином, запоздалого выполнения рентгенологических исследований, игнорирования целенаправленных осмотров специалистов (кардиологом, неврологом, реаниматологом и др.); невыполнения фиброгастродуоденоскопии больным с рисками острых желудочно-кишечных кровотечений при назначении пациентам неспецифических противовоспалительных средств, глюкокортикостероидов и антикоагулянтов; неправильной трактовки клинико-лабораторных данных при оценке генеза анемического синдрома, лейкопении, нейтропении, моноцитоза, тромбоцитопении; игнорирования преемственности оказания больным МП (несвоевременный перевод пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии, задержка по времени в оказании специализированной помощи, отказ в госпитализации, преждевременная выписка из стационара) [7].

Большинство выявленных дефектов МП обусловлены несоблюдением стандартов и порядков её оказания. Последнее особенно часто констатируется при

остром коронарном синдроме, инсультах, декомпенсации эндокринной патологии, осложнениях язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, запущенных формах туберкулеза, злокачественных новообразований и др. В этих случаях показана, но не выполняется реваскуляризация миокарда пациентам с острым коронарным синдромом, при подозрении на ишемический инсульт выполнение КТ проводится с опозданием в 2–3 дня, а антибиотикотерапия осуществляется без определения чувствительности микрофлоры к препаратам данной группы и без учета антибактериальной терапии на предыдущих этапах. Гепаринотерапия нередко выполняется без исследования свертывающей и противосвертывающей систем крови.

В определенной части дефекты в лечебно-диагностическом процессе обусловливаются организационными причинами: недостаточной подготовкой врачей в вопросах выбора тактики лечения внебольничной и нозокомиальной пневмонии; несмотря на создание сосудистых центров в Санкт-Петербурге больные с острым коронарным синдромом направляются в стационары, в которых нет возможности осуществлять хирургическую реваскуляризацию миокарда; в отдельных случаях лечение в специализированных стационарных отделениях проводится без учета сопутствующей патологии [9].

Среди общих причин ненадлежащего качества оказания МП выявляются невнимательное отношение к пациенту (в разнообразных проявлениях); отсутствие информированного согласия пациента на лечение; отсутствие согласованности в действиях врачей разной специализации; небрежное ведение медицинской документации; недостаточная профессиональная компетентность; низкий уровень приверженности пациента назначениям врача.

Наиболее частыми дефектами в диагностике заболеваний оказываются погрешности в сборе жалоб и данных анамнеза заболевания; недооценка клинических данных и тяжести состояния больных; запоздалые вызовы для консультации узких специалистов (реаниматолога, эндокринолога, невролога, инфекциониста, офтальмолога и др.); неверная интерпретация клинико-лабораторных данных при обследовании больных [8].

Основные дефекты в деятельности медицинских работников среднего звена здравоохранения сводятся к нарушениям этики и деонтологии; недостаточным навыкам в соблюдении технологии инвазивных вмешательств (забор крови, введение лекарственных средств и др.); нарушениям санитарно-эпидемиологического режима (что создает угрозу для распространения внутрибольничных инфекций); недостаткам в ведении медицинской документации.

Улучшение качества оказания МП больным ЗТП возможно при условии реализации мероприятий по нескольким направлениям: привлечение к экспертной работе членов общественных организаций и ассоциаций; целенаправленное повышение квалификации врачей и руководителей ЛПУ в плане устранения системных причин ненадлежащего КМП; создание и реализация образовательных программ; формирование партнерства и доверия между врачом и больным; поощрение отличившихся медицинских работников.

Для снижения вероятности дефектов деятельности медицинских работников среднего звена здравоохранения целесообразны следующие формы её совершенствования: само – и взаимоконтроль (работа в команде «опытный работник – молодой специалист»); развитие института наставничества; регулярные занятия с психологом (профилактика синдрома выгорания); сбор, систематизация и анализ сестринских ошибок в медицинских организациях; непрерывное медицинское образование; внедрение системы аттестации на рабочем месте [5, 11].

При оценке уровня профессиональных знаний на аттестационной комиссии медицинские работники наименее убедительно демонстрируют осведомленность, отвечая на вопросы по клинической фармакологии, лечению пациентов с заболеваниями эндокринной и иммунной систем (рис. 2).

На рис. 3 отражены результаты компьютерного опроса терапевтов при аттестации в 2015 г. в ракурсе присвоения (подтверждения) квалификационной категории. Очевидно, что наинизший уровень знаний констатируется в вопросах оказания МП больным при патологии кожи, иммунитета, венерических заболеваниях.

При сравнительном анализе результатов оценки знаний врачей-интернистов при их обучении констатируется повышение уровня знаний в конце циклов повышения квалификации на экзамене с 50–70% до 85–95% (рис. 4).

Очевидно, что для достижения эффективности системы управления КМП, предоставляемой гражданам при ЗТП, в плане учебно-воспитательного процесса целесообразно:

– создание системы непрерывного профессионального образования врачей и провизоров, обеспечивающей систематическое повышение квалификации специалистов;

– разработка и внедрение современных образовательных программ дополнительного профессионального образования по всем медицинским и фармацевтическим специальностям;

– внедрение в образовательный процесс современных образовательных и информационно-коммуникационных технологий, обеспечивающих удаленный доступ обучающихся к информационным банкам знаний и интерактивному взаимодействию с профессорско-преподавательским составом;

– обеспечение механизмов коррекции государственного задания на подготовку медицинских и фармацевтических специалистов по дополнительным профессиональным программам с учетом современных потребностей практического здравоохранения;

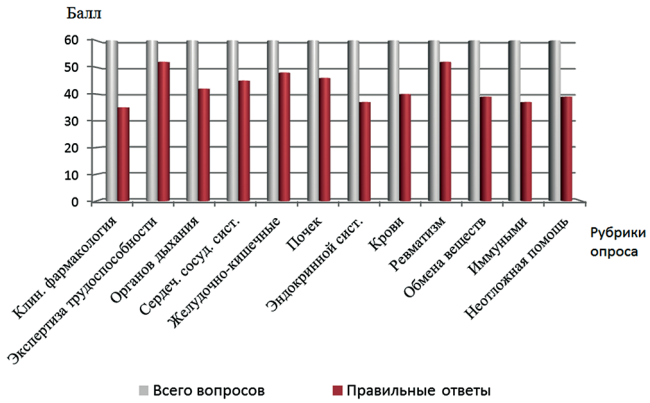


Рис. 2. Удельный вес правильных ответов при компьютерном опросе медицинских работников в 2013 г.

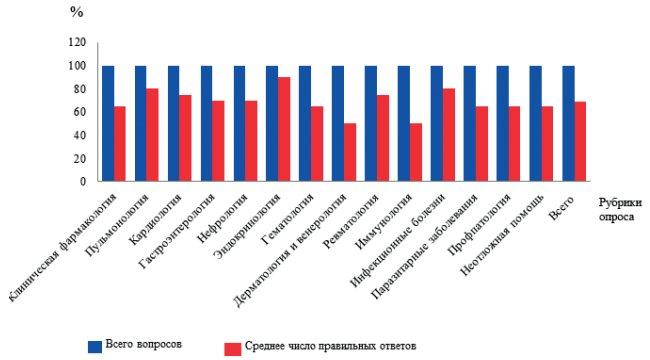


Рис. 3. Результаты компьютерного опроса терапевтов при аттестации в 2015 г. на предмет присвоения (подтверждения) квалификационной категории

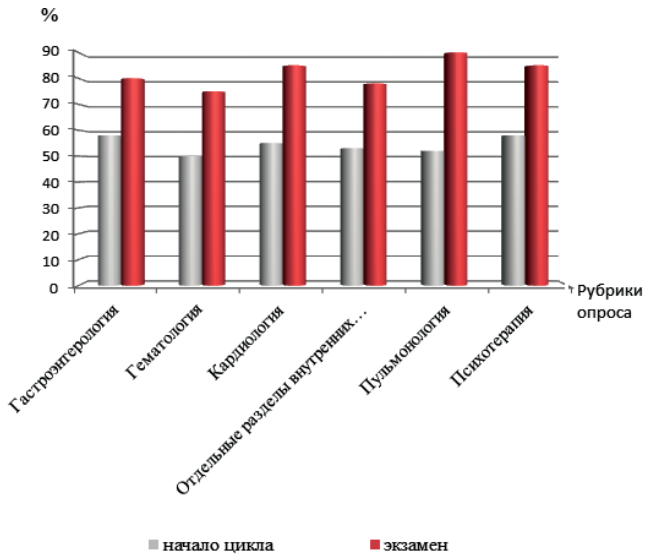


Рис. 4. Результаты тестирования врачей терапевтических специальностей с учетом обучения с целью повышения квалификации

– формирование у медицинских и фармацевтических специалистов потребности в самообразовании;

– установление отношений социального партнерства по вопросам подготовки кадров между организациями, осуществляющими образовательную деятельность, общественными и профессиональными организациями.

Заключение. С давних времен в медицине сложились определенные этические принципы, согласно которым все действия медицинских работников должны исключать факты возможного причинения вреда пациентам и их близким и тем более не должны быть источником обогащения. Врач обязан хранить в тайне сведения, касающиеся здоровья пациента и обстоятельств его жизни, которые становятся известны представителям медицинского сообщества в процессе обследования и лечения больных. Эти принципы, несомненно, важно учитывать при экспертизе качества обследования и лечения пациентов. Особым индикатором качества в здравоохранении может считаться оценка деятельности медицинских работников сообществом коллег. Только вердикт специалистов может служить основой независимого суждения о качестве обследования и лечения больных и пострадавших, непререкаемого со стороны всех, кто посвящает себя медицинской деятельности.

Литература

1. Брескина, Т.Н. Карта экспертизы качества медицинской помощи как основа организации контроля качества медицинской помощи в многопрофильном стационаре / Т.Н. Брескина // Здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 21–31.

2. Воронина, У.В. Мотивация врачей Санкт-Петербурга к работе в службах управления качеством медицинской помощи медицинских организаций / У.В. Воронина [и др.] // Врач-аспирант. – 2013. – Т. 59, № 4. – С. 44–54.

3. Карачевцева, М.А., Анализ результатов экспертной деятельности страховых медицинских организаций в Санкт-Петербурге (по итогам 2013 г.) / М.А. Карачевцева [и др.] // Вестн. Росздравнадзора. – 2015. – № 1. – С. 31–35.

4. Карачевцева, М.А., Современные проблемы экспертизы качества медицинской помощи и пути их решения на основе опыта Санкт-Петербурга / М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов // Здравоохранение. – 2015. – № 4. – С. 82–93.

5. Карачевцева, М.А., Современные проблемы экспертизы качества медицинской помощи и пути их решения на основе опыта Санкт-Петербурга (окончание) / М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов // Здравоохранение. – 2015. – № 5. – С. 74–83.

6. Карачевцева, М.А. Статистический анализ результатов экспертизы качества медицинской помощи / М.А. Карачевцева, С.М. Михайлов // Здравоохранение. – 2015. – № 8. – С. 88–95.

7. Карачевцева, М.А., Экспертиза в сфере обязательного медицинского страхования (опыт Санкт-Петербурга) / М.А. Карачевцева [и др.] // Вестн. Росздравнадзора. – 2013. – № 3. – С. 68–73.

8. Мурашко, М.А., Единые подходы к проведению экспертизы качества медицинской помощи / М.А. Мурашко [и др.] // Здравоохранение. – 2016. –№ 1.– С. 5–9.

9. Рошаль, Л.М. Предложения по организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности

в медицинской организации (стационаре) / Л.М. Рошаль // Здравоохранение. – 2016. – № 2.– С. 35–36.

10. Серёгина, И.Ф. Экспертиза качества медицинской помощи в современных условиях: проблемы и решения / И.Ф. Серёгина [и др.] // Здравоохранение. – 2016. – № 1.– С. 14 –20.
11. Старченко, А.А. Медицинская экспертиза в системе ОМС – необходимая обратная связь в общественном организме здравоохранения России / А.А. Старченко А.А. // Здравоохранение. – 2016. – № 1.– С. 10 –13.
12.. Чавпецов В.Ф. Автоматизированная технология экспертизы качества медицинской помощи: структура, результаты и перспективы применения: информационные материалы / В.Ф. Чавпецов, С.М. Михайлов, М.А. Карачевцева. – СПб.: [Б.и.], 2007. – 65 с.

K.N. Movchan, V.V. Eroshkin, I.B. Smigelskiy, A.D. Tarasov, T.I. Obolenskaya, O.A. Grinenko, T.V. Yakovenko, K.I. Rusakevich

The results of the organization of the expert assessment of the quality of medical care to patients with diseases of the therapeutic profile

Abstract. *It was presented the data of management of medical care quality expertise are submitted in the article for patients with therapeutic profile diseases in hospitals of Saint-Petersburg. Examination of the quality of medical care was carried out according to unified criteria. It was shown that medical care quality expertise does not lose its significance in medical associations along with departmental control. Priority in achieving the quality of surgical activity of medical organizations in St. Petersburg should be considered hard work of regional public organizations specialists with surgical units of health management body of the region and of the territorial compulsory medical insurance fund of the territorial compulsory medical insurance fund, the components of the system of quality evaluation of medical activity in St. Petersburg. While analyzing data of medical care for patients with therapeutic profile it was found that 30–180 medical care quality expertises are carried out annually in Saint-Petersburg for the patients with therapeutic profile and 15–20 cases are discussed at the meetings of The City Clinical Expert Committee. Most of the defects of medical care arise when such care in hospitals, where medical and diagnostic activities are carried out urgently, and around the clock. At the activities to improve health care quality management system a reliable and scrupulous analysis of the results of clinical and expert work in diseases of therapeutic profile is required. It was shown that an important indicator of quality in health care should be an assessment of activities of health workers by colleagues community. The submitted materials reflect the importance of uninterrupted postgraduate education both for general practitioners and nurses in order to reach the professional level which guarantees the provision of medical care of proper quality.*

Key words: *internal diseases, expertise of medical care quality, safety of medical activity, medical Commission, medical professional education, educational program, defects diagnostic and treatment process, damage to health, computer survey, postgraduate education.*

Контактный телефон: 8 (812) 635-55-76, e-mail: EroshkinV@miacspb.ru

УДК 616–099

А.Ф. Бекмухаметов, Ю.Ш. Халимов, В.Г. Кузьмич,
А.В. Фомичев, К.В. Музуров

Пути совершенствования организации оказания специализированной помощи при лечении отравлений токсичными продуктами выхлопных газов в условиях многопрофильного стационара

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Отравление угарным газом вследствие вдыхания газообразной окиси углерода занимает ведущее место в списке ингаляционных отравлений, четвертое место среди наиболее часто встречаемых отравлений психотропными веществами. На основании клинических наблюдений случаев отравлений токсичными продуктами выхлопных газов очерчен круг проблемных вопросов при оказании специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре и научно обоснованы возможные пути их решения. Описаны диагностические подходы к определению тяжести отравления высокотоксичными продуктами горения и компонентами выхлопных газов двигателей внутреннего сгорания на основании косвенного определения дериватных форм гемоглобина в крови пострадавших, а также дана характеристика возможности применения интегральных систем оценки тяжести состояния пациентов. Выявлено, что основной проблемой при оказании специализированной медицинской помощи пострадавшим с острыми отравлениями токсичными компонентами выхлопных газов является трудность оценки тяжести отравления без возможности количественного определения патологических форм гемоглобина в крови, что затрудняет определение показаний к проведению гипербарической оксигенации и контроля за её эффективностью. Показано, что дефицит газотранспортной функции крови можно косвенно оценить по результатам измерения парциального давления кислорода при сравнении его результата с должной величиной с учётом возраста пострадавшего. При известном времени эвакуации и условиях её проведения возможен также расчёт исходной концентрации карбоксигемоглобина в крови пострадавших. Установлено, что наличие у пострадавших декомпенсированного метаболического ацидоза позволяет косвенно судить о наличии отравления тяжёлой степени по величине содержания лактата в крови пострадавших. По данным эхокардиографических исследований в динамике выявлено, что снижение фракции выброса левого желудочка может являться динамическим маркером как нарушения, так и восстановления тканевой оксигенации.*

Ключевые слова: *выхлопные газы, гипербарическая оксигенация, госпитальная смертность, патологические формы гемоглобина, карбоксигемоглобин, отравление, окись углерода, сатурация, шкалы оценки тяжести состояния.*

Введение. Актуальность вопросов практической готовности медицинской службы Вооружённых сил Российской Федерации (ВС РФ) к оказанию медицинской помощи при отравлениях угарным газом обусловлена многими факторами. Военнослужащие, несомненно входят в группу риска получения отравлений монооксидом углерода как при повседневной деятельности войск в мирное время, так и при привлечении к ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера. В ходе боевых действий военнослужащие могут попадать в зоны пожаров, сформировавшихся после применения обычных видов оружия или оружия массового уничтожения, действовать в сложной ситуации, вызванной применением боевых дымов, дымовых завес и маскирующих аэрозолей, подвергаться воздействию огнесмесей, а также взрывных и пороховых газов в помещениях ограниченного объёма.

По данным Российского бюро судмедэкспертизы, летальность от отравления продуктами горения в очаге поражения колеблется от 11 до 58,8% и составляет около 17,5% от общего числа всех отравлений с летальным исходом на догоспитальном этапе. Больничная летальность от отравлений окисью углерода в среднем составляет 3,8% [1].

Основным антропогенным источником окиси углерода (CO) служат выхлопные газы двигателей внутреннего сгорания. Выхлопные газы карбюраторных двигателей, работающих на холостом ходу во время остановок, содержат до 15 %, а при движении до 4% окиси углерода. Выхлопные газы автомобилей в зависимости от системы двигателя, вида топлива и от условий работы мотора содержат от 1 до 13,7% CO; в среднем 6,3% [8]. Нередко отравления токсичными продуктами работы выхлопных двигателей носят групповой и даже массовый характер, в том числе в войсках. Практически ежегодно несколько военнослужащих гибнет или госпитализируется с острыми отравлениями CO. Основными причинами их возникновения является нарушение правил эксплуатации

автомобильной и специальной техники, а также отопительных устройств на твердом и жидком топливе. Также описаны случаи массовых отравлений. Так, в период боевых действий в Республике Афганистан, 3 ноября 1982 г., в одном из отрогов Гиндукуша вблизи афганского селения Саланг, в тоннеле, построенном на высоте 3200 м, длиной более 2 км из-за неисправности одной из машин остановились две встречные автоколонны. Двигатели оставались включенными. В течение первых 10 мин у 80 человек возникла апоплексическая форма отравления окисью углерода. Всего же погибло 178 военнослужащих.

В настоящее время оказание медицинской помощи населению РФ при поражении СО организуется в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями «Токсическое действие окиси углерода» 2013 г. [7], а в ВС РФ действуют «Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения», введенные Главным военно-медицинским управлением Министерства обороны (ГВМУ МО) РФ в 2011 г. [2]. Кроме того, для оценки степени тяжести пострадавших при острой химической травме в клинических изданиях Всероссийского центра медицины катастроф «Защита» [3] рекомендуется применение шкалы PSS (Poisoning Severity Score) – оценка тяжести отравления, разработанная группой экспертов Всемирной организации здравоохранения, в рамках Международной программы по химической безопасности. В то же время в мировой практике активно применяются и другие интегральные шкалы оценки тяжести состояния ургентных пациентов, например: APACHE IV (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) – оценка острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния; SAPS II (Simplified Acute Physiology Score) – упрощенная шкала оценки физиологических расстройств [1].

Цель исследования. На основании клинических наблюдений случаев отравлений токсичными продуктами выхлопных газов выявить проблемные вопросы при оказании специализированной медицинской помощи в многопрофильном стационаре и научно обосновать возможные пути их решения.

Материалы и методы. Анализируются результаты клинических наблюдений 12 военнослужащих, поступивших в крупный военный госпиталь Западного военного округа ВС РФ с отравлениями токсичными продуктами выхлопных газов тяжёлой и средней степени тяжести. Средний возраст пострадавших мужчин составил 19,7±1,9 лет. В работе применены методы регрессионного статистического анализа, а также непараметрический набор методик сравнительного анализа в группах для малых выборок. Оценка степени тяжести пациентов проводилась на основании Федеральных клинических рекомендаций Ассоциации клинических токсикологов «Токсическое действие окиси углерода» от 2013 г. [7], «Методических рекомендаций по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения» ГВМУ МО РФ от 2011 г. [2], а также интегральных шкальных систем APACHE IV, SAPS II и шкалы PSS.

Наряду с общеклиническим обследованием больных, включавшим обычные лабораторно-инструментальные исследования, проводился анализ газового состава крови портативным газоанализатором «Abbot i-stat» с картриджами CG4+ и CG8+. Оказание помощи отравленным складывалось из проведения детоксикационных мероприятий: антидотная терапия (ацизол 6% раствор, капсулы по 120 мг), гипербарическая оксигенация (ГБО), искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) и инсуфляция кислорода через маску, также пострадавшие получали патогенетическую терапию парентеральными растворами антиоксидантов (препараты сукцината и метионина) и симптоматическую терапию.

Результаты и их обсуждение. Клиническая картина отравления токсичными компонентами выхлопных газов на догоспитальном этапе у 5 пострадавших соответствовала тяжелой степени отравления СО, характерной при содержании в крови карбоксигемоглобина (HbCO) более 50%. Автотранспортом бригад скорой помощи с проведением ИВЛ со 100% концентрацией кислорода в дыхательной смеси (FiO_2) данная группа была доставлена в военный госпиталь. Еще четверо пострадавших имели клиническую картину отравления средней степени тяжести. Антидотная терапия на догоспитальном этапе не проводилась.

У пострадавших при поступлении в стационар отмечались признаки токсического действия компонентов выхлопных газов на систему кровообращения, проявляющиеся гипотонией. В группе отравленных тяжёлой степени (систолическое артериальное давление равно 106,4±8,7 мм рт. ст. наблюдалось снижение сердечного выброса по данным эхокардиографии (фракция выброса левого желудочка по Симпсону 41,2±7,6%), тахикардия в покое (115,7±10,1 уд/мин) при этом в группе средней степени тяжести пульс составил - 92,1±8,2 уд/мин. У всех тяжело отравленных наблюдалась синусовая аритмия. Кроме того, в группе тяжело отравленных отмечалось повышение давления крови в лёгочной артерии (42,2±3,7 мм рт. ст.) и центрального венозного давления до 23,3±1,9 см водного столба, что позволило судить о застое в малом круге кровообращения, способствующем формированию отёка лёгочной паренхимы.

Клинические проявления нарушения функции дыхания выражались в тахипноэ до 26–30 движений в минуту, притуплении перкуторного звука над базальными сегментами лёгких у 2 пострадавших крайне тяжелой степени и наличием влажных мелкопузырчатых хрипов у 4 тяжело отравленных. При рентгенографии органов грудной клетки у тяжело отравленных отмечалось усиление легочного рисунка, а при выполнении компьютерной томографии у 2 пострадавших крайне тяжелой степени выявлялись признаки отека легких.

Неврологическая симптоматика у пострадавших характеризовалась признаками токсического и гипок-

сического поражения коры головного мозга, нарушением деятельности со стороны стволовых структур, а также нарушением тонуса вегетативной нервной системы. Картина поражения головного мозга при поражении тяжёлой степени характеризовалась угнетением сознания до уровня глубокого сопора – комы I степени, плавающих движений глазных яблок, расходящимся косоглазием, сниженной фотореакцией на фоне мидриаза. Наблюдалось снижение сухожильных рефлексов, тонуса мышц конечностей, угнетение брюшных рефлексов. У двух пострадавших отмечались патологические стопные знаки, тонические судороги конечностей, тризм жевательной мускулатуры и слабоположительная ригидность затылочных мышц. Нарушение функции стволовых структур манифестировало у отравленных тяжёлой степени в виде гипертермии центрального генеза, гипергидроза кожных покровов и нарушения функции тазовых органов в виде недержания мочи и кала (по центральному типу).

После первых 2 сеансов ГБО у 2 пациентов с отравлениями тяжёлой степени наблюдалась отрицательная динамика в виде ухудшения появления судорожного синдрома, рефрактерного к введению диазепама. При повторном осмотре окулиста выявлены признаки отёка дисков зрительного нерва обоих глаз, при повторном осмотре невролога определялись стволово-мозжечковые, пирамидные и экстрапирамидные неврологические симптомы, которые указывали на формирование отёка головного мозга.

По данным клинического анализа крови, отмечались признаки гемоконцентрации (гемоглобин 156,2±3,61 г/л) в группе отравленных тяжёлой степени, вероятно обусловленной дегидратацией на фоне рвоты и дефекации на догоспитальном этапе. Изменения гомеостаза по данным биохимического анализа сыворотки крови, отображали выраженность патологических процессов в органах и тканях в токсикогенную фазу отравления. Увеличение концентраций креатинина (115,6±10,1 мкмоль/л) и мочевины (6,93±0,4 ммоль/л) в группе тяжело отравленных свидетельствовали о формировании острого почечного повреждения смешанного (преренального, ренального) генеза. Повышение активности аспартатаминотрансферазы (49,8±4,2 МЕ/л), креатинфосфокиназы (211,4±18,7 МЕ/л), включая изофермент МВ (М – мышечная субъединица фермента (muscle), В – мозговая (brain)) (33,7±3,1 МЕ/л), у тяжело отравленных можно связать как с развитием судорожного синдрома и мышечным повреждением, так и с возможным проявлением токсической миопатии, в том числе кардиомиопатии. Также у отравленных тяжёлой степени отмечалась склонность к гиперкоагуляции в виде укороченного активированного частичного тромбопластинового времени (22,7±2,4 с) и повышения протромбинового индекса (112,1±8,8%). Выявленная гипергликемия (9,5±1,4 ммоль/л) у отравленных тяжёлой степени может быть ассоциирована с выраженной гипоксией тканей, нарушением утилизации глюкозы и введением на догоспитальном этапе глюкокортикоидов.

Результаты измерений газового состава артериальной крови показали наличие признаков декомпенсированного метаболического ацидоза в группе тяжело отравленных (дефицит оснований (BE)= 7,92±0,31 ммоль/л; p=0,037) со снижением среднего значения концентрации ионов водорода (pH) до 7,25±0,04. В то же время, несмотря на проводимую искусственную вентиляцию лкгких (ИВЛ) со 100% содержанием O_2 в дыхательной смеси, парциальное давление O_2 (PaO_2) в артериальной крови оставалось сниженным до 70,2 мм рт. ст. Также отмечалось повышение содержания лактата (3,3±0,23 ммоль/л) в крови, что может трактоваться как наличие тканевой гипоксии у тяжело отравленных пациентов. В то время как его уровень у отравленных средней степени тяжести был достоверно ниже (1,7±0,15 ммоль/л; p=0,049).

При оценке вероятности летального исхода в стационаре по системе APACHE IV (табл. 1) выявлены сходные результаты у отравленных тяжёлой и средней степени тяжести, в то время как по SAPS II имелись очевидные различия этого показателя по всем степеням тяжести отравления (табл. 2).

Оценка основной причины вероятного летального исхода по коду вероятной причины смерти системы APACHE в основном предполагало возникновение у пострадавших острой сердечно-сосудистой недостаточности (кодировка «Кард»), что подтверждалось её развитием у пациентов с максимальной суммой баллов (42,29 балла по APACHE IV и 53 балла по SAPS II) со снижением фракции выброса левого желудочка до 31,59±3,71 %.

Разработанный нами алгоритм количественного кодирования признаков шкалы PSS позволил выявить различия по сумме балов в группах пострадавших с различной степенью тяжести отравления (табл. 3) и определить объём лечебных мероприятий у отравленных в соответствии с их степенью тяжести.

Таблица 1

Оценка прогноза исхода заболевания по системе APACHE IV

Степень тяжести отравления (клинически)	Госпитальная летальность, %	Длительность лечения, сутки	Код вероятной причины смерти
Тяжелая	11,39±4,10*	2,59±0,84	Кард
Средняя	4,97±0,42	1,57±0,28	Кард

Примечание: * – p<0,005.

Таблица 2

Оценка прогноза исхода заболевания по системе SAPS II

Степень тяжести отравления (клинически)	Сумма баллов	Госпитальная летальность, %
Тяжелая	38,01±1,13*	22,83±2,86*
Средняя	21,04±0,79	4,75±0,92

Примечание: * – p<0,005.

Таблица 3

Результаты оценки степени тяжести отравления по шкале PSS

Степень тяжести отравления (клинически)	Степень тяжести по шкале PSS	Количество пострадавших	Сумма баллов
Тяжелая	крайне тяжелая	2	38,22±7,61
Тяжелая	тяжелая	4	13,01±2,59
Средняя	средняя	6	9,21±1,34

У 2 пациентов с крайне тяжелой степенью отравления баллы по всем системам оценки и по результатам шкалы PSS были наивысшие.

Основной сложностью количественной объективизации при оказании медицинской помощи пострадавшим при отравлении СО стало принятие сортировочного решения среди тяжело отравленных и очередности проведения ГБО при групповом отравлении. Традиционно по данным источников это решение принимается на основе на уровня HbCO в крови пострадавших, однако технические возможности портативного газоанализатора не позволяли выполнить его определения.

Для решения данной проблемы, на основании клинических данных был разработан способ для модели отравлений средней и тяжёлой степени, который может применяться в отсутствие полноценного определения ДФГ. PaO_2 в артериальной крови здоровых молодых людей в среднем составляет 95–100 мм рт. ст.; к 40 годам оно снижается примерно до 80 мм рт. ст., а к 70 годам – до 70 мм рт. ст. Эти изменения связаны с тем, что с возрастом увеличивается неравномерность функционирования различных участков легких. Для облегчения расчёта должного значения PaO_2 нами была предложена формула полиноминальной регрессионной кривой зависимости должного PaO_2 от возраста, с учётом которой возможно дальнейшее вычисление наличия в крови ДФГ (рис. 1).

При обеспечении нормальных условий для оксигенации крови разница между должным значением PaO_2 и его фактической величиной, измеренной в образце артериальной крови при помощи газоанализатора, позволяет определить кислородную ёмкость крови ,«выключенную» из газообмена за счёт ДФГ. Величины PaO_2 у пострадавших сравниваются с должным возрастным популяционным уровнем. Отношение полученной разницы $(PaO_{2должн.} – PaO_{2фактич.}$ к $PaO_{2\ должн.})$ свидетельствует об относительном содержании в крови фракций ДФГ:

$$ДФГ_{относит.} = (PaO_{2\ должн.} – PaO_{2\ фактич.}) \times 100\% / PaO_{2\ должн.}$$

Таким образом, определение фактического значения PaO_2 на уровне 70 мм рт. ст. у лиц молодого возраста при тяжёлой степени отравления при их поступлении в стационар на фоне проведения кислородотерапии, свидетельствует о том, что 30% кислородной емкости крови выключено из газообмена. Для дальнейшего расчета начального уровня HbCO может быть использована номограмма C.J. Clark et al. [9] (рис. 2).

Время от момента эвакуации пострадавших из очага поражения до поступления в стационар и забора крови для анализа газового состава составило около 3 ч. Транспортировка проводилась в условиях кислородотерапии, что позволяет замерить расстояние по шкале номограммы № 1 от 0 до 3, далее полученный отрезок отложить по шкале номограммы № 2 от значения «30%» (полученное значение содержания ДФГ в нашем случае) и спроецировать его верхнюю точку на шкалу номограммы № 3, что позволит определить исходное

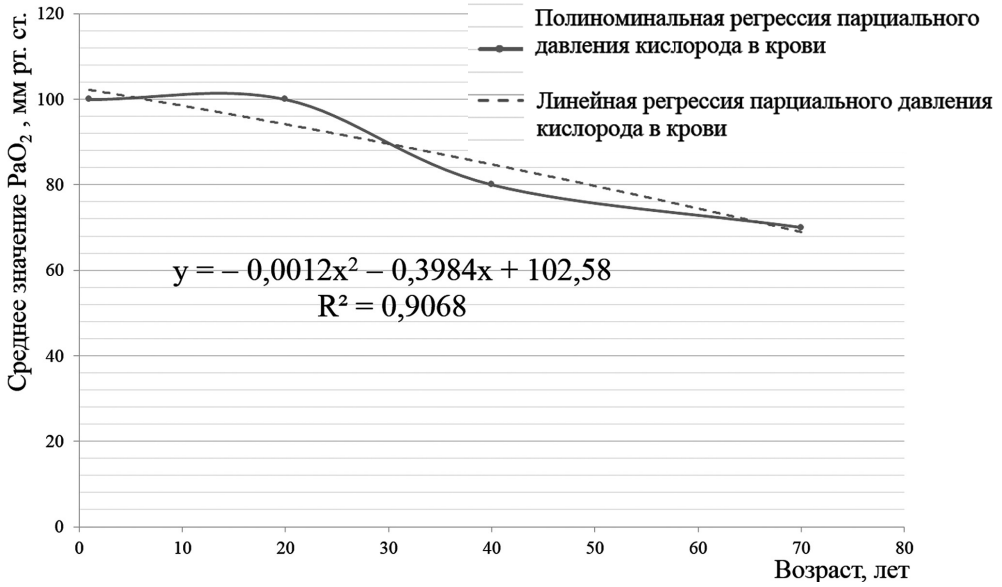


Рис. 1. Регрессионная зависимость PaO2 в зависимости от возраста

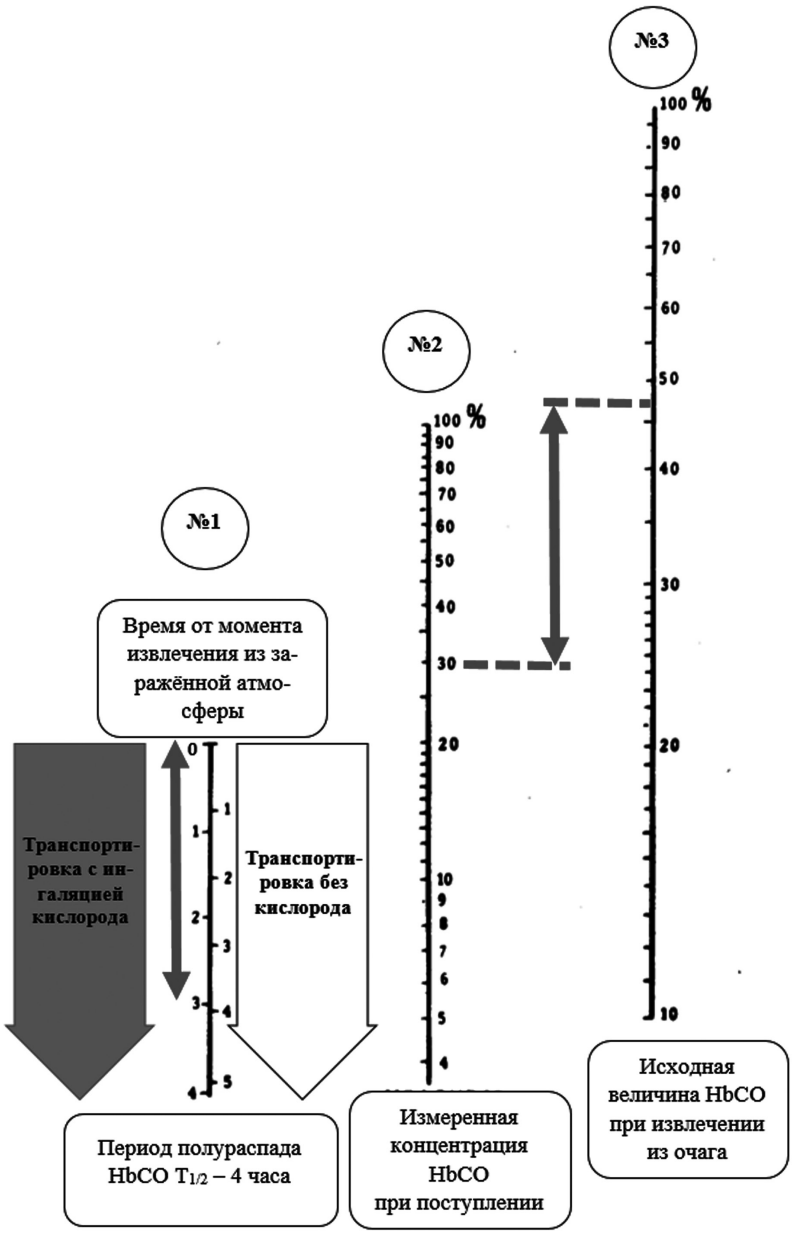


Рис. 2. Номограммы для расчета начальной концентрации HbCO (по C.J. Clark et al., 1981)

значение содержания карбоксигемоглобина,равное 48%. Таким образом, при известном времени, прошедшем с момента эвакуации пострадавших из очага поражения СО, характере медицинской помощи в процессе транспортировки на догоспитальном этапе, возрасте пострадавших и величине PaO_2 при поступлении можно судить об исходных значениях суммарных фракций ДФГ на момент отравления.

Так как эвакуация тяжело пострадавших проводилась в условиях не просто кислородотерапии (с максимально достижимым FiO_2 35–40%), а в условиях проведения ИВЛ со 100% FiO_2, вероятно, полученное значение является заниженным. Учитывая клиническую картину отравления на догоспитальном этапе и при поступлении в стационар, судить об исходной концентрации HbCO необходимо на уровне более 50%.

Таким образом, применение расчётных методов определения содержания патологических форм гемоглобина позволит более точно определить степень тяжести отравления и определить нуждаемость пострадавших в соответствующем объёме помощи на этапе специализированной помощи (продолжительность проведения ГБО, антидотной терапии и т. д.).

Выводы

При оказании специализированной медицинской помощи пострадавшим с острыми отравлениями СО основной проблемой является трудность определения тяжести отравления без количественного опреде-

ления ДФГ. Это затрудняет определение показаний к проведению ГБО и контроль за эффективностью проводимого лечения.

Дефицит газотранспортной функции крови можно косвенно оценить по результатам измерения PaO_2 в сравнении их с должными возрастными величинами. По номограмме (C.J. Clark et al.), возможен расчёт исходной концентрации HbCO в крови пострадавших.

Наличие у пострадавших декомпенсированного метаболического ацидоза с нарастанием уровня лактата более 3 ммоль/л позволяет косвенно судить об отравлении СО тяжёлой степени.

Снижение фракции выброса левого желудочка может являться динамическим маркером нарушения тканевой оксигенации при поражении СО, повышение фракции выброса указывает на ее восстановление.

Применение систем APACHE IV, SAPS II и PSS позволяет дополнить клинические представления о больном, в то же время шкалы APACHE IV и SAPS II имеют недостаточную чувствительность при рассмотренной патологии.

Литература

1. Гельфанд, Б.Р. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / Б.Р. Гельфанд, А.И. Салтанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. I. – 960 с.
2. Гребенюк, А.Н. Методические рекомендации по оказанию медицинской помощи личному составу при поражении продуктами горения / А.Н. Гребенюк [и др.]. – М.: ГВМУ МО РФ, 2011. – 32 с.
3. Клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи при остром ингаляционном поражении токсичными веществами в чрезвычайных ситуациях. – М.: ФГУ «ВЦМК «Защита» Минздравсоцразвития России», 2013. – 49 с.
4. Лужников, Е.А. Медицинская токсикология: национальное руководство / Е. А. Лужников [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 928 с.
5. Лысенко, В.И. Диагностика и неотложная помощь при отравлении монооксидом углерода / В.И. Лысенко, М.А. Голянищев // Медицина неотложных состояний. – 2016. – № 5 (76). – С. 18–24.
6. Отравления ингаляционные монооксидом углерода (угарным газом): клинические рекомендации. Стандарты ведения больных. Выпуск 2. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 676–680.
7. Токсическое действие окиси углерода: Федеральные клинические рекомендации. – М., 2013. – 38 с.
8. Элленхорн, М.Дж. Медицинская токсикология: диагностика и лечение отравлений у человека / М.Дж. Элленхорн. – М.: Медицина, 2003. – Т. 2. – С. 498–590.
9. Clark, C.J. Blood carboxyhaemoglobin and cyanide levels in fire survivors / C.J. Clark [et al.]. – Lancet. – 1981. – № 1. – P. 1332–1335.
10. Hapson, N.B. Carbon monoxide poisoning a new incidence for an old disease / N.B. Hapson [et al.] // Undersea Hyperb. Med. – 2007. – Vol. 34. – P. 163 68.

A.F. Bekmuhametov, Yu.Sh. Halimov, V.G. Kuzmich, A.V. Fomichev, K.V. Muzurov

Ways to improve the organization of specialized management for the treatment of poisoning by toxic exhaust products in a general hospital

Abstract. *Carbon monoxide poisoning due to gas monoxide gas inhalation takes the leading place in the list of inhalation poisonings, the fourth most frequent poisoning by psychotropic substances. On the basis of clinical observations of cases of poisoning with toxic products of exhaust gases, the range of problematic issues in the provision of specialized medical care in a multidisciplinary hospital is outlined and the possible ways of their solution are scientifically substantiated. This article describes the diagnostic approach to determining the severity of poisoning with highly toxic combustion products and components of the exhaust gas of internal combustion engines on the basis of indirect determination of pathological forms of hemoglobin in the blood of victims, as well as the characteristic of the possibility of using integrated score systems of risk stratification for patients. It was found, that the main problem in the provision of specialized medical care to victims with acute poisoning by toxic components of exhaust gases is the difficulty of assessing the severity of poisoning without the possibility of quantitative determination of pathological forms of hemoglobin in the blood, making it difficult to define indications for hyperbaric oxygen therapy and monitoring its effectiveness. It is shown, that the lack of gas-transport function of blood can be indirectly estimated from the results of measurement of the oxygen partial pressure, and comparing its results with the proper value taking into account the victim's age. It is shown, that at a certain time of the evacuation, and the conditions of its carrying out can also calculate the initial concentration of carboxyhemoglobin in the blood of victims. It was found, that the presence of the victims of decompensated metabolic acidosis allows indirectly conclude about presence of severe poisoning largest degree of lactate in the blood of victims. According to echocardiographic studies in the dynamics, revealed that the decrease in left ventricular of heart ejection fraction may be a marker of a dynamic disorder and restore tissue oxygenation.*

Key words**:** *exhaust gases; hyperbaric oxygen therapy; hospital mortality; pathological forms of hemoglobin; carboxyhemoglobin; poisoning; carbon monoxide; saturation; scale assessment of severity of the condition.*

Контактный телефон: 8-981-851-26-46; e-mail: tatarintomsk@mail.ru

УДК 616.15; 615.38

Ж.К. Буркитбаев[1], С.А. Абдрахманова[1], С.В. Скорикова[1], Е.Б. Жибурт[2]

Региональные особенности отвода доноров крови в Республике Казахстан

[1]Научно-производственный центр трансфузиологии Минздравсоцразвития Республики Казахстан, Астана
[2]Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова, Москва

Резюме. *Представлены результаты отвода потенциальных доноров крови в Республике Казахстан за 2010–2015 гг. Установлено, что в 2015 г. по сравнению с 2010 г. доля лиц, отведенных от донорства по результатам анкетирования и первичного лабораторного обследования, увеличилась на 5,7%. При этом по результатам проверки в компьютерной базе и результатам врачебного осмотра доля отводов сократилась. Установлено, что структура отводов потенциальных доноров соответствует основным этапам донорской селекции. Фактически в регистратуре выявлялись формальные «немедицинские» признаки непригодности к донорству: отсутствие паспорта, возраст до 18 лет. Компьютерная база данных единого донорского информационного центра позволяет отвести лиц с абсолютными и относительными противопоказаниями к донорству. Результаты лаборатории первичного обследования доноров являются объективными критериями допуска к донации, верифицируются при врачебном осмотре, завершающем медицинское обследование доноров. На всех этапах донору предоставляется возможность самоисключения. Выявлено, что в Алматинской области доля отведенных доноров увеличилась на 77,9%, в Костанайской области – на 52,7%, в Западно-Казахстанском округе – на 28,2%. Вместе с тем в 8 регионах доля отведенных доноров сократилась, в том числе в Атырауской области – на 31,8%, в Актюбинской области – на 29,3%, в Карагандинской области – на 18,1%. Выявлена высокая межрегиональная вариабельность доли отводов и тенденций ее изменения. Так, в целом межрегиональная вариабельность доли отводов составляет 260%: от 9% в Республиканском центре крови до 23,4% в Мангыстауской области.*

Ключевые слова: *донор, потенциальный донор крови, донация, межрегиональная вариабельность доли отводов, гемотрансмиссивные инфекции, единый донорский информационный центр, отвод от донорства.*

Введение. В основу отбора доноров крови положен профилактический принцип: никакого вреда донору, максимум пользы реципиенту. Заражения гемотрансмиссивными инфекциями сделали банки крови и органы здравоохранения чрезмерно осторожными. Ожидания общественности усиливают эту политику и вводят все более строгие критерии приемлемости доноров [2–6]. Однако неизвестно, транслируется ли эта политика в улучшенные результаты для пациентов. В развитых странах от донации отводят от 1,5 до 25% лиц, пришедших на донорский пункт. Ведущие европейские специалисты отмечают, что формальные критерии, вступившие в силу в 2004 г., не балансируют с событиями последнего десятилетия в лабораторных испытаниях и мерах, которые позволили значительно снизить фактические риски заражения. Ни в одном случае не было оценено количественное влияние критериев приемлемости на донорский контингент и благополучие доноров. Региональные различия в эпидемиологии гемотрансмиссивных инфекций также не были приняты во внимание. Коллеги полагают важным, во-первых, собирать эпидемиологические данные о встречаемости и распространенности условий, определяющих риск для реципиентов крови, в общей популяции и среди доноров. Эти данные должны стать основой для принятия решений в политике отбора доноров. Во-вторых, авторы предполагают разрешить дифференцировать критерии отвода от донорства в разных регионах на основе фактических уровней риска. Должен быть принят баланс между благополучием донора и пациента, а также между риском для безопасности переливания крови и риском нарушения поставок продуктов крови [7].

В Республике Казахстан приверженность к безопасности переливания крови дополнительно стимулируется как высокой распространенностью гемотрансмиссивных инфекций в Центральной Азии, так и возможными проблемами качества лабораторного скрининга доноров крови в регионе [1].

Цель исследования. Оценить динамику отвода потенциальных доноров крови в регионах Республики Казахстан.

Материалы и методы. Изучены отчеты о работе службы крови 14 областей Республики Казахстан, городов Астаны и Алматы за 2010–2015 гг. Оценивались изменение количества отводов доноров и их причины в регионах Республики Казахстан.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что структура отводов потенциальных доноров соответствует основным этапам донорской селекции. Фак-

тически в регистратуре выявлялись формальные «немедицинские» признаки непригодности к донорству: отсутствие паспорта, возраст до 18 лет. Компьютерная база данных единого донорского информационного центра (ЕДИЦ) позволяет отвести лиц с абсолютными и относительными противопоказаниями к донорству. Результаты лаборатории первичного обследования доноров (ЛПОД) являются объективными критериями допуска к донации, верифицируются при врачебном осмотре, завершающем медицинское обследование доноров. На всех этапах донору предоставляется возможность самоисключения.

Выявлено, что среди лиц, пришедших на донорский пункт, доля допущенных к донации в 2010–2015 гг. сократилась на 1,1% (χ^2=97,73; отношение шансов (ОШ)=0,94; 95% доверительный интервал (ДИ) – от 0,92 до 0,95), p<0,01) (табл. 1).

Таблица 1

Допуск к донации потенциальных доноров крови и ее компонентов

Показатель	Всего	Принято		Отведено	
		абс.	%	абс.	%
2010	322166	271922	84,4	50244	15,6
2011	328731	276475	84,1	52256	15,9
2012	342279	284093	83,0	58186	17,0
2013	342803	284608	83,0	58195	17,0
2014	348722	292191	83,8	56531	16,2
2015	341843	285484	83,5	56359	16,5

В структуре отводов от донорства в 2010–2015 гг. произошли серьезные изменения:

– увеличилась доля отводов по результатам анкетирования – на 162,2% (χ^2=3666,08; ОШ=3,09 (ДИ от 2,98 до 3,21), p<0,01) и по данным ЛПОД – на 17,1% (χ^2=209,23; ОШ=1,23 (ДИ от 1,2 до 1,27), p<0,01);

– сократилась доля отводов по результатам проверки в ЕДИЦ – на 7,5% (χ^2=6,18; ОШ=0,96 (ДИ от 0,92 до 0,99), p<0,02) и по результатам врачебного осмотра – на 34,0% (χ^2=3734,58; ОШ=0,47 (ДИ от 0,46 до 0,48), p<0,01) (табл. 2).

В Научно-производственном центре трансфузиологии (НПЦТ) в 2013–2015 гг. был проведен более подробный анализ группы отводов по результатам анкетирования (табл. 3). Результаты анкетирования послужили причиной 21,7–22,1% отводов. Значимо – на 32,8% – сократилось количество отводов по результатам анализа информации, полученной в ходе анкетирования (χ^2=114,46; ОШ=0,45 (ДИ от 0,39 до 0,52), p<0,01), что свидетельствует об увеличении эффективности информирования потенциальных доноров до визита в донорский центр.

Количество отводов доноров в 2015 г. по сравнению с 2010 г. увеличилось на 5,7% (табл. 4). Максимальное увеличение доли отведенных доноров выявлено в Алматинской области – на 77,9%, в Костанайской области – на 52,7%, в ЗКО – на 28,2%. При этом в 8 регионах доля отведенных доноров сократилась, в том числе в Атырауской области – на 31,8%, в Актюбинской области – на 29,3%, в Карагандинской области – на 18,1%.

Межрегиональная вариабельность доли отводов составляет 260%: от 9% в РЦК до 23,4% в Мангыстауской области (табл. 5).

Заключение. В 2010–2015 гг. в Республике Казахстан по результатам анкетирования и первичного лабораторного обследования доля лиц, отведенных от донорства, увеличилась. При этом сократилась доля отводов по результатам проверки в ЕДИЦ и по результатам врачебного осмотра. Выявлена высокая межрегиональная вариабельность доли отводов и тенденций ее изменения, что побуждает продолжить исследования и методическую работу в этом направлении.

Литература

1. Джумагулова, А.Б. Качество лабораторной диагностики вирусных гепатитов и выявление причин, влияющих на достоверность получаемых результатов / А.Б. Джумагулова [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 12. – С. 41–43.

2. Жибурт, Е.Б. Отводы потенциальных доноров при первичном обращении в центр крови / Е.Б. Жибурт [и др.] // Трансфузиология. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 63–66.

Таблица 2

Причины отстранений на этапе до донации крови и ее компонентов в 2010–2015 гг.

Причина	Доля и количество отводов											
	2010 г.		2011 г.		2012 г.		2013 г.		2014 г.		2015 г.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс	%	абс.	%
Анкетирование	4076	8,1	5588	10,7	9840	16,9	10833	18,6	11876	21,0	12080	21,4
ЕДИЦ	7367	14,7	7012	13,4	7620	13,1	8534	14,7	7993	14,1	7677	13,6
ЛПОД	11170	22,2	11571	22,1	13078	22,5	13182	22,7	13730	24,3	14673	26,0
Врач	27631	55,0	28085	53,7	26119	44,9	24542	42,2	21485	38,0	20478	36,3
Отказ от донации	НД	НД	НД	НД	1529	2,6	1104	1,9	1447	2,6	1451	2,6
Всего	50244	100	52256	100	58186	100	58195	100	56531	100	56359	100

Примечание: НД – нет данных.

Таблица 3

Отводы на этапе анкетирования, Астана НПЦТ, 2013–2015 гг.

Причина	2013 г.		2014 г.		2015 г.	
	абс	%	абс	%	абс.	%
Отсутствие документа, удостоверяющего личность	260	16,93	292	16,70	401	19,64
После ночной смены	140	9,11	176	10,06	212	10,38
Прием алкоголя накануне	187	12,17	230	13,15	254	12,44
Возраст до 18 лет	216	14,06	233	13,32	297	14,54
Вес ниже 50 кг.	167	10,87	246	14,07	265	12,98
После получения информации	504	32,81	456	26,07	450	22,04
Телесные повреждения, травмы	62	4,04	116	6,63	163	7,98
Всего	1536	100	1749	100	2042	100

Таблица 4

Количество принятых и отведенных доноров в регионах Республики Казахстан

Регион	2010 г.		2011 г.		2012 г.		2013 г.		2014 г.		2015 г.	
	прием	отвод	прием	отвод	прием	отвод	прием	отвод	прием	отвод	прием	отвод
Акмолинский	20427	3751	21893	4227	21049	4397	19773	2803	18479	2784	18513	3223
Актюбинский	11962	2268	12886	2422	11091	1922	12043	1759	13611	1717	12802	1717
Алматинский	12025	924	13273	1035	15569	1442	16511	2182	17741	2253	18157	2482
Атырауский	9589	2311	9200	1735	10716	1567	10532	1824	9726	1826	9745	1601
ВКО	38924	5498	33659	4945	33465	5124	34313	5975	32339	5354	29035	5217
Жамбылский	13787	1577	17613	2141	19274	3103	19275	2529	18963	1693	19779	2249
ЗКО	23402	2724	23236	3167	22611	2491	18209	2648	17881	2781	17748	2648
Карагандинский	20359	4261	18379	4058	20533	4839	19248	3602	17558	2063	17032	2918
Костанайский	22022	2781	23788	2903	24510	3419	22294	3759	23060	3911	20755	4002
Кзылординский	9089	1518	8842	1472	10394	2330	9658	2143	9313	1785	9498	2015
Мангыстауский	7153	1542	7659	1617	7565	1333	8736	1768	9720	2143	9180	2151
Павлодарский	16130	3488	16389	3461	15418	3365	15435	2467	15881	2292	14988	2848
СКО	10025	2038	11119	1665	12897	2216	13039	2305	12720	2648	13197	2443
ЮКО	21591	2799	20231	2448	20624	2855	21923	3434	30453	5518	27242	3928
НПЦТ	44520	7699	44077	6167	48553	6563	49833	6989	52035	7922	56052	9409
ГЦК	16407	2917	21660	5748	24205	7434	28358	9292	26574	7292	25963	5524
РЦК	24754	2148	24827	3045	23805	3786	23623	2716	22668	2549	22157	1984
Всего	322166	50244	328731	52256	342279	58186	342803	58195	348722	56531	341843	56359

Примечание: ВКО – Восточно-Казахстанский округ; ЗКО – Западно-Казахстанский округ; СКО – Северо-Казахстанский округ; ЮКО – Южно-Казахстанский округ; ГЦК – городской центр крови г. Алматы; РЦК – республиканский центр крови г. Алматы.

Таблица 5

Доля отведенных доноров в регионах Республики Казахстан, %

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Акмолинский	18,4	19,3	20,9	14,2	15,1	17,4
Актюбинский	19,0	18,8	17,3	14,6	12,6	13,4
Алматинский	7,7	7,8	9,3	13,2	12,7	13,7
Атырауский	24,1	18,9	14,6	17,3	18,8	16,4
ВКО	14,1	14,7	15,3	17,4	16,6	18,0
Жамбылский	11,4	12,2	16,1	13,1	8,9	11,4
ЗКО	11,6	13,6	11,0	14,5	15,6	14,9
Карагандинский	20,9	22,1	23,6	18,7	11,7	17,1
Костанайский	12,6	12,2	13,9	16,9	17,0	19,3
Кзылординский	16,7	16,6	22,4	22,2	19,2	21,2
Мангыстауский	21,6	21,1	17,6	20,2	22,0	23,4
Павлодарский	21,6	21,1	21,8	16,0	14,4	19,0
СКО	20,3	15,0	17,2	17,7	20,8	18,5
ЮКО	13,0	12,1	13,8	15,7	18,1	14,4
НПЦТ	17,3	14,0	13,5	14,0	15,2	16,8
ГЦК	17,8	26,5	30,7	32,8	27,4	21,3
РЦК	8,7	12,3	15,9	11,5	11,2	9,0
Всего	15,6	15,9	17,0	17,0	16,2	16,5

3. Жибурт, Е.Б. Предварительный скрининг активности аланинаминотрансферазы повышает экономическую эффективность заготовки крови / Е.Б. Жибурт [и др.] // Клин. лаб. диагностика. – 2009. – № 11. – С. 14–16.

4. Коденев, А.Т. Годовой ритм низкой концентрации гемоглобина у потенциальных доноров юга России / А.Т. Коденев [и др.] // Вестн. службы крови России. – 2009. – № 4. – С. 26–29.

5. Коденев, А.Т. Гемоцитологический скрининг доноров крови / А.Т. Коденев [и др.] // Вестн. службы крови России. – 2010. – № 1. – С. 19–23.

6. Копченко, Т.Г. Сезонные изменения доли отвода доноров с низкой концентрацией гемоглобина / Т.Г. Копченко [и др.] // Вестн. службы крови России. – 2009. – № 2. – С. 8–11.

7. De Kort,W. Blood donor selection in European Union directives: room for improvement / W. De Kort [et al.] // Blood Transfusion. – 2016. – Vol. 14, № 2. – P. 101–108.

Zh.K. Burkitbaev, S.A. Abdrahmanova, S.V. Skorikova, E.B. Zhiburt

Regional features of blood donors deferrals in Kazakhstan

Abstract. *The results of deferrals of potential blood donors in the Republic of Kazakhstan for 2010-2015 were presented. It was found that in 2015 compared with 2010, the share of persons with deferral from the donor service by results of of questioning and the primary laboratory tests has increased by 5,7%. At the same time by results of verification in a computer database and the results of medical examination the proportion of deferrals has decreased. It was found that the structure of the deferral of potential donors corresponds to the main stages of the donor selection. In fact, at the reception were identified formal "non-medical" signs unfit for donation: no passport, age less than 18 years. Computer database of a single donor's information center allows individuals to withdraw from the absolute and relative contraindications to a donor service. The results of the laboratory examinations the primary donors are objective criteria for admission to the donation, are verified by medical examination finishing medical examination of donors. At all stages, the donor has the ability to self-exclusion. It was revealed that in the Almaty region the proportion of withdrawn donors has increased by 77,9% in Kostanay region – by 52,7%, in the West Kazakhstan region – 28,2%. At the same time in 8 regions of the proportion of withdrawn donors has decreased, including in the Atyrau region – 31,8%, in the Aktobe region – by 29,3%, in the Karaganda region – by 18,1%. It was revealed the high inter-regional variation in the proportion of deferrals and its trends. Thus, in general, inter-regional variation in the proportion deferrals is 260%, from 9% in the Republican Center of blood to 23,4% in Mangystau region*

Key words*: donor, potential blood donor, donation, interregional variability of deferrals proportion, transfusion-transmitted infections, single donor's information center, donation deferral.*

Контактный телефон: +7-702-987-76-17; e-mail: omninpct16@mail.ru

УДК 614.8 (470.11)

А.В. Баранов[1, 2], В.А. Моршнев[2], И.В. Петчин[2], Ю.Е. Барачевский[1], В.В. Ключевский[3]

Анализ учебной деятельности территориального центра медицины катастроф Архангельской области

[1]Северный государственный медицинский университет, Архангельск
[2]Архангельская областная клиническая больница, Архангельск
[3]Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль

Резюме. *Проведен ретроспективный анализ структуры обучаемого контингента в учебно-методическом отделе «Школа медицины катастроф» территориального центра медицины катастроф Архангельской области «Архангельская областная клиническая больница» за период с 2011 по 2015 г. Выявлен значимый количественный рост общего числа курсантов, прошедших обучение правилам, приемам и способам оказания первой помощи пострадавшим в прогнозируемых чрезвычайных и нештатных ситуациях. Установлено значительное число обученных из числа личного состава Министерства по чрезвычайным ситуациям и Министерства внутренних дел России и 5-кратное увеличение обученных студентов вузов г. Архангельска, включая и студентов медицинского университета. Отмечен рост подготовленных водителей автотранспортных средств, стабильно растет и суммарное количество обучающихся работников из государственных и коммерческих организаций области. Установлено, что дальнейшее совершенствование образовательной деятельности территориального центра медицины катастроф требует укрепления его материально-технической базы и расширения контингента обучающихся приемам и способам оказания первой помощи из числа работников частных охранных предприятий, торговых предприятий, педагогов дошкольного и школьного образования, экипажей морских и речных судов и спецконтингента промышленных предприятий, предназначенного для оказания первой помощи пострадавшим на производстве.*

Ключевые слова: *территориальный центр медицины катастроф, учебно-методический отдел «Школа медицины катастроф», обучаемый контингент, работники МЧС и МВД, студенты, водители, первая помощь.*

Введение. Первая помощь до прибытия персонала бригад скорой медицинской помощи в угрожающих жизни и здоровью состояниях оказывается сотрудниками органов внутренних дел, спасателями различных категорий, специалистами противопожарной службы, личным составом Министерства по чрезвычайным ситуациям (МЧС) и Министерства обороны Российской Федерации (РФ), а ответственность за подготовку этих специалистов возложена на территориальные центры медицины катастроф субъектов РФ [2, 6]. Особого внимания заслуживает регулярное обучение участников дорожного движения, сотрудников служб дорожного сервиса и надзора за дорожным движением правилам, приемам и способам оказания первой помощи. Результаты исследований показывают высокую готовность участников дорожного движения участвовать в оказании первой помощи травмированным, однако причиной невыполнения ими должных мероприятий является низкий уровень знаний и страх навредить. В связи с этим разработка и применение новых форм обучения по выработке практических умений и навыков оказания первой помощи, внедрение требований государственных нормативных актов по этому вопросу в реальную практику, проведение эффективной информационной работы среди спецконтингентов позволит существенно расширить число обученных и снизить уровень летальности среди пострадавших в различных видах чрезвычайных ситуаций [1, 3–5].

Цель исследования. Проанализировать образовательную деятельность территориального центра медицины катастроф за период с 2011 по 2015 г. по подготовке различных групп населения приемам и способам оказания первой помощи для разработки путей ее совершенствования.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили журналы регистрации посещения занятий обучаемым контингентом в учебно-методическом отделе (УМО) «Школа медицины катастроф» территориального центра медицины катастроф (ТЦМК) за период с 2011 по 2015 г.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных статистических программ SPSS 21.0. Количественные признаки представлены как медиана (первый и третий квартиль) и среднее арифметическое (стандартное отклонение). Нормальность распределения определялась по критерию Холмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. В условиях неподчинения данных закону нормального распределения сравнение двух групп по количественным признакам проводилось с использованием

U-критерия Манна – Уитни для независимых групп. Анализ качественных признаков проводился с использованием метода построения таблиц сопряженности, критерия хи-квадрат Пирсона и точного двустороннего критерия Фишера. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p<0,05$).

Результаты и их обсуждение. В 2006 г. в рамках выполнения федеральной целевой программы [7], ТЦМК было приобретено учебное полнокомплектное оборудование и начались регулярные занятия по обучению правилам и приемам оказания первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях и в других чрезвычайных ситуациях.

Выявлен количественный рост общего числа подготовленного контингента в УМО «Школа медицины катастроф» ТЦМК с 3667 человек в 2011 г. до 4350 в 2015 г.

При анализе подготовки личного состава МЧС и Министерства внутренних дел (МВД) отмечено, что максимальное их количество обучено в 2011 году, затем в течение 2012–2013 гг. наблюдался некоторый спад, с последующим ростом в 2014 и 2015 гг. (рис. 1). Данная тенденция обусловлена тем, что подготовка этого контингента осуществляется раз в 3 года.

В подготовке водителей автотранспортных средств выявлен значимый рост их количества с 178 человек в 2011 г. до 799 в 2015 г. ($p<0,001$), что на наш взгляд, обусловлено увеличением количества автошкол в г. Архангельске, и личной мотивацией водителей.

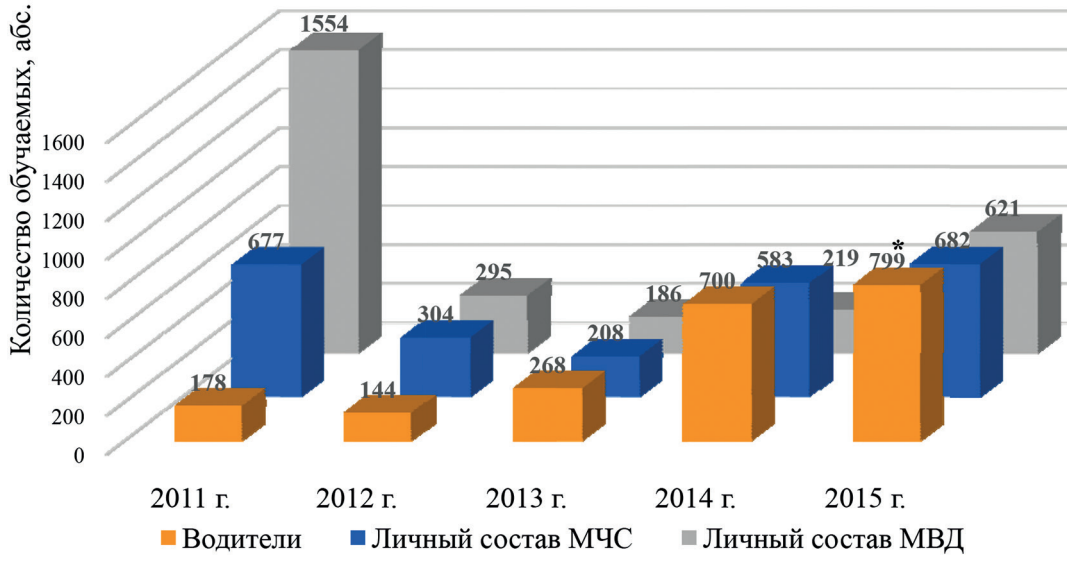
Возрастает интерес среди руководителей государственных и коммерческих организаций области к обучению своих сотрудников. Среди них работники сети автодорожного сервиса, стюардессы, проводники железнодорожных вагонов, представители охранных структур, спасатели различных ведомств и прочие специалисты, работа которых так или иначе связана с большим количеством людей. Так, если в 2011 г. суммарное их количество составило 660 человек, то в 2015 г. возросло до 1398 человек ($p<0,001$) (рис. 2).

ТЦМК является учебной базой вузов г. Архангельска, в том числе и Северного государственного медицинского университета (СГМУ). В календарно-тематическом плане у студентов всех факультетов СГМУ, обучающихся по дисциплине «Основы безопасности жизнедеятельности и медицина катастроф» предусмотрена 8–10-часовая подготовка (в зависимости от факультета) по изучению правил, отработке умений и навыков оказания первой помощи пострадавшим при различных видах повреждений.

За исследуемый период подготовлено 2226 студентов с их динамическим ежегодным ростом, при этом доля студентов-медиков составила 84,6% (рис. 3)

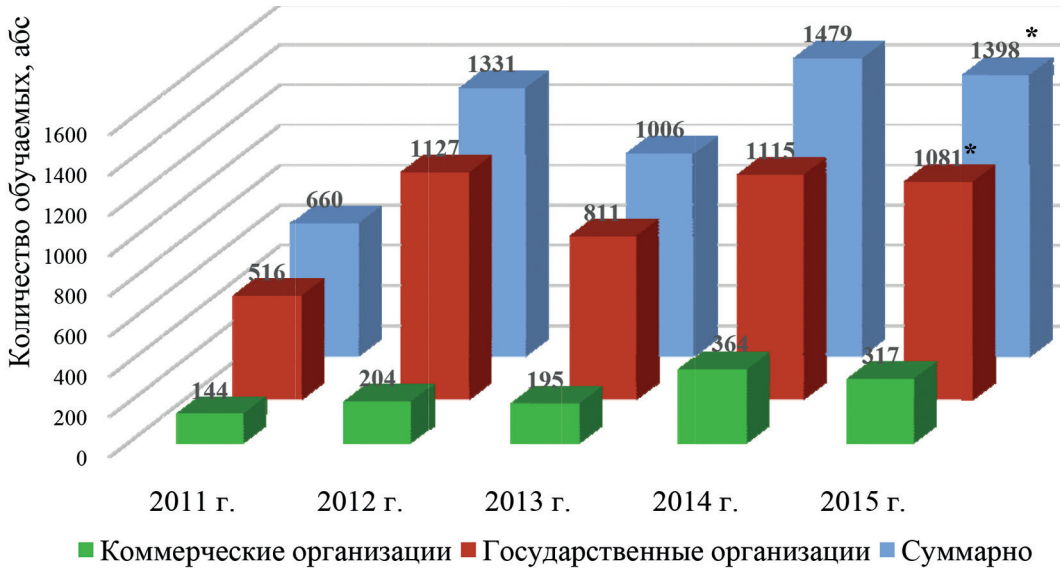
В ряде случаев средние медицинские работники различных специальностей (фельдшеры фельдшерско-акушерских пунктов, центральных районных и участковых больниц области) обучаются в ТЦМК навыкам оказания первой помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях (ЧС).

Таким образом, образовательная деятельность ТЦМК Архангельской области за исследуемый период характеризуется ростом количества обученного контингента приемам и способам оказания первой помощи, в том числе более чем 6-кратным увеличением числа подготовленных студентов вузов г. Архангельска и более чем 5-кратным возрастанием обученных водителей автотранспортных средств. Продолжается тесное сотрудничество ТЦМК с руководством территориальных управлений МЧС и



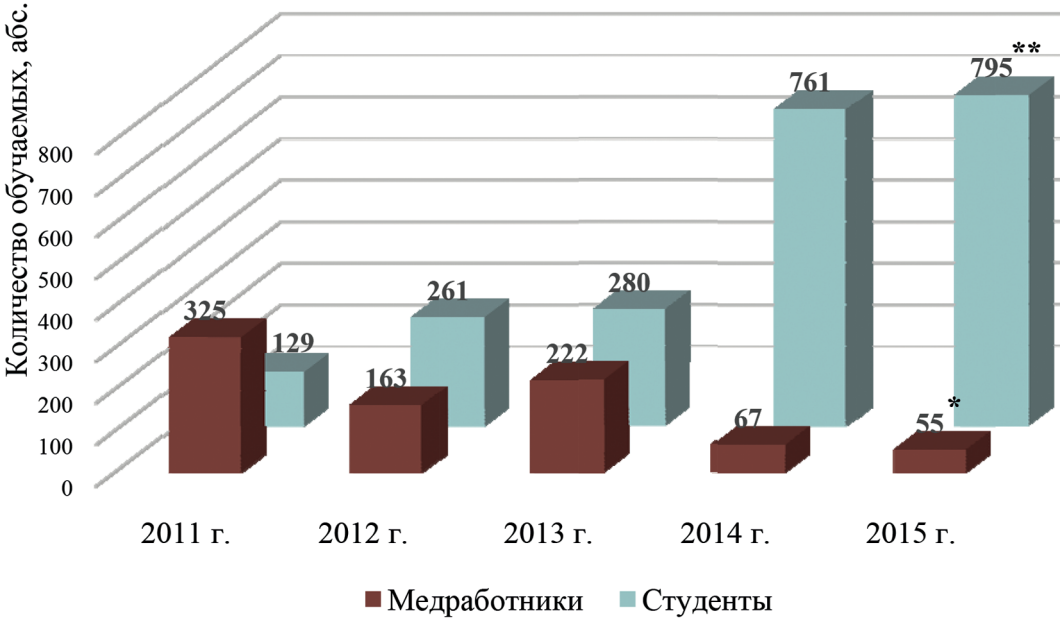
Примечание: * – $p<0,001$.

Рис. 1. Количество обученных водителей транспортных средств и личного состава МЧС и МВД в 2011–2015 гг.



Примечание: * – p<0,001.

Рис. 2. Количество обученных сотрудников организаций г. Архангельска в 2011–2015 гг.



Примечание: * – p< 0,05; ** – p< 0,001.

Рис. 3. Количество обученных студентов вузов г. Архангельска и медицинских работников в 2011–2015 гг.

МВД России по медицинской подготовке их личного состава.

Для дальнейшего развития УМО «Школа медицины катастроф» ТЦМК планируется:

1. организация на территории Архангельской областной клинической больницы площадки с макетами транспортных средств (мотоцикла, автомобиля и самолета) для отработки с обучаемым контингентом приемов оказания первой помощи на месте ЧС в любых погодных условиях;

2. создание и тиражирование обучающих фильмов по оказанию первой помощи пострадавшим;

3. привлечение к обучению правилам приемам и способам оказания первой помощи работников частных охранных предприятий, педагогов дошкольного и школьного образования, экипажей морских и речных судов, а также контингента промышленных предприятий, предназначенного для оказания первой помощи пострадавшим на производстве.

Литература

1. Авдеева, В.Г. Перспективные направления деятельности службы медицины катастроф Пермского края / В.Г. Авдеева [и др.] // Медицина катастроф. – 2006. – № 1–2 (53–54). – С. 8–11.
2. Базанов, С.В. Обучение сотрудников специальных служб, участвующих в ликвидации последствий дорожно-транспортных происшествий в Ивановской области, приемам оказания первой помощи / С.В. Базанов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2012. – № 7. – С. 108.
3. Баранов, А.В. Организация медицинской помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях на догоспитальном этапе медицинской эвакуации / А.В. Баранов [и др.] // Политравма. – 2016. – № 1. – С. 12–17.
4. Дежурный, Л.И. Система первой помощи в России и ее взаимодействие со службой скорой медицинской помощи / Л.И. Дежурный [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2013. – № 2. – С. 44–50.
5. Коряковский, Л.Н. Деятельность Архангельского областного центра медицины катастроф в 2006–2009 гг. / Л.Н. Коряковский [и др.] // Медицина катастроф. – 2010. – № 4. – С. 7–10.
6. Кузьмин, А.Г. Учебно-методический центр по обучению приемам оказания первой помощи в составе территориального центра медицины катастроф: организационно-правовые аспекты создания и эффективного функционирования / А.Г. Кузьмин, А.В. Носов // Медицина катастроф. – 2014. – № 1. – С. 24–26.

A.V. Baranov, V.A. Morshnev, I.V. Petchin, Yu.E. Barachevsky, V.V. Klyuchevsky

Analysis of educational activity of territorial centre of disaster medicine in Arkhangelsk region

Adstract. *The structure of trained groups at Territorial center of disaster medicine of Arkhangelsk regional clinical hospital was analyzed retrospectively by the period 2011–2015 years. Among the trainees who have undergone courses of providing first aid to victims in various emergency and abnormal situations, the significant quantitative growth of the total number of listeners, as well as increase in their number inside the studied groups, were observed. We noted the significant increase in the number of employees of Ministry of Emergency Situations and the Ministry of Interior, trained in the center from 2013 to 2015, with the maximum determined in 2011. During the study period a 5-fold rise in the number of trained university students in Arkhangelsk was shown, with a significant predominance of students of the Northern State Medical University; a similar increase was observed in a group of drivers. The total number of trained employees of commercial and public organizations of Arkhangelsk region remains high, with a tendency to increase and with a significant predominance of the latter. It was found that further development of the educational activities of the Territorial center of disaster medicine requires strengthening of its material and technical base and increasing the number of trained techniques and methods of first aid among employees of private security companies, commercial enterprises, teachers of pre-school and school education, the crews of sea and river ships and a special contingent of industrial enterprises intended to provide first aid in the workplace.*

Key words*: Territorial center of disaster medicine, instruction department «School of disaster medicine», trained students, employees of Ministry of Emergency Situations and the Ministry of Interior, drivers, students, first aid.*

Контактный телефон: +7-960-000-52-27; e-mail: Baranov.shyrik@mail.ru телефон

УДК 616.1–073.97:612.172.4

Н.Н. Рыжман, Е.П. Галова, А.Н. Кучмин, И.М. Борисов, М.С. Борисова, А.Б. Изотова, М.В. Зубакова

Диагностические возможности холтеровского мониторирования в выявлении редко встречающихся аритмий

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Трудно себе представить современный медицинский мир без такого важного и нужного исследования, как холтеровское мониторирование электрокардиографии, оно используется в каждом кардиологическом отделении во всем мире. Благодаря своему изобретению имя основателя метода Н. Холтера до сих пор известно из уст сотен тысяч врачей и пациентов. Метод нашел применение в разных областях медицины, а также дал мощный толчок для развития целого направления в кардиологии, которое продолжает развиваться и в настоящее время. Несмотря на «почтенный возраст» метода он не только не теряет свою актуальность и популярность в современной практике врача, но и находит новые области применения, регулярно расширяется список показаний к его проведению, он становится все более сложным и многогранным. В сочетании со стремительно развивающимся технологическим прогрессом стало возможным проведение многосуточного мониторирования электрокардиографии у пациентов с редкими клиническими проявлениями при отсутствии информативных данных в течение суточного исследования, что существенно расширяет его диагностические возможности. В настоящее время существует возможность записи до 7 суток и более, разработаны устройства, позволяющие производить запись по требованию и просмотр в режиме реального времени, а также имплантируемые устройства, позволяющие регистрировать электрокардиограмму годами, что особенно актуально для пациентов с редкими эпизодами нарушений ритма сердца, ангинозными болями, синкопальными состояниями неясной этиологии, риском синдрома внезапной смерти. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику систем многосуточного мониторирования электрокардиограммы, безусловно, расширяет спектр показаний к его проведению, в том числе и среди смежных с кардиологией специальностей.*

Ключевые слова: *холтеровское мониторирование электрокардиограммы, многосуточное мониторирование, имплантируемые устройства, нарушения сердечного ритма, синкопэ, записывающие устройства, дистанционный мониторинг.*

Суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) по Холтеру (ХМ) используется для непрерывной записи ЭКГ на твердотельный носитель или магнитную ленту (в современных системах не применяется) в нескольких отведениях в условиях свободной активности пациента с последующей дешифровкой в автономном режиме на специальном оборудовании. Может проводиться от 24 ч до 7 суток в зависимости от требований к точности диагностики [1].

Многосуточный мониторинг неразрывно связан с его изобретателем Норманом Холтером. Н. Холтер родился 1 февраля 1914 г. в городе Хелена, штат Монтана. Он был человеком многих интересов, включая атомную энергетику, биофизику, химию, музыку, фотографию и биотелеметрию. Среди его открытий можно упомянуть площадь капли дождя, детекторы ядерного взрыва и одно из самых важных изобретений в кардиологии – длительный амбулаторный ЭКГ-мониторинг, который в настоящее время известен как «суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру».

История создания ХМ берет начало в сороковых годах, когда Н. Холтер начал работать с Д. Генгерелли над стимуляцией нервов путем чередования электрических полей. Это были его первоначальные исследования электрической активности человеческого организма [2, 3].

Кассеты и элементы питания, применявшиеся в то время, давали возможность осуществлять непрерывную запись одного канала ЭКГ в течение 10 ч. Анализ записанной ленты проводился с помощью оригинальной аудиовизуальной системы суперимпозиции, которая позволяла не только оценивать традиционную ЭКГ, но и автоматически анализировать отдельные компоненты вариабельности ритма сердца.

Первое устройство, созданное Н. Холтером, было довольно большое. Первоначально (1947 г.) оно состояло из двух тяжелых батарей и радиопередатчика ЭКГ общим весом 38 кг (85 фунтов), которое было довольно неудобно носить пациенту (рис.).

Техника была основана на записи и передаче амбулаторной электрокардиограммы по радиоэлектрокардиографу и аудиовизуально наложенной ЭКГ-презентации, что позволило ускорить обзор ЭКГ-данных [4, 5]. Для того чтобы убедиться в полезности амбулаторной ЭКГ в конце пятидесятых, Холтер провел исследование на 200 пациентах. Эксперимент был успешным, выявлено несколько случаев стенокардии. Устройство и техника впервые были представлены в



Рис. Первый холтеровский монитор

1961 г. Н. Холтером и его коллегой – У. Гласскок, когда в американском журнале «Science» была опубликована статья Н. Холтера под названием «Новый метод исследования сердца. Практическое использование длительной электрокардиографии у пациентов в активном периоде» [6].

Кроме большого веса, система мониторирования ЭКГ обладала и другими недостатками, такими как ограниченное время и диапазон измерения.

Для того чтобы решить эти проблемы, Н. Холтер объединился с Брюсом Дель Маром, и вместе они изготовили меньшее устройство, которое дополнительно обладало возможностью высокой скорости обзора и позволило производить запись более 24 ч. Все это привело к производству первого коммерческого устройства ЭКГ-монитора в 1962 г. лабораторией Del Mar Engineering под названием «Avionics».

Новый диагностический метод стал очень популярен среди ученых и доказал свою эффективность. Было опубликовано огромное количество исследований и клинических данных, то есть самым интересным в технике холтеровского мониторирования был тот факт, что рассмотрение записанных данных, читаемых при помощи звука проводилось с использованием радио.

Ровный жужжащий звук означал синусовый ритм, в то время как изменчивые звуки были маркерами желудочковой экстрасистолической активности. Детального взгляда требовал лишь тот фрагмент ЭКГ, который «звучал плохо», в этом месте запись останавливалась и проигрывалась в режиме реального времени. Устройство включало обзор 24-часовой записи, которая воспроизводилась в пятьдесят раз быстрее, чем в реальном времени.

Таким образом, создатель метода ускорил просмотр записи сердечной деятельности, что позволило охватить более широкий диапазон возможных отклонений с просмотром более длительных записей в достаточно короткие сроки [7].

Del Mar Avionics и другие производители медицинского оборудования продолжали совершенствовать прежние концепции Н. Холтера путем миниатюризации портативных магнитофонов, ускоряя и упрощая методы анализа и увеличивая количество каналов, которые могут быть записаны и проанализированы. Рекордеры, которые доступны в настоящее время, поддерживают твердотельные карты памяти и флешкарты. А дешифраторы оснащены современным программным обеспечением, позволяющим проводить многофакторный анализ.

Проблемы, касающиеся объема данных, точности анализа, зависимости оператора от усталости и других технических соображений, привели к разработке компьютерных моделей, алгоритмов для анализа и генерации отчетов ЭКГ и краткого изложения для интерпретации врача.

В течение последующих десятилетий высокая скорость воспроизведения с помощью компьютерного анализа дала врачу ценную информацию относительно электрической активности сердца пациента, которая особенно полезна для определения вида сердечной патологии, лечения и эффективности лекарственных средств, наблюдения за водителями ритма, возможными причинами синдрома внезапной младенческой смерти, дифференциальной диагностики симптомов пациента и установления связи с сердечными событиями.

Усовершенствование методики анализа впоследствии позволило детально оценивать аритмии, сегмент S–T, работу кардиостимулятора и анализ вариабельности сердечного ритма. Также были добавлены усреднение сигнала и методы анализа высокого разрешения сигнала ЭКГ, чтобы увеличить её клиническую полезность. Компьютеризированный анализ интервала Q–T и зубца T каждого нормального сокращения является недавним новшеством в постоянно расширяющемся использовании данных ЭКГ по Холтеру.

Все это позволяет собрать гораздо больше данных высокого качества с меньшим вмешательством человека, чем когда-либо прежде. Это приводит к повышению точности диагностики.

Представляется рациональным проведение мониторирования увеличенной длительности в случаях неинформативности 24-часового исследования у пациентов с типичными, ярко выраженными жалобами и редкими (1–4 раза в месяц и менее) проявлениями. Кроме того, длительные исследования могут найти применение в обследовании пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Так, для объективной оценки эффективности катетерной процедуры изоляции легочных вен целесоо-

бразно проведение длительных мониторных наблюдений. Несмотря на то, что неинвазивное многосуточное исследование уступает в длительности регистрации имплантируемым устройствам, при этом оно превосходит их по другим параметрам: не требует операции имплантации, намного более дешево с экономической точки зрения, является многоразовым, позволяет производить непрерывную, а не фрагментарную запись ЭКГ, дает полную информацию за все время наблюдения – тренды частоты сердечных сокращений, смещения сегмента S–T, аритмий, вариабельности сердечного ритма, дисперсии интервала Q–T, P–Q и др., регистрирует события целиком, не имеет противопоказаний.

Показаниями к многосуточному мониторированию являются:

– ЭКГ-диагностика опасных нарушений ритма у пациентов с высоким риском внезапной смерти, у которых регистрируются желудочковые аритмии высоких градаций на фоне структурных изменений сердца;

– уточнение показаний для имплантации электрокардиостимулятора у больных с нарушением функции синусового узла, транзиторными нарушениями атриовентрикулярного проведения, фибрилляцией предсердий с наличием пограничных пауз, выявленных при суточном мониторинге ЭКГ;

– уточнение генеза и характера редких (1–4 раза в месяц) приступов сердцебиения, неверифицированных при ХМ в течение суток, синкопальных и пресинкопальных состояний;

– оценка спонтанной вариабельности желудочковых аритмий в течение нескольких суток;

– оценка эффективности антиаритмической терапии у пациентов с высокой спонтанной вариабельностью желудочковых аритмий;

– уточнение генеза редких болевых приступов в грудной клетке, возникающих в покое, в том числе в ночные часы;

– наличие криптогенных инсультов у лиц, предрасположенных к наличию недоказанной пароксизмальной фибрилляции предсердий.

Быстрое расширение технологий амбулаторного мониторинга дает клиницисту очевидное преимущество в диагностике более всеобъемлющих данных в реальном времени, а плата за это – увеличение объема информации и потенциальной ответственности, связанной с непрерывным потоком данных. Существуют различные системы амбулаторного мониторинга с их клиническими возможностями и недостатками.

ЭКГ по Холтеру. Система мониторирования. В настоящий момент существует множество фирм-производителей систем холтеровского мониторирования ЭКГ – как отечественных, так и зарубежных. Они отличаются наличием или отсутствием множества параметров, количеством каналов записи ЭКГ (от 2 до 12), а также наличием или отсутствием каналов записи, регистрирующих работу электрокардиостимулятора, реопневмограммы, спирограммы, пульсоксиметрии, храп, регистрацию положения тела пациента, двигательной активности пациента. Также аппараты отличаются длительностью записи и программным обеспечением, позволяющим оценивать не только аритмии, но и такие показатели, как анализ интервала Q–T, альтернацию зубца T, морфологию комплекса QRS, сегмент S–T, интервал P–Q, вариабельность ритма и другое. Но, несмотря на все преимущества многосуточного ХМ, иногда не удается зафиксировать редкие события. В таких случаях с данной целью рекомендовано использовать *«мониторы событий».* Последние представляют самую большую категорию устройств.

Непрерывные мониторы расположены у пациента на грудной клетке или запястье, и запись (сохранение) данных происходит только при активации прибора пациентом. Некоторые из этих устройств имеют автоматические триггеры, которые распознают медленные, ускорееннные или нерегулярные ритмы сердечных сокращений. После активации данные сохраняются на запрограммированное фиксированное количество времени до последующей активации. Эти устройства также называются внешними петлевыми регистраторами. Другой, менее сложной формой «монитора событий» является постсобытийный рекордер. Эти устройства не носят непрерывно, их располагают непосредственно в области грудной клетки один раз во время развития симптома. Таким образом, они производят запись лишь в момент развития симптомов.

«Мониторы событий», как правило, используются для 14–30-дневного периода мониторинга. Данные передаются через телефонные линии в центральную станцию мониторинга, а затем передаются на персональный компьютер для анализа.

Главным преимуществом этих устройств по сравнению с традиционными холтеровскими мониторами является то, что они меньшего размера, позволяют проводить мониторинг ЭКГ в течение более длительных периодов времени и могут обеспечить анализ данных в режиме реального времени, когда пациент передает запись сразу после возникновения симптомов.

Ограничения этих устройств включают следующие моменты:

– пациент должен быть в состоянии бодрствования, быть способным активировать устройство, если автоматическое включение, имеющее свои триггеры для сердечных аритмий, по каким-либо причинам не активирует его автоматически;

– в случае непрерывного использования устройств у отдельных пациентов возникают непреодолимые сложности к длительному применению устройства (в основном потому, что происходит раздражение кожи, а также из-за плохого контакта с кожей во время занятий спортом).

Как непрерывные, так и постсобытийные регистраторы требуют определенной степени технологической поддержки для передачи сохраненных данных через телефонные линии на центральную станцию мониторинга. Установлено, что 84,5% пациентов способны выполнить пробную передачу, но справиться с передачей успешно выполненной записи смогли лишь 58,9% больных.

Пациенты, живущие в одиночку, с гораздо меньшей вероятностью могут эффективно использовать петлевые регистраторы. Также достаточно серьезными факторами, препятствующими успешной передаче, являются беспокойство, страх симптомов и их влияние на качество жизни [9].

В последнее время стала доступна новая форма этого устройства, что позволяет производить автоматическую передачу зарегистрированных эпизодов по сотовой сети (в момент передачи данных исследования активного участия пациента не требуется).

Для устройств, которые не носят непрерывно (постсобытийные записывающие устройства, такие как напульсники или портативные устройства, которые должны быть приложены к груди во время симптомов), характерно отсутствие записи начала аритмии, которое может дать ключ к аритмического механизму, а короткие аритмии, которые заканчиваются до активации устройства, не будут записаны вовсе.

Кардиологические мониторинговые системы режима реального времени представляют собой новейшую форму внешних амбулаторных мониторов, разработанных, чтобы объединить преимущества и преодолеть ограничения холтеровских мониторов и стандартных «мониторов событий». Их носят непрерывно, и по размерам они близки к стандартному «монитору событий». Они автоматически записывают и передают эпизоды ЭКГ-нарушений от амбулаторных больных с участием станции мониторинга.

Кроме того, данные могут быть записаны по инициативе самого пациента. Эта технология называется кардиологической телеметрической системой реального времени. Посредством этих устройств сердечная деятельность находится под постоянным контролем при помощи 3 электродов (некоторые системы используют нагрудный ремень со встроенными неадгезивными электродами) [10], которые присоединены к датчику размером с пейджер. Датчик передает собранные данные на переносной монитор, который имеет встроенный сотовый телефон и должен находиться в непосредственной близости от пациента, чтобы принимать сигналы. Монитор оснащен программным обеспечением, которое анализирует ритм непрерывно и автоматически.

Если аритмия обнаруживается с помощью алгоритма – монитор автоматически передает записанные данные через телефонные линии (по беспроводной сети или телефонной линии) к центральной станции мониторинга для последующего анализа. Любые данные, записанные по инициативе пациента, передаются также. Квалифицированные сотрудники на станции мониторинга анализируют данные пациента в режиме реального времени и при необходимости могут связаться с лечащим врачом и пациентом в соответствии с заранее определенными критериями [10]. А встроенный сотовый телефон позволяет осуществлять передачу данных от монитора к центральной станции, когда пациент находится вдали от дома [14].

Имплантируемые петлевые регистраторы. Данный вид мониторинга стал доступен с внедрением имплантируемых устройств непрерывного длительного (до 3 лет) мониторирования ЭКГ, работающих по петлевому принципу, – петлевых регистраторов ЭКГ (ПР ЭКГ) [11]. Регистраторы разработаны в 1990 г., и первоначально длительность мониторинга ритма сердца не превышала 12 мес.

Показаниями к имплантации ПР ЭКГ на начальных этапах их применения служили только повторные синкопальные состояния неясной этиологии. С увеличением длительности регистрации до 36 мес. и возможностей прибора в выявлении наджелудочковых тахиаритмий показания были расширены.

В 2004 г. Европейским обществом кардиологов впервые опубликованы рекомендации по применению ПР ЭКГ.

Согласно рекомендациям, имплантация ПР ЭКГ показана пациентам с синкопальными состояниями, если при стандартном обследовании все еще остается невыявленной причина приступов потери сознания; при наличии случаев внезапной смерти в семье больного с синкопе; в случаях, когда синкопе, пресинкопе или сердцебиения провоцируются физической нагрузкой; больным с синкопе и болями за грудиной, а также при выявлении нарушений ритма сердца на ЭКГ у больных с приступами потери сознания.

ПР ЭКГ представляет собой безэлектродное устройство. Находящиеся на корпусе устройства два контакта обеспечивают непрерывную регистрацию одноканальной ЭКГ. В памяти устройства могут быть сохранены как записи ЭКГ-эпизодов, активированных пациентом, так и автоматически детектированные прибором. Одними из самых серьезных недостатков этих приборов являются инвазивность, дороговизна исследования и ретроспективный анализ.

В качестве непрерывных контрольных устройств могут быть использованы *кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы* (ИКД). Большинство двухкамерных кардиостимуляторов и ИКД имеют встроенные алгоритмы для обнаружения наджелудочковых аритмий. Это необходимо для того, чтобы избежать чрезмерной стимуляции желудочков во время фибрилляции предсердий. Посредством непрерывного мониторинга ритма современные устройства предоставляют подробную информацию, которая содержит количество, продолжительность и даты эпизодов аритмий, а также максимальную частоту предсердных и желудочковых сокращений. Многие устройства предоставляют сводные данные с посуточным указанием количества часов, в течение которых регистрировалась мерцательная аритмия за предыдущие 6 месяцев. При программировании надлежащим образом имплантируемые устройства могут идентифицировать фибрилляцию предсердий с чувствительностью и специфичностью более 95% [13].

Двухкамерные ИКД имеют встроенные алгоритмы частотной детекции аритмии, чтобы избежать проведения несоответствующей терапии ИКД для наджелудочковой тахикардии, которые могли бы быть

ошибочно приняты за желудочковую тахикардию на основе одного только желудочкового ритма.

Кроме того, ИКД хранят подробную информацию об эпизодах желудочковых тахиаритмий, включая время возникновения, частоту желудочковых сокращений и продолжительность эпизодов, а также информацию о необходимости антитахикардитической стимуляции или необходимости шока, чтобы прервать эпизод желудочковой тахикардии.

Также производится запись за несколько секунд до и после эпизода, что позволяет подробно оценить каждый эпизод «срабатывания» ИКД для определения ее необходимости и успеха.

Традиционный способ получения информации об эффективности лечения аритмий требует считывания её с устройства в кабинете врача. Новые технологии позволяют интернет-удаленный мониторинг устройств для оценки симптоматических и бессимптомных аритмий и проведенной терапии [15].

Таким образом, опыт использования суточных мониторов ЭКГ по Холтеру от момента их создания и до наших дней показывает высокие диагностические возможности длительного мониторирования ЭКГ. Разработка и внедрение в клиническую практику систем многосуточного ЭКГ-мониторирования, безусловно, расширяет спектр показаний к его проведению, в том числе и среди смежных с кардиологией специальностей.

Литература

1. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике / Росс. кардиол. журн. – 2014. – № 2 (106). – С. 6–71.
2. Kennedy, H.L. The history, science and innovation of Holter technology / H.L. Kennedy // Ann Noninvas Electrocardiol. – 2006. – Vol. 11. – P. 85–94.
3. Holter, N. Remote recording of physiological data by radio / N. Holter, J.A. Gengerelli // Rocky Mountain Med. – 1949. – Vol. 46. – P. 747.
4. Holter, N.J. Historical background and development of ambulatory monitoring. The nature of research, ambulatory ECG monitoring / N.J. Holter [et al.] // MCSA Seattle Wash. – 1976. – Vol. 56. – P. 1–9.
5. Holter, N.J. New method for heart studies continuous electrocardiography of active subjects / N.J. Holter // Science. – 1961. – Vol. 134. – P. 1214–1220.
6. Holter, N.J. New method for heart studies continuous electrocardiography of active subjects / N.J. Holter // Science. – 1961. – № 134. – P. 1214–1220.
7. Corday, E. Historical vignette celebrating the 30th anniversary of diagnostic ambulatory electrocardiographic monitoring and data reduction systems / E. Corday // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 17. – P. 286–292.
8. Brucer, M. Norman Jeff Holter (1914–1983): A historical note and, as it must be, an obituary / M. Brucer // J. Nucl. Med. – 1984. – Vol. 25. – P. 132.
9. Gula, L.J. External loop recorders: determinants of diagnostic yield in patients with syncope / L.J. Gula, [et al.] // Am. Heart. J. – 2004. – Vol. 147. – P. 644–648.
10. Joshi, A.K. First experience with a Mobile Cardiac Outpatient Telemetry (MCOT) system for the diagnosis and management of cardiac arrhythmia / A.K. Joshi [et al.] // Am. J. Cardiol. – 2005. – Vol. 95. – P. 878–881.
11. Krahn, A.D. The etiology of syncope in patients with negative tilt table and electrophysiological testing / A.D. Krahn [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 1819–1824.
12. Brignole, M. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope: update 2004: Task Force on Syncope, European Society of Cardiology / M. Brignole [et al.] // Europace. – 2004. – Vol. 6. – P. 467–537.
13. Glotzer, T. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke / T. Glotzer, [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 1614–1619.
14. Wu, F. Development of a wearable-sensor-based fall detection system / F. Wu [et al.] // International Journal of Telemedicine and Applications. – 2015. – Vol. 112. – P. 134–145.
15. Hindricks, G. Quarterly vs. yearly clinical follow-up of remotely monitored recipients of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators: Results of the REFORM trial / G. Hindricks [et al.] // Eur. Heart. J. – 2014. – Vol. 35 (2). – P. 98–105.

N.N. Ryjman, E.P. Galova, A.N. Kuchmin, I.M. Borisov, M.S. Borisova, A.B. Izotova, M.V. Zubakova

The diagnostic capabilities of Holter monitoring in the detection of infrequent arrhythmias

Abstract. *Modern medical world can hardly be imagined without such an important and necessary examination as the Holter monitoring electrocardiogram which is now wordwidely used in each cardiology hospital department. Due to his invention Dr. N. Holter has become known to many physicians and patients. His method has been actively adopted to different areas of medicine and has stimulated the development of a new branch in cardiology which is also growing intensively now. Despite of the fact that Holter`s method has passed the age limit, it does not only lose its relevance and popularity in every day doctor`s routine but also finds new ways of a use, widening regularly the list of indications for treatment and becoming more and more complicated and multy-faceted. This method in combination with the impetuous development of medical equipment and technology has made it possible to test the patients with rare medical symptoms using ranged monitoring electrocardiogram, if a day-study monitoring doesn`t give enough information. It also helps to enlarge essentially the diagnostic resources. Now there is a chance for making a 7-day or more electrocardiogram monitoring: devices to make a request or view in real time recording as well as implantable devices to record the electrocardiogram for years, especially for patients with rare episodes of arrhythmias, angina pain, syncope of unclear etiology risk of a sudden death syndrome have been worked out. Therefore, the development and introduction systems of long-term monitoring electrocardiogram into clinical practice, expands absolutely the spectrum of indications for its putting into practice not only in cardiology but also in related areas of medicine.*

Key words*: Holter monitoring electrocardiogram, long-term monitoring electrocardiogram, implantable devices, heart rate disorders, syncope, recording devices, remote monitoring.*

Контактный телефон: 8-921-331-56-68, e-mail: galova.elena@gmail.com

УДК 617.7–614.3

Ю.В. Мирошниченко, Р.А. Еникеева, А.Б. Перфильев, Е.М. Кассу

Ретроспективный анализ отечественных фармакопейных статей на кислород медицинский

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проведен ретроспективный анализ отечественных фармакопейных статей и других нормативных документов на кислород медицинский. Обоснована необходимость их дальнейшего совершенствования. Изучено содержание фармакопейных статей по критериям: название, номер, брутто-формула, молекулярная масса, рубрикация, сведения о методе получения, идентификация примесей, методика количественного определения уровня объемной концентрации полученного кислорода, сведения об упаковке и режиме хранения. Установлено, что кислород медицинский массово стал применяться в конце XVIII в., а фармакопейная статья на него появилась в отечественной военной фармакопеи лишь в 1896 г. Большинство последующих изданий Государственных фармакопей содержат статью на этот медицинский газ. Государственная фармакопея Союза Советских Социалистических Республик 9-го издания стала последней, в которой регламентируется качество кислорода медицинского. Авторами выявлено хронологическое совпадение между становлением отечественной системы стандартизации и переводом фармакопейного кислорода медицинского в кислород по ГОСТ. Установлена взаимосвязь параметров качества медицинского газа и технологии его получения, которая последовательно эволюционировала – от несложного химического метода до достаточно сложного и широко распространённого на сегодняшний день – метода низкотемпературной (криогенной) ректификации. Приведены сведения о внедрении более совершенной технологии получения кислорода медицинского – короткоцикловой безнагревной адсорбции. Полученный с ее помощью медицинский газ имеет отличные от кислорода медицинского, полученного методом низкотемпературной ректификации, показатели качества. Указана целесообразность не только совершенствования фармакопейных статей на медицинские газы, полученные по технологии низкотемпературной ректификации – «Кислород медицинский газообразный 99,5%», «Кислород медицинский жидкий 99,5%», но и разработки на «Кислород медицинский газообразный 93%», полученный методом короткоцикловой безнагревной адсорбции, и их дальнейшего включения в Государственную фармакопею.*

Ключевые слова: *газы медицинские, Государственная фармакопея, кислород медицинский, лекарственная форма, лекарственное средство, монография, фармакопейная статья.*

Введение. Высшим политическим руководством Российской Федерации (РФ) перед отечественной промышленностью поставлена задача наладить выпуск современной и качественной продукции для здравоохранения, в том числе и лекарственных средств (ЛС). Специфика использования ЛС обусловлена тем, что их выбор, как правило, делается не пациентом, а медицинским работником, как правило, врачом. При этом ни у врача, ни у пациента нет ресурсов для объективной оценки качества ЛС. Такие возможности есть лишь у специалистов, занятых в сфере обеспечения и контроля качества ЛС [17].

Механизмы обеспечения и методы контроля качества ЛС должны учитывать особенности регулирования фармацевтической отрасли [17]. Исходя из этого в РФ создана система государственной регламентации качества ЛС, важнейшим элементом которой является Государственная фармакопея (ГФ), в которой содержатся требования как к готовым лекарственным препаратам (ЛП), так и к фармацевтическим субстанциям.

На сегодняшний день в РФ действуют ГФ XIII издания. При этом отечественные фармакопеи в своём развитии претерпевали существенные изменения не только в структуре, но и в содержании фармакопейных статей (ФС) на одно и тоже ЛС. Ретроспективные исследования в этой области фармации являются значимыми для разработчиков современных ЛС [16].

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ отечественных ФС и других нормативных документов на кислород медицинский (КМ) и обосновать необходимость их дальнейшего совершенствования.

Материалы и методы. Теоретическую и методологическую основу исследований составили издания отечественных гражданских (государственных) и военных фармакопей, а также научные труды российских и иностранных авторов в области получения, стандартизации и контроля качества КМ. В ходе исследований применялись латентно-семантический, исторический, структурно-логический и контент-анализы.

Результаты и их обсуждение. Среди медицинских газов КМ является наиболее значимым и достаточно давно используется в практике. Содержание ФС на этот медицинский газ претерпевало изменения, обусловленные появлением новых методов его получения, сведений о свойствах, эффективности и безопасности, а также в связи со спецификой регуляторной политики государства в тот или иной период времени.

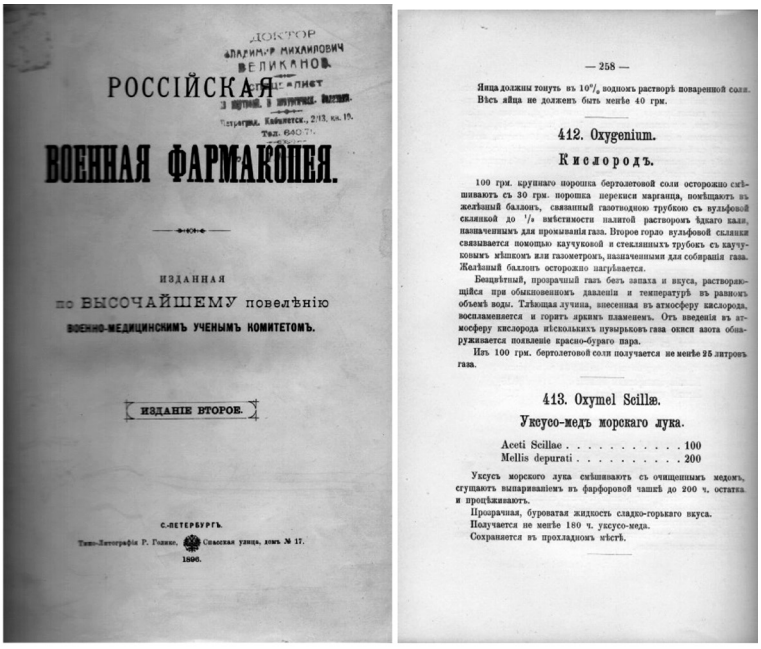
Несмотря на то, что кислород был внедрен в медицинскую практику в конце XVIII в. французским врачом Ф. Шоссье для оживления новорожденных, родившихся в асфиксии [25], первая в России ФС на КМ появляется во втором издании отечественной военной фармакопеи в 1896 г. (рис. 1). Обращает на себя внимание отсутствие во введении бруттоформулы и молекулярной массы кислорода. Технологическая составляющая данной ФС соответствует уровню научных знаний того времени. В ней приведен малопроизводительный химический и технологически несовершенный метод получения. Из 100 г хлората калия (бертолетовой соли) получали около 25 л газа путем его нагревания в присутствии катализатора (пероксида марганца). Реакцию предписывалось проводить в железном баллоне, который должен был быть соединен с помощью газоотводной трубки с промежуточной емкостью – т.н. «склянкой Вульфа», заполненной раствором гидроксидом калия (едким калием) [18–21].

Пропускание получаемого газа через раствор калия гидроксида представляет собой, по сути, стадию очистки. Вместе с тем в ФС не дается прямых указаний на наличие возможных примесей. Полученный таким образом кислород, согласно данной ФС, накапливают в каучуковом мешке или газометре.

Во втором издании Российской военной фармакопеи (1896 г.) уже описывается внешний вид газа, а также приведены показатели его растворимости в воде при «обыкновенном» давлении и температуре. В качестве доказательств подлинности предписывалось внесение тлеющей лучины в атмосферу газа, а также введение оксида азота (появление красно-бурого окрашивания). Важно, что показатель «количественное определение» отсутствовал, соответственно определение объемной концентрации полученного кислорода не предполагалось [18].

В ГФ 7-го издания (1930 г.) содержится ФС № 398 «Oxygenium», которая несколько уточняет представленную выше редакцию. Так, появляются формула и молекулярная масса атома, а не молекулы кислорода, а также даются указания на сжиженное состояние газа, полученного в заводских условиях. Появляются сведения об упаковке – «в особых стальных цилиндрах (баллонах или бомбах)». Помимо этого, в ФС есть сведения о свойстве кислорода поддерживать горение, которое лежит в основе реакции подлинности, при этом сам газ не горюч. С исторической точки зрения, важно, что уже на данном этапе закладываются основы современных методов определения чистоты КМ. Так, регламентируется содержание примесей диоксида и монооксида углерода, хлористых солей, кислот и оснований. Введенный впервые показатель объемной концентрации кислорода «не менее 95%» устанавливался по степени поглощения газа щелочным раствором пирогаллола. В дополненном 7-м издании ГФ (1937 г.) содержится монография № 405 на КМ, которая уточняет формулу, молекулярную массу, а также методику определения примеси монооксида углерода [3–5].

В ГФ 8-го издания (1952 г.) ФС на КМ, как и на другие ЛС, появляется рубрикация: «Свойства», «Испытания на подлинность», «Испытания на чистоту», «Количественное определение» и «Хранение». Приведена детализация свойства растворимости кислорода не только в воде, но и в «95°» спирте. К числу идентифицируемых примесей добавлены газообразные кислоты и основания, а также озон и другие газы-окислители. Важно, что изменились требования и к объемной концентрации кислорода – «не менее



ДОКТОР
ВЛАДИМИР МИХАЙЛОВИЧ
ВЕЛИКАНОВ.

РОССІЙСКАЯ

ВОЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ.

ИЗДАННАЯ
по ВЫСОЧАЙШЕМУ повелѣнію
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИМЪ УЧЕНЫМЪ КОМИТЕТОМЪ.

ИЗДАНІЕ ВТОРОЕ.

С.-ПЕТЕРБУРГЪ.
1896.

— 258 —

Яица должны тонуть въ 10% водномъ растворѣ поваренной соли. Вѣсъ яйца не долженъ быть менѣе 40 грм.

412. Oxygenium.

Кислородъ.

100 грм. крупнаго порошка бертолетовой соли осторожно смѣшиваютъ съ 30 грм. порошка перекиси марганца, помѣщаютъ въ желѣзный баллонъ, связанный газотводною трубкою съ вульфовой склянкой до 1/5 вмѣстимости налитой растворомъ ѣдкаго кали, назначеннымъ для промыванія газа. Второе горло вульфовой склянки связываетъ помощью каучуковой и стеклянныхъ трубокъ съ каучуковымъ мѣшкомъ или газометромъ, назначеннымъ для собранія газа. Желѣзный баллонъ осторожно нагрѣвается.

Безцвѣтный, прозрачный газъ безъ запаха и вкуса, растворяющійся при обыкновенномъ давленіи и температурѣ въ равномъ объемѣ воды. Тлѣющая лучина, внесенная въ атмосферу кислорода, воспламеняется и горитъ яркимъ пламенемъ. Отъ введенія въ атмосферу кислорода нѣсколькихъ пузырьковъ газа окиси азота обнаруживается появленіе красно-бураго пара.

Изъ 100 грм. бертолетовой соли получается не менѣе 25 литровъ газа.

413. Oxymel Scillæ.

Уксусо-медъ морскаго лука.

Aceti Scillae 100
Mellis depurati 200

Уксусъ морского лука смѣшиваютъ съ очищеннымъ медомъ, сгущаютъ выпариваніемъ въ фарфоровой чашкѣ до 200 ч. остатка и процѣживаютъ.

Прозрачная, буроватая жидкость сладко-горькаго вкуса.

Получается не менѣе 180 ч. уксусо-меда.

Сохраняется въ прохладномъ мѣстѣ.

Рис. 1. Фармакопейная статья на кислород медицинский (Российская военная фармакопея, 1896 г.)

98%» [6]. На основании того, что информация о методе получения газа в данной ФС отсутствует, а примесный состав и концентрация изменены, можно предположить, что КМ, анализируемый по данной ФС, должен был получаться иным, отличным от химического методом. Данное предположение подтверждается историческими сведениями о начале широкомасштабного применения криогенной технологии в промышленности. Еще в мае 1895 г. Карл фон Линде провел в своей лаборатории в Мюнхене опыт, в результате которого была предложена технология непрерывного процесса сжижения воздуха, основанного на охлаждении с использованием эффекта Джоуля – Томсона, а также принципе противоточного теплообмена. Это стало прорывом в развитии технологии криогенного разделения воздуха. В 1902 г. была запущена первая в мире криогенная воздухоразделительная установка (ВРУ). Отечественная промышленность обязана академику П.Л. Капице созданием ВРУ оригинальной конструкции в 1939 г. Установка была предназначена для получения газообразного кислорода и работала по циклу низкого давления (Р=0,6 0,7 МПа). Снижение давления достигалось путем применения в цикле турбодетандера, а также увеличением на порядок по сравнению с циклом Линде (от 3000 м воздуха в час и выше) потребляемого воздуха [2, 14, 23, 24].

В ГФ 9-м издании (1961 г.) рубрикация, описательная часть и примесный состав остаются неизменными, однако значительно совершенствуется методика количественного определения. Так, даются указания на использование т.н. «прибора Гемпеля», цилиндрическая часть которого должна заполняться медной спиральной проволокой (дается и схематическое изображение прибора), и в раздел «Примечание» выносятся сведения о методиках приготовления спиральной проволоки и аммиачного поглотительного раствора [7].

Развитие стандартизации во всех отраслях советской промышленности привело к созданию в 1954 г. Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР. В 1971 г. этот Комитет был преобразован в Государственный Комитет Стандартов Совета Министров СССР (Госстандарт СССР), в 1991 г. – в Госстандарт РФ. Активная работа этого ведомства привела к принятию в 1968 г. ряда новых нормативных документов, в том числе и на КМ – ГОСТ 6331-68 «Кислород жидкий технический и медицинский», ГОСТ 5583-68 «Кислород газообразный технический и медицинский» (рис. 2). В 1978 г. ГОСТы переиздаются и на сегодняшний день составляют нормативную базу, регламентирующую качество КМ в РФ [12, 13].

В последующие издания ГФ ФС на КМ не входила [8–11]. Это свидетельствует о том, что на определенном историческом этапе классический подход к регулированию обеспечения качества КМ путем создания и актуализации ФС был изменен. Так, по сути, непрофильные ведомства осуществляли разработку и пересмотр нормативных документов на газы, в том числе на КМ. При этом фармакопейный комитет Министерства здравоохранения РФ в этом не участвовал.

На сегодняшний день как в мировую, так и отечественную практику внедряется более совершенная технология получения КМ – короткоцикловая безнагревная адсорбция (КБА). В отличие от получения КМ низкотемпературной ректификацией (НР) КБА технология позволяет создавать мобильные установки и размещать их в местах потребления (время выхода таких установок на рабочий режим не превышает 10–15 мин). В зависимости от технологии получения различается и объемная концентрация кислорода. Как известно, с помощью НР возможно достичь объемной концентрации кислорода порядка 99,5%, а КБА – около 93%. При этом примесный состав получаемого


ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ СОЮЗА ССР

КИСЛОРОД ЖИДКИЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ И МЕДИЦИНСКИЙ

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

ГОСТ 6331–78

Издание официальное

ИПК ИЗДАТЕЛЬСТВО СТАНДАРТОВ
Москва

ГОСТ 5583–78
(ИСО 2046–73)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

КИСЛОРОД ГАЗООБРАЗНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ И МЕДИЦИНСКИЙ

ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Издание официальное

Рис. 2. Титульные листы ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский», ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский»

газа также различается [1]. Это обуславливает целесообразность совершенствования нормативной документации, регламентирующей качество КМ [15, 22].

Заключение. Установлено, что в зависимости от технологии получения КМ изменялись и требования к его качеству. Существующая нормативно-правовая база, регламентирующая качество КМ, не отвечает современным требованиям по ряду причин, в том числе исторического характера. Следовательно, необходимо не только совершенствовать ФС на медицинские газы, полученные по криогенной технологии, – «Кислород медицинский газообразный 99,5%», «Кислород медицинский жидкий 99,5%», но и разрабатывать ФС на «Кислород медицинский газообразный 93%», полученный технологией КБА.

Литература

1. Акулов, А.К. Производство кислорода 95 и 99% из воздуха методом короткоцикловой безнагревной адсорбции / А.К. Акулов // Нефть и газ. – М.: Сфера. – 2014, № 4 (42). – С. 38–42.
2. Глизменко, Д.Л. Кислород / Д.Л. Глизменко. – М.: Металлургия, 1967. – 668 с.
3. Государственная фармакопея. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1925. – С. 374 – 375.
4. Государственная фармакопея. – 7-е изд. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1930. – С. 583–585.
5. Государственная фармакопея. – 7-е изд. испр. доп. тираж. – М. – Л.: Изд-во биологической и медицинской литературы, 1937. – С. 348–349.
6. Государственная фармакопея СССР. – 8-е изд. – М.: Медицина, 1946. – С. 361–362.
7. Государственная фармакопея СССР. – 9-изд. – М.: МЕДГИЗ, 1961. – 914 с.
8. Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1986. – 1080 с.
9. Государственная фармакопея СССР. – Вып. 1, 2. – 11-е изд., доп. –. –М.: Медицина, 1987. – 732 с.
10. Государственная фармакопея РФ. – XII изд., 1 ч. – М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения, 2008. – 704 с.
11. Государственная фармакопея РФ. – XIII изд. – М.: ФЭМБ, 2015. – 3768 с.
12. ГОСТ 5583-78 «Кислород газообразный технический и медицинский. Технические условия». – М: Издательство стандартов, 1978. – 16 с.
13. ГОСТ 6331-78 «Кислород жидкий технический и медицинский. Технические условия». – М.: Издательство стандартов, 1978. – 13 с.
14. Зефирова, О.Н. Введение в историю химической науки (периоды, факты, фрагменты) / О.Н. Зефирова, Т. В. Богатова. – М.: МГУ им. М.В. Ломоносова. – 2000. – 23 с.
15. Мирошниченко, Ю.В. Стандартизация кислорода медицинского в России и за рубежом / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2016. – № 1 (53). – С. 203–206.
16. Мирошниченко, Ю.В. История создания российских военных фармакопей / Ю.В Мирошниченко [и др.] // Фармация. – 2016. – № 5. – С. 14–17.
17. Мирошниченко, Ю.В. Экономика качества в фармацевтической отрасли – некоторые вопросы теории и практики Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2007. – № 2 (18). – С. 115–119.
18. Российская военная фармакопея. – 2-изд. – СПб.: Типо-Литография Р. Голике, 1896. – 476 с.
19. Российская военная фармакопея. – 3-е изд. – СПб.: Типография Императрицы Екатерины Великой, 1913. – 650 с.
20. Российская фармакопея. – 3-изд. – СПб.: Типография К.Л. Риккера, 1880. – 546 с.
21. Российская фармакопея. – 5-е изд. – СПб.: Типография К.Л. Риккера, 1902. – 601 с.
22. Саканян, Е.И. Подходы к унификации национальных и зарубежных требований к качеству медицинских газов / Е.И. Саканян [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 3 (51). – С. 162–165.
23. Smith, A.R. A review of air separation technologies and their integration with energy conservation processes / A.R. Smith, J. Klosek // Fuel Processing technology. – 2001. – № 70. – P. 115–134.
24. William, J. Grant Medical Gases. Their Properties and Uses / J. Wlliam // Buckinghamshire, England. – 1978. – P. 83–93.
25. Stofft, H. New born's apparent death (1781–1806) through Fran ois Chaussier's Work / H. Stofft // Hist Sci Med. – 1997. – № 31. P. 341–349.

Yu.V. Miroshnichenko, R.A. Enikeeva, A.B. Perfilev, E.M. Kassu

A retrospective analysis of medical oxygen articles in national pharmacopoeias

Abstract. *A retrospective analysis of the medical oxygen articles in national pharmacopoeias and other regulatory documents has been done. The necessity of their further improvement has been proven. The content of articles according to following criteria: name, number, gross formula, molecular weight, headings, details about the producing method, impurities identifying, method of concentration measurement for the oxygen produced, information about the packaging and storage mode has been studied. It was found that the Medical oxygen began to be popularly applied in the XIX century, and the first article on it appeared in the Russian military Pharmacopoeia just in 1896. Most of the subsequent editions of the State Pharmacopoeias contain an article on this medical gas. The 9th edition of Soviet Socialist Republics State Pharmacopoeia was the last edition where the quality of medical oxygen was regulated. The authors identified a chronological coincidence between the formation of the national standardization system and transference from being pharmacopoeia medical oxygen into oxygen in accordance with GOST. The correlation between the quality parameters of this medical gas and its production technologies has been established, which was consistently developed from simple chemical method, to a sufficiently complex and widespread today called cryogenic rectification method. The involvement of more advanced technology for producing medical oxygen pressure swing adsorption has been shown. Medical gas which is obtained by this method has different quality requirements comparing with oxygen produced by cryogenic method. An expediency of improving articles on medical gases produced by cryogenic technology on «Medical oxygen gas 99,5%», «Medical oxygen Liquid 99,5%» has been listed, as well as developing articles on «Medical oxygen gas 93%», produced by pressure swing adsorption and their following inclusion in the State Pharmacopoeia.*

Key words**:** *medical gases, State Pharmacopoeia, medical oxygen, dosage form, drug monograph, article.*

Контактный телефон: +7-812-329-7152; e-mail: miryv61@gmail.com

УДК 616.34–062

А.Л. Ефимов[1, 2], Б.В. Сигуа[3], Л.П. Филаретова[1]

Острые язвы и эрозии желудочно-кишечного тракта, индуцированные нестероидными противовоспалительными препаратами: этиология, патогенез, лечебная тактика

[1]Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируются современные представления об этиологии и патогенезе гастро- и энтеропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. Рассматриваются факторы риска, современная лечебная тактика ведения пациентов, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, а также профилактика данной патологии. Показано, что нестероидные противовоспалительные препараты широко используются в мире в связи с их противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. Одним из основных факторов, ограничивающих применение данных препаратов, является их побочное действие на желудочно-кишечный тракт. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, при этом частота осложнений со стороны нижележащих отделов увеличивается. Клиническая значимость энтеропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, остается недооцененной, несмотря на ее опасность и угрозу жизни пациентов. Последствия применения нестероидных противовоспалительных препаратов на кишечник мало изучены и не всегда хорошо знакомы клиницистам, а диагностика данной патологии достаточна сложна. Механизмы, лежащие в основе энтеропатии, отличаются от патогенеза развития язв и эрозий верхних отделов желудочно-кишечного тракта, возникающих вследствие приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Существенно отличается и лечебная тактика, и профилактика. Продемонстрированы перспективные направления защиты желудочно-кишечного тракта путем использования и создания новых препаратов, в частности содержащих сульфид водорода и оксид азота. Особое внимание уделено рассмотрению данных, поддерживающих новые представления о глюкокортикоидных гормонах как важных естественных гастропротективных факторах, роль которых становится особо значимой в условиях угнетения продукции простагландинов, происходящего при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.*

Ключевые слова: *нестероидные противовоспалительные препараты, язвы, эрозии, желудочно-кишечный тракт, гастропротекция, глюкокортикоидные гормоны, гастропатия, энтеропатия, простагландины, блокаторы протонной помпы.*

Введение. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в мире в связи с их противовоспалительным, анальгетическим и жаропонижающим действием. К основным факторам, ограничивающим применение данных препаратов, относят их побочное действие на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), систему кровообращения и почки. Побочные эффекты НПВП на ЖКТ давно изучаются. Ульцерогенное действие НПВП на ЖКТ, особенно на желудок и проксимальные отделы (луковицу) двенадцатиперстной кишки (ДПК) представляет серьезную проблему для принимающих эти препараты пациентов. У 25% пациентов, длительно принимающих НПВП, наблюдаются неблагоприятные побочные эффекты со стороны верхних отделов ЖКТ [3] в виде образования эрозий и язв, которые, в свою очередь, могут проявляться кровотечениями или перфорациями и представлять непосредственную угрозу для жизни пациентов.

Последствия применения НПВП на кишечник менее изучены и не всегда хорошо знакомы клиницистам. Диагностика данной патологии достаточно сложна. Отсутствует общепринятая лечебная тактика. В настоящее время отмечается тенденция к снижению частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, при этом частота выявления осложнений со стороны нижележащих отделов ЖКТ увеличивается [23, 24]. Увеличение НПВП-индуцированной энтеропатии может быть связано с улучшением ее выявления за счет большей доступности к капсульной эндоскопии. В тонкой кишке язвы преимущественно локализуются в дистальных участках тощей и подвздошной кишки [19].

Несмотря на большое количество исследований, проблема НПВП-ассоциированной гастро- и энтеропатии является актуальной и требует дальнейшего изучения. Перед практикующими врачами ставятся задачи определения риска, профилактики и лечения данных осложнений.

Этиология и патогенез НПВП-индуцированных острых язв и эрозий верхних отделов ЖКТ. Меха-

низмы, лежащие в основе ульцерогенного действия НПВП в желудке и проксимальных отделах ДПК, давно изучаются. В норме существует баланс между защитными и агрессивными факторами слизистой желудка и ДПК. Нарушение данного баланса может приводить к нарушению целостности слизистой и развитию эрозивно-язвенного поражения. Традиционно к факторам агрессии относят кислотно-пептический фактор, нарушение моторики, инфицирование *Helicobacter pylory* (HP). К факторам защиты относят слизисто-бикарбонатный барьер, способность эпителия к регенерации, адекватное кровоснабжение. Важнейшими гастропротективными субстанциями являются простагландины. Они обеспечивают реализацию гастропротективных механизмов, важных для поддержания целостности слизистой оболочки желудка [2].

Ключевую роль в патогенезе образования язв в желудке при приеме НПВП играет дефицит простагландинов [2]. Угнетение синтеза простагландинов вследствие ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) является основой как ожидаемого клинического действия НПВП (уменьшение вазодилатации, отека, боли), так и нежелательного побочного эффекта в виде повреждающего, ульцерогенного, действия на слизистую оболочку желудка. Существуют две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-1 постоянно экспрессируется и обеспечивает продукцию простагландинов, поддерживающих целостность тканей (желудок, почки), а ЦОГ-2 является индуцибельной и обеспечивает продукцию простагландинов в очаге воспаления. Соответственно торможение ЦОГ-2 опосредует противовоспалительное действие НПВП [2]. Это привело к развитию нового класса НПВП – ЦОГ-2-селективных ингибиторов.

Угнетение синтеза простагландинов приводит к адгезии лейкоцитов (в основном нейтрофилов) к сосудистому эндотелию, что приводит к нарушению кровотока и является одним из ранних этапов, ведущих к повреждению слизистой оболочки желудка. В патогенезе ульцерогенеза, индуцированного НПВП, играют роль увеличение проницаемости микрососудов желудка и увеличенная моторная активность желудка. Гипогликемия относится к факторам, запускающим данный патогенетический механизм, она стимулирует глюкозочувствительные центры гипоталамуса, которые относятся к «желудочному» типу, в результате чего происходит усиление моторной активности желудка [2, 5].

Помимо ЦОГ-зависимого существует ЦОГ-независимый механизм ульцерогенного действия НПВП, который связан со способностью НПВП вызывать апоптоз клеток [18].

Этиология и патогенез НПВП-индуцированных острых язв и эрозий дистальных отделов ЖКТ. Патогенез повреждений тонкой кишки, вызванных приемом НПВП, менее изучен и включает в себя механизмы, отличные от тех, которые лежат в основе повреждений в желудке и проксимальных отделах ДПК [23–25]. Повреждения дистальных участков тонкой кишки (дистальнее связки Трейца) в результате приема НПВП стали известны с 80-х годов XX века [23]. В связи с тем, что данные повреждения находятся вне зоны исследования стандартной эндоскопии (фиброгастродуоденоскопия (ФЭГДС) и фиброколоноскопия (ФКС)), о них не было широко известно клиницистам. Этот факт стал широко известным в 1993 г. благодаря патологоанатомическим исследованиям [24]. Ингибирование синтеза простагландинов, возникающее вследствие применения НПВП, делает слизистую кишки более чувствительной к повреждениям и снижает ее способность к репарации [19]. Однако не всегда угнетение синтеза простагландинов приводит к язвообразованию и кровотечению. В свою очередь, не всегда образование язв сопровождается снижением синтеза простагландинов. Увеличение эпителиальной кишечной проницаемости и лейкоцитарная адгезия к сосудистому эпителию участвуют в процессе ульцерогенеза в кишке, но не всегда ведут к развитию интестинальных язв [19].

В последние годы уделяют большое внимание изменениям и роли кишечной микрофлоры при использовании НПВП. Так, при введении НПВП грызунам наблюдали глубокие изменения кишечной микрофлоры, что в значительной степени способствовало развитию язв в тонкой кишке. При этом существенно возрастало количество грамотрицательной микрофлоры [19, 22–25]. Наблюдалось увеличение *Enterococcus faecalis, Clostridium, Bacteroides и Escherichia coli*. Роль грамм-отрицательных бактерий в развитии НПВП-ассоциированной энтеропатии подтверждена исследованием, в котором у мышей, генетически лишенных рецептора к бактериальным эндотоксинам (toll-like receptor 4), не образовывались повреждения в тонкой кишке при использовании НПВП [25]. Роль кишечной микрофлоры также была продемонстрирована в исследованиях на свободных от микроорганизмов мышах (germ-free mice). Оказалось, что такие мыши устойчивы к повреждающему действию НПВП на тонкую кишку [23 – 24], вместе с тем в случае колонизации *E. coli* и *Eubacterium limosum* у них развивалась НПВП-индуцированная энтеропатия. Однако в случае колонизации *Bifidobacter adolescentis* или *Lactobacillus acidophilus* этого не происходило. Важной особенностью некоторых НПВП, приводящей к поражениям в кишечнике, является их энтеро-печеночная циркуляция, иными словами, НПВП реабсорбируются в подвздошной кишке и секретируются обратно в ДПК [19, 23–25]. Это может быть связано с повторяющимися повреждениями эндотелия вследствие рециркуляции.

В отличие от желудка в патогенезе повреждений тонкой кишки желудочный сок не играет существенной роли. Более того, препараты, направленные на защиту верхних отделов ЖКТ, по данным ряда авторов [13, 21, 23–25], увеличивают частоту и тяжесть язвообразования в нижележащих отделах тонкой кишки. Исследования на животных показывают усугубление энтеропатии, вызванной приемом НПВП, в случае использования блокаторов протонной помпы [25].

Крысы, у которых совместно с НПВП (напроксен или целекоксиб) использовались ингибиторы протонной помпы (омепразол или лансопразол) продемонстрировали более выраженные интестинальные поражения и кровотечения по сравнению с контрольной группой (без ингибиторов протонной помпы). Усиление повреждений кишки в связи с длительным использованием ингибиторов протонной помпы связывают с дисбиозом: изменением количества и типа бактерий в тонкой кишке [23–25]. Тем не менее открытым остается вопрос об участии бактерий в инициации повреждений кишки вследствие приема НПВП. Бактерии быстро колонизируют язвы и препятствуют их заживлению [24]. Увеличение микрососудистой проницаемости, индуцированное приемом НПВП, – один из важнейших ульцерогенных механизмов. Увеличенная микрососудистая проницаемость открывает возможность проникновения бактерий в кишечную стенку с последующим развитием воспаления и повреждений [6].

Факторы риска развития НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ. В 2009 г. американская коллегия гастроэнтерологов предложила деление пациентов в зависимости от наличия и значимости факторов риска на три группы [14, 16]. Первая группа – пациенты высокого риска – это пациенты, имеющие в анамнезе язвенные осложнения, особенно недавние, или более двух из следующих факторов риска: возраст старше 65 лет; использование НПВП в высоких дозах или наличие неосложненных язв в анамнезе; сочетанное использование аспирина (включая низкие дозы), глюкокортикоидных гормонов или антикоагулянтов. Вторая группа – пациенты среднего риска – это те, у которых имеются 1–2 фактора. Третья группа – это пациенты низкого риска – они не имеют представленных выше факторов риска. Для верхних отделов ЖКТ на риск развития осложнений влияет также тип НПВП и наличие или отсутствие гастропротективной терапии.

Ряд исследований свидетельствует о том, что инфицирование HP увеличивает риск развития осложнений [3, 16]. Эрадикация HP перед началом применения НПВП уменьшает риск возникновения язв, но не исключает его полностью [3]. К факторам риска кровотечений из верхних отделов ЖКТ относят также совместный прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [10].

Факторы риска развития НПВП-индуцированных интестинальных осложнений. По данным T. Watanabe [28], основными факторами риска поражений тонкой кишки, осложненных кровотечениями при длительном использовании НПВП, являются ингибиторы протонной помпы. Они увеличивают риск данных осложнений в 5 раз. Следующим по значимости фактором риска является использование H2 блокаторов гистаминовых рецепторов и возраст старше 65 лет (увеличивают риск в 4 раза). E. Sakai et al. [20] в качестве факторов риска повреждений кишечника, осложненных кровотечениями, рассматривают использование ингибиторов протонной помпы и низких доз аспирина.

Использование низких доз аспирина с целью кардиопротекции дополнительно усугубляет интестинальные повреждения, индуцированные НПВП, особенно если аспирин покрыт кишечнорастворимой оболочкой. Использование такой оболочки, несомненно, уменьшает контакт активного вещества препарата со слизистой желудка, при этом увеличивая время контакта аспирина с тонкой кишкой и тем самым повышая риск образования язв в этом органе [21]. Аспирин, покрытый оболочкой, растворимой в кишечнике, оказывается менее эффективным в качестве антиагреганта [23]. Таким образом, комбинация НПВП с низкими дозами аспирина приводила к более обширным повреждениям и кровотечениям из тонкой кишки по сравнению с использованием НПВП в монотерапии [24].

Роль глюкокортикоидных гормонов. Из клинических наблюдений известно, что гормональная терапия, заключающаяся в использовании глюкокортикоидных гормонов в фармакологических дозах, увеличивает риск возникновения ульцерогенной патологии, вызванной НПВП. Угнетение синтеза простагландинов является одним из механизмов ульцерогенного действия экзогенных глюкокортикоидов, используемых в фармакологических дозах. Однако результаты экспериментальных исследований демонстрируют возможность гастропротективного действия экзогенных глюкокортикоидов, вводимых в физиологических дозах [7]. Более того, глюкокортикоидные гормоны, продуцирующиеся при стрессе, являются важными естественными гастропротективными факторами. Такое заключение, противоречащее традиционным представлениям об их ульцерогенном действии, было сделано на основании результатов многолетней экспериментальной работы Л.П. Филаретовой с соавт. [2, 5]. Согласно полученным результатам, глюкокортикоидые гормоны, продуцирующиеся при острой активации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАКС), способны защищать слизистую оболочку желудка от образования эрозивно-язвенных повреждений, вызванных ульцерогенными стимулами различной модальности и интенсивности, что свидетельствует об универсальности их гастропротективного действия [2, 5, 8]. Защитная роль глюкокортикоидных гормонов оказывается особо значимой для сохранения целостности слизистой оболочки желудка в ульцерогенных моделях, связанных с дефицитом простагландинов. В условиях дефицита простагландинов, вызванного приемом НПВП, увеличивается продукция глюкокортикоидных гормонов, действие которых направлено на защиту слизистой оболочки желудка [8]. Гастропротективное действие глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при действии НПВП, может опосредоваться их поддерживающим влиянием на ослабленные защитные факторы: продукцию слизи, кровоток в желудке, а также их затушевывающим влиянием на увеличенную моторику желудка и микрососудистую проницаемость [2, 5]. Действие глюкокортикоидных гормонов на

звенья общего гомеостаза (гомеостаз глюкозы, давление) может лежать в основе их гастропротективного влияния [2].

В дополнение к данным, свидетельствующим об увеличении продукции глюкокортикоидных гормонов при дефиците простагландинов, было показано увеличение продукции простагландинов в условиях дефицита глюкокортикоидных гормонов. Эти факты позволили заключить, что существует компенсаторное кооперативное взаимодействие между глюкокортикоидными гормонами и простагландинами в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка, при котором ослабленное гастропротективное действие одного фактора компенсируется усиленным защитным влиянием другого. Это, в свою очередь, означает, что пациенты с дефицитом глюкокортикоидных гормонов представляют особую группу риска, так как на фоне приема НПВП имеют дефицит двух гастропротективных факторов, что значительно повышает риск язвообразования со стороны верхних отделов ЖКТ [2].

Диагностика НПВП-индуцированных острых язв и эрозий ЖКТ. В клинической практике основное значение для диагностики острых язв и эрозий, определения источника кровотечения из верхних отделов ЖКТ, а также прогнозирования его рецидива имеют эндоскопические методы исследования [1]. Наиболее частыми клиническими проявлениями являются боли в эпигастральной области и изжога. Иногда первым клиническим проявлением острых язв может быть клиника перфорации полого органа или клиника кровотечения. До появления кровотечений острые язвы и эрозии могут протекать бессимптомно. Не все находят связь между эндоскопической картиной и клиническими проявлениями [4].

Тонкая кишка – самый труднодоступный орган ЖКТ для эндоскопической оценки. Интестинальные повреждения труднее в диагностике и тяжесть симптомов хуже коррелирует со степенью повреждения тканей. Ни один из непрямых методов оценки степени тяжести НПВП-индуцированной энтеропатии не стал «золотым стандартом» диагностики. Кроме того, отсутствуют высокодостоверные и доступные маркеры повреждений кишки, а клинические проявления неспецифичны и проявляются в виде железодефицитной анемии, диареи, «скрытой» крови, гипоальбуминемии, мальабсорбции витамина B_{12} и др. [23, 24].

Появление капсульной эндоскопии сделало возможным активное изучение данной проблемы [21, 23, 24]. Частота повреждений тонкой кишки, по данным этих исследований, достигала 55–75% у здоровых волонтеров, принимавших НПВП в сочетании с гастропротективными препаратами (ингибиторы протонной помпы) в течение двух недель. Внедрение в клиническую практику двухбалонной энтероскопии предоставило новые возможности для диагностики и лечения заболеваний тонкой кишки [24]. Однако методики капсульной эндоскопии и двухбалонной энтероскопии не всегда являются доступными.

Профилактика и лечение НПВП-индуцированных осложнений верхних отделов ЖКТ. Выбор оптимального НПВП для пациента представляет собой сложную задачу, при решении которой необходимо найти оптимальное соотношение безопасности и эффективности. Так, «неселективные» НПВП с высоким анальгетическим эффектом в дозе с низкой противовоспалительной активностью (например, ибупрофен) обладают меньшим ульцерогенным эффектом по сравнению с НПВП, у которых высокая анальгетическая активность сочетается с высокой противовоспалительной активностью (например, пироксикам). Таким образом, для борьбы с болью при использовании неселективных НПВП предпочтение будет отдано тем, где высокий анальгетический эффект сочетается с низким противовоспалительным. Однако, если доза этих препаратов увеличивается и достигает высокого противовоспалительного эффекта, то риск ульцерогенных осложнений тоже возрастает. Использование селективных ЦОГ-2 НПВП обеспечивает хороший анальгетический и противовоспалительный эффект в сочетании с большей безопасностью и меньшим ульцерогенным действием [16]. В ряде исследований продемонстрировано преимущество селективного ингибитора ЦОГ-2 целекоксиба над диклофенаком в сочетании с омепразолом [16]. Однако X. Wang [26] не нашел преимуществ селективных ЦОГ-2 ингибиторов над неселективными НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы.

Преимущества ЦОГ-2-селективных ингибиторов значительно уменьшаются при совместном применении с низкими дозами аспирина [19, 23, 24]. Аспирин блокирует агрегацию тромбоцитов и соответственно увеличивает риск кровотечения. Низкие дозы аспирина безопаснее, чем высокие, однако в любом случае увеличивают риск язвенных осложнений. При приеме клопидогреля риск кровотечений несколько выше, чем при приеме аспирина в дозе меньше 100 мг/сут [3].

Гастропротекция в клинической практике обеспечивается преимущественно путем угнетения такого фактора агрессии, как желудочная секреция. Для этого используются ингибиторы протонной помпы и Н2-антигистаминные средства. Применение этих препаратов в стандартных дозировках значительно уменьшило частоту и тяжесть НПВП-ассоциированных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, а также улучшило результаты их лечения [25]. В настоящее время общепринято преимущество ингибиторов протонной помпы над Н2-антигистаминными средствами [3, 16]. Однако длительное угнетение желудочной секреции вследствие использования ингибиторов протонной помпы имеет также свои осложнения. Увеличивается бактериальный рост в желудке и кишке. Увеличивается частота некоторых инфекций, например вызванных *Clostridium difficile* [23–25].

НПВП могут вызывать язвы и у пациентов с ахлоргидрией. В этом случае заместительная терапия простагландинами, возможно, будет оптимальным решением для этой категории пациентов. Обосновано

применение мизопростола – синтетического аналога простогландина Е. У больных, принимающих НПВП, мизопростол уменьшает частоту развития язв желудка и ДПК, снижает риск кровотечений. Кроме того, были разработаны вещества, которые не являются простагландинами, но также оказывают протективное действие на слизистые оболочки. Одним из таких препаратов является ребамипид. Ребамипид стимулирует образование простагландинов, «очищает» слизистую от свободных радикалов и может таким образом способствовать защите слизистой желудка [21].

К средствам, обеспечивающим протекцию слизистой при использовании НПВП, также относится тепренон. Данный препарат относится к противоязвенным средствам, которые обеспечивают защиту слизистой путем активации белков теплового шока (HSP70) [21].

Компенсировать снижение гастропротективного действия простагландинов в какой-то мере могут другие механизмы, что может иметь значение в клинической практике. Благодаря экспериментальным данным о взаимодействии простагландинов и оксида азота (NO) был создан новый класс НПВП, содержащих в своей структуре NO и обладающих меньшей ульцерогенной активностью [24]. Сульфид водорода, также как и NO, является потенциальным ингибитором лейкоцитарной адгезии к сосудистому эндотелию, что может иметь практическое значение в предупреждении или уменьшении гастродуоденального повреждения при приеме НПВП. Кроме того, NO и сульфид водорода являются вазодилататорами и могут препятствовать снижению кровотока в слизистой желудка, что наблюдается при приеме НПВП. Производные НПВП, освобождающие сульфид водорода, в экспериментах на животных продемонстрировали меньшее повреждение желудка и кишечника при сравнимом противовоспалительном эффекте [24]. В настоящее время проводятся клинические испытания этих препаратов.

Другим подходом к производству более безопасных НПВП является присоединение к молекуле НПВП фосфатидилхолина. Такой препарат оказывает меньший повреждающий эффект на желудок без ухудшения противовоспалительного и анальгетического влияния [15]. Существуют данные об эффективности омега-3 полиненасыщенных жирных кислот благодаря их способности препятствовать апоптозу и свободнорадикальному окислению. В связи с этим предложена разработка НПВП на основе омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [18].

Тактика ведения пациентов, использующих НПВП, напрямую зависит от степени риска развития осложнений [3, 16]. Пациенты низкого риска не требуют дополнительных протективных средств. Тем не менее эти пациенты в связи с широким использованием данной категории препаратов представляют определенное количество НПВП-ассоциированных язвенных осложнений. Предпочтительным является использование наименее ульцерогенных НПВП в минимально эффективных дозах. Использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов является более безопасным. Для пациентов среднего риска также предпочтительным будет использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов или неселективных НПВП в сочетании с антисекреторной терапией (ингибиторы протонной помпы) или мизопростолом. Для пациентов высокого риска также предпочтительным будет использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов плюс антисекреторная терапия (ингибиторы протонной помпы) или мизопростол. Пациенты с недавними язвенными осложнениями относятся к крайне высокому риску и должны при возможности максимально избегать использования НПВП. При необходимости – использование селективных ЦОГ-2-ингибиторов в сочетании с антисекреторной терапией (ингибиторы протонной помпы) или мизопростолом. Однако ни одна методика профилактики осложнений у пациентов крайне высокого риска не является по-настоящему эффективной. В клинической практике селективные ингибиторы ЦОГ-2 уменьшают, но не исключают гастродуоденальные осложнения [3]. Чтобы исключить НПВП-ассоциированные осложнения, в качестве анальгетиков необходимо использовать не НПВП. При развитии кровотечения прием НПВП должен быть прекращен [1].

В клинической практике основное значение для лечения кровотечения из верхних отделов ЖКТ имеют методики лечебной эндоскопии. Для лечения таких пациентов используются различные виды эндоскопического гемостаза: аргоно-плазменная коагуляция, клипирование, диатермокоагуляция, лазерная коагуляция, инъекционная методика, лигирование, гемоспрей, использование клеевых композиций. В настоящее время данные методики являются предпочтительными. Лечение таких пациентов должно быть комплексным и включать адекватную инфузионно-трансфузионную терапию [1].

Профилактика и лечение НПВП-индуцированной энтеропатии. Разный патогенез повреждений желудка, ДПК, с одной стороны, и дистальных отделов тонкой кишки, с другой – диктует разную лечебную тактику. В настоящее время не существует специфической терапии, направленной на предотвращение НПВП-индуцированной энтеропатии. В клиническом исследовании при сравнении эффектов длительного применения неселективных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2 на тонкую кишку с использованием капсульной эндоскопии результаты были сопоставимы [23, 24]. При этом в клинических исследованиях J.L. Goldstein et al. [9], C.J. Hawkey et al. [11] было продемонстрировано, что использование селективных ингибиторов ЦОГ-2 в монотерапии более безопасно по сравнению с традиционными НПВП в комбинации с ингибиторами протонной помпы (относительно интестинальных поражений у здоровых волонтеров).

В качестве противоязвенных препаратов исследуется влияние средств, направленных на восстановление и защиту слизистой. Синтетический аналог простагландина Е – мизопростол – в клинических

испытаниях показал достоверную эффективность, подтвержденную капсульной эндоскопией [27]. Однако, также, как и в случае с НПВП-индуцированной гастропатией, мизопростол не нашел широкого клинического применения, что может быть обусловлено его побочными действиями: диареей, абдоминальными болями и дискомфортом.

В экспериментальных работах на крысах и клинических исследованиях на здоровых волонтерах было продемонстрировано позитивное действие ребамипида и тепренона, направленное на защиту слизистой в случае повреждающего действия НПВП.

В небольшом пилотном исследовании была продемонстрирована эффективность цинк-карнозина в качестве средства, способного обеспечивать протекцию интестинальной слизистой [21]. Кроме того, в исследованиях на животных была оценена эффективность антагонистов D2-допаминовых рецепторов и агонистов 5 НТ-4-рецепторов [24]. Однако пока нет данных об эффективности этих препаратов у людей.

Коррекция дисбиоза может иметь положительный эффект для лечения и профилактики НПВП-индуцированной энтеропатии, особенно в том случае, когда предотвращается увеличение грамотрицательной микрофлоры [22, 24]. Восполнение уровня бифидобактерий и актинобактерий в кишке восстанавливает устойчивость кишки к НПВП-индуцированным повреждениям [24]. Были проведены и другие исследования, подтвердившие эффективность пробиотиков [17]. Волонтеры принимали индометацин в течение четырех дней и пробиотики (8 живых бактерий) или плацебо. Эффективность оценивали по уровню кальпротектина. Волонтеры, принимавшие пробиотики, продемонстрировали нормальный уровень кальпротектина, что свидетельствует об эффективности терапии, в то время как у контрольной группы он был значительно повышен.

Ряд исследований и экспериментальных работ продемонстрировали эффективность антибактериальной терапии, воздействующей на грамотрицательные бактерии [6, 24]. Показана эффективность метронидазола и рифаксимина. Однако и здесь есть свои ограничения ввиду развития устойчивых штаммов и других осложнений, так как многие пациенты принимают НПВП в течение длительного периода времени [13, 24].

С целью уменьшить побочные эффекты, также как и для верхних отделов ЖКТ, предложено использование НПВП, высвобождающих сульфид водорода и NO. J. Wallace в экспериментальных работах продемонстрировал преимущество данных препаратов [24]. В настоящее время проводятся исследования комбинированных препаратов, высвобождающих и NO, и сульфид водорода [12].

Заключение. Гастропротекция при использовании НПВП нашла адекватную фармакологическую коррекцию, в то время как вопрос лечения, профилактики и доступной диагностики энтеропатии остается открытым. Клиницисты в большинстве случаев полностью сконцентрировались на защите слизистой верхних отделов ЖКТ и часто упускают из вида риски, связанные с осложнениями со стороны нижележащих отделов кишечника. Эти осложнения сложнее диагностировать, и для них нет доказанного эффективного лечения [23–25].

Широкое использование в клинической практике для гастропротекции эффективных антисекреторных препаратов (ингибиторы протонной помпы) может ухудшать течение НПВП-индуцированной энтеропатии, замыкая «порочный круг». Течение заболевания также часто осложняют различные сопутствующие заболевания, имеющие место у данной категории пациентов и соответственно требующие назначения одновременно большого количества препаратов.

Перспективным направлением создания протекции ЖКТ является использование и создание новых препаратов, содержащих сульфид водорода и NO, что экспериментально подтверждено. Возможно, заместительная терапия простагландинами у больных с ахлоргидрией будет оптимальным решением. Мизопростол также продемонстрировал свою эффективность. Однако его побочные эффекты (диарея, абдоминальные боли и др.) ограничивают его использование.

Глюкокортикоидые гормоны, продуцирующиеся при острой активации ГГАКС, в отличие от терапии глюкокортикоидами в фармакологических дозах, обладают универсальным гастропротективным действием, так как способны защищать слизистую оболочку желудка от воздействия ульцерогенных стимулов различной природы. Защитная роль глюкокортикоидных гормонов оказывается особо значимой для сохранения целостности слизистой оболочки желудка в ульцерогенных моделях, связанных с дефицитом простагландинов благодаря их компенсаторному взаимодействию в регуляции поддержания целостности слизистой оболочки желудка. Имеющиеся экспериментальные данные о гастропротективном действии глюкокортикоидных гормонов, продуцирующихся при стрессе и в ответ на действие НПВП, требуют дальнейших клинических исследований.

Таким образом, проблема НПВП-индуцированной гастропатии и энтеропатии не является окончательно решенной, несмотря на большое количество исследований. Степень опасности и частота осложнений свидетельствуют о необходимости активного продолжения исследований.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда №14-15-00790.

Литература

1. Затевахин, И.И. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание / Под ред. И.И. Затевахина, А.И. Кириенко, В.А. Кубышкина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 912 с.

2. Филаретова, Л.П. Гастропротективная роль глюкокортикоидных гормонов при действии нестероидных противовоспалительных веществ / Л.П. Филаретова [и др.] // Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2009. – № 3 (95). – С. 250–261.

3. Chan, F.K. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications – review and recommendations based on risk assessment / F.K. Chan, D.Y. Graham // Aliment Pharmacol Ther. – 2004. – Vol. 19. – P. 1051–1061.

4. Dib, R.A. Ulcer and bleeding complications and their relationship with dyspeptic symptoms in NSAIDs users: a transversal multicenter study / R.A. Dib [et al.] // Scandinavian Journal Of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 49 (7). – P. 785–789.

5. Filaretova, L.P. Mechanisms by which endogenous glucocorticoids protects against indomethacin-induced gastric injury in rats / L.P. Filaretova [et al.] // Am. J. Physiol. – 2002. – № 5 (83). – P. 1082–1089.

6. Filaretova, L.P. The healing of NSAID-induced gastric lesion may be followed by small intestinal and cardiovascular side effects / L.P. Filaretova [et al.] // Physiol Pharmacol. cology. – 2011. – № 62 (6). – P. 619–625.

7. Filaretova, L.P. From gastroprotective to ulcerogenic effects of glucocorticoids: role of long-term glucocorticoid action / L.P. Filaretova [et al.] // Curr. Pharm. Des. – 2014. – Vol. 20 (7) – P. 1045–1050.

8. Filaretova, L.P. Aggravation of nonsteroidal antiinflammatory drug gastropathy by glucocorticoid deficiency or blockade of glucocorticoid receptor in rats / L.P. Filaretova [et al.] // Life Sci. – 2002. – Vol. 71 (21). – P. 2457–2468.

9. Goldstein, J.L. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo / J.L. Goldstein [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 133–141.

10. Goldstein, J.L. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies / J.L. Goldstein [et al.] // Drug, Healthcare And Patient Safety. – 2015. – Vol. 7. – P. 31–41.

11. Hawkey, C.J. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole / C.J. Hawkey [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 536–544.

12. Kodela, R. NOSH-Aspirin: A Novel Nitric Oxide-Hydrogen Sulfide-Releasing Hybrid: A New Class of Anti-inflammatory Pharmaceuticals // R. Kodela, M. Chattopadhyay, K. Kashfi // ACS Med Chem Lett. – 2012. – № 3. – P. 257–262.

13. Lanas, A. Microbial ora in NSAID-induced intestinal damage: a role for antibiotics? / A. Lanas, C. Scarpignato // Digestion. – 2006. – Vol. 73 (1). – P. 136–50.

14. Lanza, F.L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F.L. Lanza, F.K.L. Chan, E.M.M. Quigley // Am J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 728–738.

15. Lichtenberger, L.M. Association of phosphatidylcholine and NSAIDs as a novel strategy to reduce gastrointestinal toxicity / L.M. Lichtenberger [et al.] // Drugs Today. – 2009. – № 45. – P. 877–890.

16. Momeni, M. Mitigating GI risks associated with the use of NSAIDs / M. Momeni, J.D. Katz // Pain Medicine. – 2013. – Vol. 14 (1). – P. 18–22.

17. Montalto, M. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal antiinflammatory drug enteropathy – a randomized, doubleblind, cross-over, placebo-controlled study / M. Montalto [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 32. – P. 209–214.

18. Park, J.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as an *angelus custos* to rescue patients from NSAID-induced gastroduodenal damage / J.M. Park [et al.] // Journal Of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 50 (6). – P. 614–625.

19. Reuter, B.K. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation / B.K. Reuter [et al.] // Gastroenterology. – 1997. – Vol. 112. – P. 109–117.

20. Sakai, E. Factors predicting the presence of small bowel lesions in patients with obscure gastrointestinal bleeding / E. Sakai [et al.] // Dig Endosc. – 2012. – Vol. 25. – P. 412–420.

21. Satoh, H. Management of NSAID/aspirin-induced small intestinal damage by GI-sparing NSAIDs, anti-ulcer drugs and food constituents / H. Satoh, K. Takeuchi // Current Medicinal Chemistry. – 2012. – Vol. 19 (1). – P. 82–89.

22. Syer, S.D. NSAID enteropathy and bacteria: a complicated relationship //S.D. Syer [et al.]// Journal Of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 50 (4). – P. 383–393.

23. Wallace, J.L. Polypharmacy of Osteoarthritis: The Perfect Intestinal Storm / J.L. Wallace // Dig Dis Sci. – 2013. – Vol. 58. – P. 3088–3093.

24. Wallace, J.L. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy / J.L. Wallace // World J Gastroenterol. – 2013. – Vol. 19 (12). – P. 1861–1876.

25. Wallace, J.L. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis /J.L. Wallace [et al.] // Gastroenterology. – 2011. – Vol. 141. – P. 1314–1322.

26. Wang, X. Meta-analysis: Cyclooxygenase-2 inhibitors are no better than nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs with proton pump inhibitors in regard to gastrointestinal adverse events in osteoarthritis and rheumatoid arthritis / X. Wang [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – Vol. 23 (10). – P. 876–80.

27. Watanabe, T. Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study / T. Watanabe [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 6. – P. 1279–1282.

28. Watanabe, T. Risk factors for severe nonsteroidal anti-in ammatory drug-induced small intestinal damage / T. Watanabe [et al.] // Dig Liver Dis. – 2013. – Vol. 45. – P. 390–395.

A.L. Efimov, B.V. Sigua, L.P. Filaretova

Acute ulcer and erosion of the gastrointestinal tract induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: etiology, pathogenesis, treatment tactics

Abstract. *This article reviews the latest developments in understanding the etiology, pathogenesis, risk factors, treatment and prevention of gastro- and enteropathy caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Risk factors, modern therapeutic tactics of patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs, as well as prevention of this disease have been considered. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are widely used in the world due to their anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activity. One of the major factors limiting the use of these drugs is their side effects on the gastrointestinal tract. Currently, the incidence of complications of the upper gastrointestinal tract reduces, and the rate of complications from the lower divisions increases. The clinical significance of enteropathy induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs remains undervalued, despite the danger and threat to the life of patients. Effects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the intestine are poorly understood and are not always familiar to clinicians, and diagnosis of this disease is quite difficult. The pathogenesis of enteropathy is different from the pathogenesis of ulcer and erosion of the upper gastrointestinal tract, caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Treatment, and prevention are significantly different too. Demonstrated promising protection areas of the gastrointestinal tract by using and creating new products, in particular contain hydrogen sulphide, and nitrogen oxide. Particular attention is given to consideration of the data supporting the new ideas about how to glucocorticoid hormones important natural gastroprotective factors whose role becomes especially important in the conditions of oppression of prostaglandin production, occurring when taking non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

Key words: *non-steroidal anti-inflammatory drugs, ulcer, erosion, gastrointestinal tract, gastroprotection, glucocorticoids, gastropathy, enteropathy, prostaglandin, proton pump inhibitors.*

Контактный телефон: 8-921-745-27-24; e-mail: aespb@mail.ru

УДК 615.37616.13–004.6

А.В. Москалёв, А.С. Рудой, А.В. Апчел

Характеристика отдельных иммунологических аспектов атерогенеза

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Приводятся современные данные по патогенезу атеросклероза. Показаны основные интимные механизмы тесной взаимосвязи иммуновоспалительной и липидной теории развития данной патологии. Охарактеризована роль иммунокомпетентных клеток в индукции аутоиммунных реакций, осложняющих течение атеросклероза. Поновому показана роль Toll-подобных рецепторов, молекул межклеточной адгезии: молекул межклеточной адгезии-1 и белка сосудистой адгезии-1, очень позднего антигена-4 – в распознавании эндогенных антигенов и антигенов микроорганизмов, а также активации сигнальных путей при атеросклерозе. Toll-подобные рецепторы играют ключевую роль в развитии атеросклероза благодаря паттерн-распознающей функции бактериальных, вирусных и других патогенов клетками иммунной системы, участвующих в иммунопатогенезе атеросклероза (моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, а также естественные киллеры, эозинофилы, лимфоциты). Отражены механизмы последующей стимуляции транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины: фактор некроза опухолей α, интерлейкины: 1α, 6, 12, интерфероны α/β, хемокины. Важным аспектом в иммунопатогенезе является нарушение соотношений Т-хелперов 1 и Т-хелперов 2, что способствует формированию атеросклеротической бляшки, а также ее возможной деструкции. Большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление, при котором отмечается дефицит трансформирующего ростового фактора β1, являющегося одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (трансформирующего ростового фактора β1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей. Наряду с этим установлено, что дефицит цинка приводит к снижению эффективности иммунологических реакций, способствующих в итоге развитию атеросклероза.*

Ключевые слова: *атеросклероз, иммунология, цитокины, хемокины, лимфоциты, воспаление, липопротеины низкой плотности, микроорганизмы, экзогенные и эндогенные антигены.*

Атеросклероз является важной медико-социальной проблемой. В его основе лежат сложные иммунопатогенетические механизмы, которые включают комбинированную дислипидемию, эндотелиальную дисфункцию, заканчивающиеся неэффективным иммунным воспалением. Таким образом, атеросклероз является полиэтиологическим заболеванием и развивается под влиянием, как правило, одновременно нескольких причин. Хорошо изученными этиологическими факторами атеросклероза являются атерогенная гиперлипопротеинемия, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, наследственная предрасположенность. Роль генетического фактора является определяющей в развитии атеросклероза у больных с генетическим дефектом синтеза рецепторов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП). Иммуновоспалительные процессы могут способствовать индукции аутоиммунных реакций, которые развиваются при атеросклерозе. Основными антигенами при атеросклерозе, в ответ на которые продуцируются соответствующие антитела, являются модифицированные (окисленные) ЛПНП, HSP60 и (52-G-P1). Окисленные ЛПНП становятся аутоантигенами. В ответ на их появление продуцируются антитела, в последующем формируются иммунные комплексы, эти процессы усугубляют течение атеросклеротического процесса, способствуют накоплению в макрофагах липидов, и превращению их в пенистые клетки [1, 3, 12].

В развитии воспалительного процесса участвуют и клетки иммунной системы: лимфоциты, моноциты, а также клетки эндотелия, к сожалению, их роль в иммунопатогенезе атеросклероза представлена несколько разрозненно. Поэтому представляется необходимым рассмотреть и обобщить их основные иммунопатогенетические эффекты.

Так, известно, что межклеточные взаимодействия при воспалении осуществляются с помощью молекул адгезии, цитокинов, факторов роста. Медиаторами эндотелиального воспалительного ответа, играющего важную роль в атерогенезе, являются молекулы врожденного иммунитета – Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR) – класс клеточных рецепторов с одним трансмембранным фрагментом, которые распознают консервативные структуры микроорганизмов и активируют клеточный иммунный ответ (TLRs). Это, в первую очередь, TLR2 (распознают – бактериальные диацил липопептиды, липотейхоевые кислоты, грамположительные бактерии, зимозан клеточной стенки грибов, белки теплового шока, β-дефензины, их экспрессируют мононуклеары крови,

дендритные клетки, тучные клетки), TLR4 (распознают ЛПС грамотрицательных бактерий, белки теплового шока 60, 70, гиалурон, легочный сурфактантный белок А, фибронектин, фибриноген, β-дефензины). В ряде исследований показано, что эти два основных рецептора врожденного иммунитета играют ключевую роль в развитии атеросклероза [2, 8, 10].

В настоящее время установлено, что эндогенные лиганды (липопротеинлипаза, β_2-гликопротеин, липопротеин α, белки теплового шока, коллаген, фибриноген) также активируют рецепторы врожденного иммунитета и запускают асептическое воспаление. Кроме того, окисленные фосфолипиды, насыщенные жирные кислоты и липопротеин А вызывают апоптоз макрофагов путем воздействия на CD36 и TLR2. Последние работы доказали увеличение экспрессии TLR1, TLR2, TLR4, причем преимущественно макрофагами и эндотелиальными клетками у людей с атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки [9, 11]. Увеличение экспрессии TLRs клетками, вовлеченными в атерогенез, приводит к активации сигнального пути, обусловленного TLRs и, таким образом, вызывает каскад внутриклеточных реакций, способствуя прогрессированию атеросклероза. Активация TLR4 определенными жирными кислотами стимулирует внутриклеточные киназы, что в итоге обеспечивает транслокацию нуклеарного фактора NF-κB в ядро клетки с последующей стимуляцией транскрипции многих провоспалительных генов, кодирующих синтез воспалительных регуляторных субстанций, включая цитокины (фактор некроза опухолей – TNF-α, интерлейкины (IL): IL-1α, IL-6, IL-12, интерфероны (IFN): IFN α/β, хемокины, адипокины [4, 13]. Стимуляция лигандами TLR2 или TLR4 сопровождается усилением экспрессии генов, кодирующих образование молекул адгезии. Установлено, что они принимают участие в атерогенезе, способствуя проникновению моноцитов и Т-лимфоцитов в стенку сосудов и отложению липидов. Межклеточный контакт Т-лимфоцитов и макрофагов способствует активации макрофагов и секреции ими протеаз, приводящих к деградации фибриллярного матрикса, ремодулированию повреждений и разрыву бляшек. В результате усиливается экспрессия тканевого фактора, усиливающего тромбогенез [5, 14] .

В физиологических условиях эндотелиальные клетки не экспрессируют молекулы адгезии. Концентрация последних на поверхности эндотелиальных клеток увеличивается при действии различных факторов, активирующих эндотелий. Дислипидемия способствует экспрессии селектина и Inter-cellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), которые инициируют привлечение и развитие фаз контактной и прочной адгезии лейкоцитов и эндотелиальных клеток [3, 6]. Продолжающаяся стимуляция усиливает экспрессию молекул ICAM-1 и VCAM-1 (Vascular cell adhesion

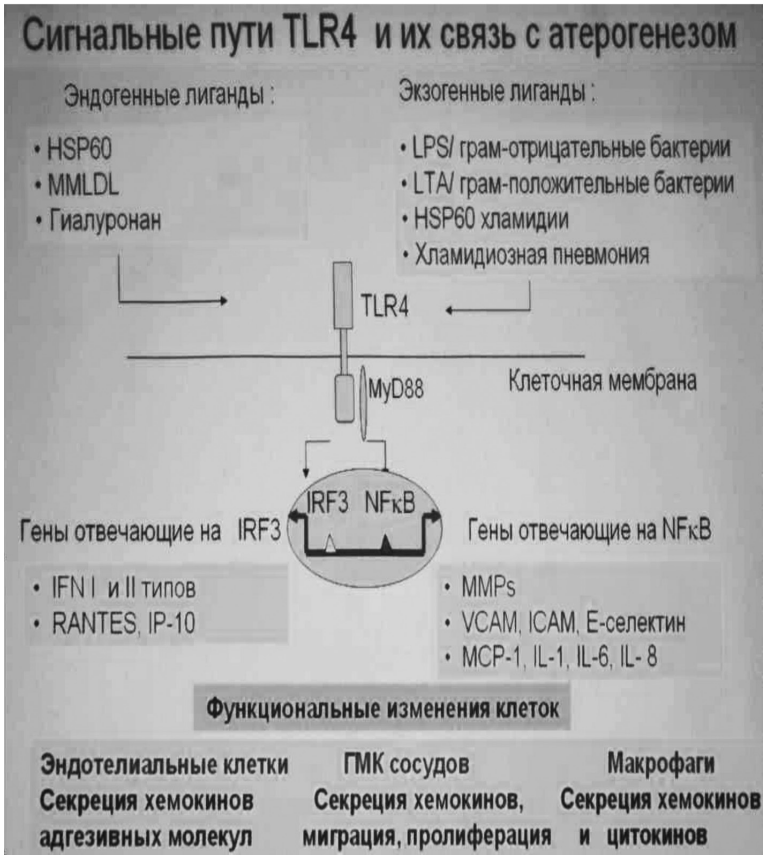


Рис. 1. Сигнальные пути TLR4 и атерогенез (по A.K. Abbas, 2010)

molecule 1, «васкулярная молекула клеточной адгезии 1»), что облегчает адгезию лейкоцитов путем взаимодействия с very late-activation antigen-4 (VLA-4) – корецептором VCAM-1 на поверхности моноцитов. Снижение экспрессии селектина или молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов уменьшает экстравазацию лейкоцитов и последующее развитие атеросклероза. Секреция хемоаттрактантов, таких как IL-8 и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1, моноцитарный хемотаксический протеин-1) генерируют хемокиновый градиент, вследствие чего продолжается миграция воспалительных клеток через интиму сосудов [14, 15].

Среди экзогенных факторов, способствующих развитию атеросклероза, в первую очередь, необходимо отметить следующие: *Porphiromonas gingivalis, C. pneumoniae, E. coli,* бактероиды, стрептококки, энтеровирусы, цитомегаловирусы. Эти инфекционные агенты, в большей части хламидии, также содержат белок теплового шока HSP65, очень близкий белку теплового шока у человека HSP60. Механизм развития атеросклероза заключается в следующем. Различные патогенные факторы (вирусы, цитокины, гемодинамические силы, окисленные ЛПНП и др.) вызывают повышенную экспрессию на эндотелиоцитах HSP60, сходного с HSP65 хламидии, и индуцируют образование антител к антигену HSP65. При воздействии на эндотелий указанных патогенных факторов и экспрессии на эндотелиоцитах HSP60 антитела к белку теплового шока хламидии HSP65 перекрестно реагируют с белком теплового шока человека HSP60 (в силу их антигенного сходства) и вызывают повреждение эндотелия с включением дальнейших механизмов развития атеросклероза. Антиген p2-GPI – это циркулирующий в крови белок, способствующий прикреплению антиэндотелиальных антител к эндотелию.

К другим иммунопатогенетическим маркерам воспаления относятся цитокины, которые, являясь основными межклеточными медиаторами иммунной системы, участвуют во многих физиологических и патологических реакциях организма и дисфункции эндотелия. Современная оценка атерогенеза с позиций иммунного воспаления позволила рассматривать кинетику клеток стенки артерий с учетом экспрессии цитокинов и межклеточной кооперации: макрофаг –Т-лимфоцит – гладкомышечная клетка.

Нейтрофилы увеличивают проявление атеросклероза, формируют аневризму. Через CXC4 (хемоаттрактант нейтрофилов и Т-лимфоцитов) вызывают гомеостатическое увеличение нейтрофилов в бляшке. Тучные клетки ингибируют функцию предотвращения атерогенеза. Моноциты, макрофаги экспрессируют рецепторы хемокинов – CCR2, CCR5, CX3CR1. Вступают в контакт с лимфоцитами (CD40-CD40L) и активируют развитие бляшек. Дефицит Т-лимфоцитов активирует атеросклероз. Т-хелперы 1 (Th1) аттенуируют атерогенез, Th2 ингибируют атерогенез, регуляторные Т-лимфоциты – $CD4^{+}CD25^{+}FoxP3^{+}$, IL-10 ингибируют воспаление сосудов и аттенуируют атеросклероз, CD8-лимфоциты способствуют формированию аневризмы. Субпопуляция Т-лимфоцитов – Th2, напротив, продуцирует цитокины, обладающие противовоспалительным эффектом (ILIL-4, 10). Эти вещества стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие фиброза, усиливают процессы заживления. В составе атеросклеротической бляшки

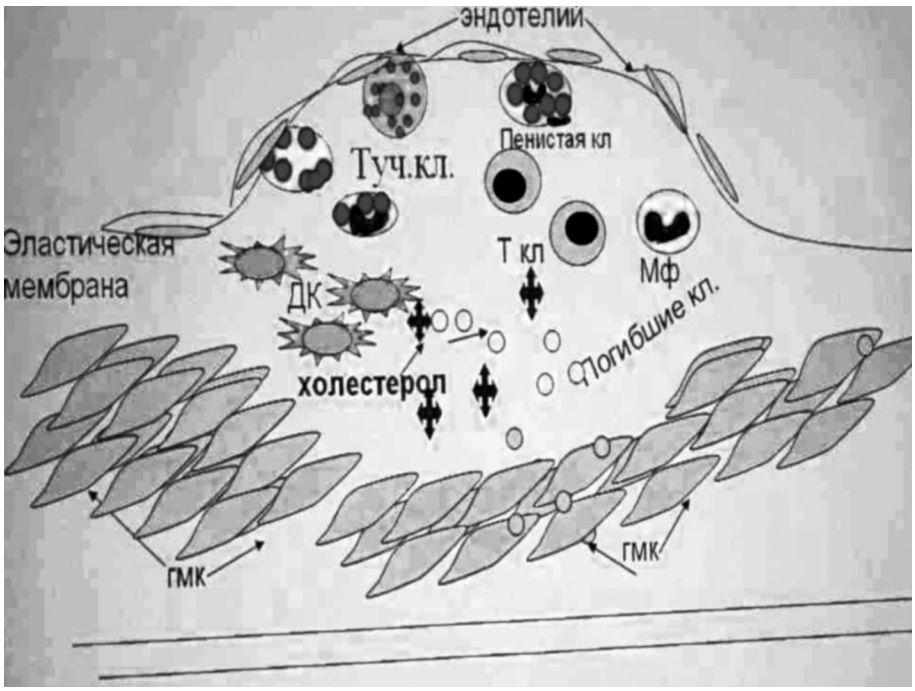


Рис. 2. Клеточный состав атеросклеротической бляшки (по A.K. Abbas, 2010)

обнаружен особый клон Т-лимфоцитов, направленный против окисленных ЛПНП, и установлен высокий риск развития инфаркта миокарда у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца, с высокими титрами антител к окисленным ЛПНП. Таким образом, степень активности бляшки, ее стабильность или нестабильность зависят от взаимоотношений Th 1 и Th2, а также цитокинов, ими секретируемых [8, 16, 17].

Активированные лимфоциты и моноциты участвуют в «метаболическом взрыве», высвобождая активные радикалы, участвующие в реакциях перекисного окисления липидов. При этом происходит повреждение эндотелиоцитов с последующим формированием атеросклеротической бляшки. Экспрессия провоспалительных цитокинов и факторов роста сопровождается пролиферацией клеток [4, 7]. В частности, IL-1α рассматривается как ключевой медиатор, вызывающий стимуляцию экспрессии гена, кодирующего индуцибельную синтазу оксида азота (NOS2), которая приводит к образованию оксида азота (NO), активных форм кислорода и повреждению клеток. NOS – группа ферментов, катализирующих образование NO и цитруллина из аргинина, кислорода и никотинамидадениндинуклеотидфосфата. NO играет важную роль в организме млекопитающих, он вырабатывается фагоцитами в процессе борьбы с бактериями, но также участвует и в нейротрансмиссии, регулировке кровообращения, других аспектах функционирования разных органов и тканей. Проявление цитотоксичности IL-1α происходит только при совместном его действии с IFN-γ и/или TNF-α. Повышенные уровни IL-1α, IL-1β, TNF-α считаются маркерами генерализованного воспаления, индуцируют апоптоз клеток, с ними связана ранняя стадия их деструкции. TNF-α стимулирует в лейкоцитах и эндотелиальных клетках секрецию других провоспалительных цитокинов, усиливает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток (что обусловливает воспалительную инфильтрацию тканей), активирует метаболизм арахидоновой кислоты (соответственно – продукцию простагландинов и тромбоксана), что в итоге приводит к повреждению сосудов и тромбообразованию. Значительное повышение уровня TNF-α происходит при возникновении сосудистых осложнений [3, 5]. Отмечалось и значительное повышение профилей IL-6. Особенно высокие уровни IL-6 отмечались у лиц с кардиоваскулярными осложнениями. В настоящее время активно изучается роль изоформы трансформирующего ростового фактора β1 (TGF-β1) в атерогенезе. Большое значение в дестабилизации атеросклеротической бляшки имеет хроническое воспаление, при котором отмечается дефицит TGF-β1, что и является одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки. Еще одним фактором нестабильности атеромы можно рассматривать ее васкуляризацию или неоангиогенез, в процессе которого ведущую роль играют различные факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов), в том числе и TGF-β1. Результатом отрицательного «перепроизводства» цитокинов (TGF-β1, фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста) является гиперпролиферация фибробластов, повышенный синтез коллагена и, как следствие, последующий фиброз тканей. Изучение динамики TGF-β1 при ишемической болезни сердца имеет фундаментальное и практическое значение с позиций поиска средств для целенаправленного воздействия на процессы воспаления, связанные с атеросклерозом [1, 3, 11, 17].

Таким образом, активация TLRs, секреция провоспалительных цитокинов, хемокинов, факторов роста, молекул адгезии в клетках крови и эндотелии сосудов может рассматриваться как важное звено в развитии сосудистых осложнений. В свою очередь установлено, что дефицит цинка приводит к снижению эффективности иммунологических реакций, проявляющихся в снижении:

– количества Т-лимфоцитов как на периферии, так и в тимусе;

– пролиферативной активности Т-лимфоцитов на ФГА;

– функциональной активности Th1 и цитотоксических лимфоцитов;

– уровня активного тимулина в сыворотке крови;

– секреции цитокинов моноцитами и макрофагами;

– хемотаксиса и микробицидных эффектов нейтрофилов [9, 11].

Экспериментально установлено влияние цинка, γ-глобулина на экспрессию генов цитокинов (табл.).

Таким образом, рассмотренные иммунные механизмы позволяют выявлять доклинические признаки атеросклеротического поражения сосудов и своевременно воздействовать на основные звенья атерогенеза.

Литература

1. Глинцбург, А. Л. Экзогенные и эндогенные факторы в патогенезе атеросклероза. Рецепторная теория атеросклероза / А.Л. Глинцбург, В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко // Росс. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 92–96.

2. Лиходед, В.Г. Микробный фактор и Toll-подобные рецепторы в патогенезе атеросклероза / В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко

Таблица

Экспрессия генов цитокинов в экспериментальной системе «γ-глобулин + цинк»

Система индукции	IFNα	IL-18	IFNγ	IL-2	IL-1	IL-6	IL-10	IL-4	IL-8
Конститутивно	+	+	–	+/–	+/–	+/–	+/–	–	–
γ-глобулин	+	+	+	+	+	+/–	+/–	+/–	–
Цинк	+	+	–	+/–	+	+/–	–	–	+/–
γ-глобулин с цинком	+	+	–	+/–	+	+/–	+/–	–	–

// Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 2009. – № 6. – С. 107–112.

3. Нагорнев, В.А. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс / В.А. Нагорнев, А.Н. Восканьянц // Вестн. РАМН. – 2004. – № 10. – С. 50–52.

4. Atkinson, M. A. Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes / M.A. Atkinson, S.B. Wilson // J. Clin. Invest. – 2002. – № 110 (11). – P. 1611–1613.

5. Bakin, A.V. p38 mitogen-activated protein kinase is required for TGFbeta-mediated fibroblastic transdifferentiation and cell migration / A.V. Bakin // J. Cell. Sci. – 2002. – Vol. 115. – P. 3193–3206.

6. Coll, B. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker / B. Coll [et al.] // Clin. Chim. Acta. – 2007. – № 383 (1–2). – P. 21–29.

7. Chen, M. Lisofylline, a novel anti-inflammatory agent, protects pancreatic b-cells from proinflammatory cytokine damage by promoting mitochondrial metabolism / M. Chen [et al.] // Endocrinology. – 2002. – № 143 (6). – P. 2341–2348.

8. Curtiss, L. K. Emerging role of Toll-like receptors in atherosclerosis / L. K. Curtiss, P. S. Tobias // J. Lipid Res. – 2009. – № 50 – P. 340–345.

9. Ghosh, T. K. Toll-like receptor (TLR) 2–9 agonists-induced cytokines and chemokines: comparison with T cell receptor-induced responses / T.K. Ghosh, D. J. Mickelson, J. Fink // Cell. Immunol. – 2006. – № 243 (1). – P. 48–57.

10. Janssens, S. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition / S. Janssens, R. Beyaert // Clin. Microbiol. Rev. – 2003. – № 16. – P. 637–646.

11. Katsargyris, A. Enhanced TLR4 endothelial cell immunohistochemical expression in symptomatic carotid atherosclerotic plaques / A. Katsargyris [et al.] // Expert Opin Ther Targets. – 2010. – № 14. – P. 1–10.

12. Krusinova, E. Fatty acid binding proteins in adipose tissue: a promising link between metabolic syndrome and atherosclerosis / E. Krusinova, T. Pelikanova // Diabetes Res Clin Pract. – 2008. – № 82 (2). – P. 127–134.

13. Li, J.M. Interleukin 18 binding protein (IL18-BP) inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model / J.M. Li [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2008. – № 47 (5). – P. 1048–1057.

14. Monaco, C. Toll-like receptor-2 mediates inflammation and matrix degradation in human atherosclerosis / C. Monako [et al.] // Circulation. – 2009. – № 120. – P. 2462–2469.

15. Moustakas A. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation / A. Moustakas [et al.] // Immunol. Lett. – 2002. – Vol. 82. – P. 85–91.

16. Siegel, P. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer / P. Siegel, J. Massague // Nat. Rev. Cancer. – 2003. – Vol. 3. – P. 807–821.

17. Wang, P. Autocrine and exogenous transforming growth factor beta control cell cycle inhibition through pathways with different sensitivity / P. Wang // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 40237–40244.

A.V. Moskalev, A.S. Rudoy, A.V. Apchel

Characteristics of some immunological aspects of atherogenesis

Abstract. *Modern data on pathogenesis an atherosclerosis is cited. The basic intimate mechanisms of close interrelation immuno-inflammatory and lipidic theory of development of this pathology are shown. The role of immunocompetent cells in the induction of autoimmune reactions, complicating the course of atherosclerosis is described. Anew it has been shown the role of Toll-like receptors, intercellular adhesion molecule: Inter-cellular adhesion molecule 1 and Vascular cell adhesion protein 1, Very late antigen 4 for recognizing endogenous antigens and microbial antigens as well as activation of signaling pathways in atherosclerosis. Toll-like receptors play a crucial role in the development of atherosclerosis due to pattern-recognition function of bacterial, viral and other pathogen by cells of the immune system which involved in the immunopathogenesis of atherosclerosis (monocytes, macrophages, neutrophils, dendritic cells, and natural killer cells, eosinophils, lymphocytes). There were revealed mechanisms subsequent stimulation of transcription of many pro-inflammatory genes coding synthesis inflammatory regulatory substances, including cytokines: tumor necrosis factor α, interleukins: 1α, 6, 12, interferons α / β, chemokines. The Prominent aspect in immune pathogenesis is infringement of parities of T- helper 1 and T-helper 2 that promotes formation of an atherosclerotic plaque, and also its possible destruction. Great significance in the destabilization of atherosclerotic plaque has a chronic inflammation in which there is a deficiency of transforming growth factor β1, which is one of the factors of destabilization atherosclerotic plaques. The result of a negative «overproduction» of cytokines (transforming growth factor β1, fibroblast growth factor, platelet derived growth factor) is a fibroblast hyperproliferation, increased collagen synthesis and as a consequence, the subsequent tissue fibrosis. Along with that it was established that zinc deficiency reduces the efficiency of immunological reactions, ultimately contributing to the development of atherosclerosis.*

Key words**:** *atherosclerosis, immunology, cytokine, chemokines, lymphocyte, inflammation, low-density lipoprotein, microorganisms, exogenous and endogenous antigenes.*

Контактный телефон: 8-921-989-17-42; e-mail: sofiarm@ yandex.ru

УДК 614.254.3:316.77(045)

С.И. Андреев, Б.Б. Дондокова, М.А. Односталко

Феномен автономности в коммуникации врач — пациент: российская специфика

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Анализируется феномен автономности в коммуникации врач – пациент. Рассматриваются различные теории и концепции автономности. Активность пациента рассматривается в качестве приоритета современных концепций взаимодействия по оси врач – пациент. Выявлено, что взаимодействие врача и пациента в современных условиях затруднено ввиду отсутствия действенных коммуникативных стратегий и недостаточного опыта определения нужного объема сообщаемой научной информации. Тем самым актуализируется концептуальное обоснование принципа уважения автономии пациента в российской медицине и создание условий для его нормативной действенности. При этом коммуникация врача и пациента изначально опосредована множеством факторов: профессионально-деятельностный контекст (профессиональный стандарт, профессиограмма); организационный уровень влияния на коммуникацию (тип учреждения, социально-психологическая и организационная среда в коллективе); институциональный уровень (базовые принципы и нормативно-правовые основы деятельности системы здравоохранения); социально-культурный срез коммуникативной среды (совокупность неформальных правил взаимодействия врача и больного в контексте ментальности конкретного общества); межличностный уровень, на котором и реализуется собственно сама коммуникация. Показано, что именно межличностный уровень коммуникации играет решающую роль, здесь диапазон велик – от ведущей коммуникации, определяемой личностными ценностями врача, до нейтральной, при которой реализуется ситуация деперсонализации и технологизации общения.*

Считается, что автономность формируется в процессе созревания субъектной позиции пациента в ситуации реального взаимодействия с врачом, и достижение автономности пациента не происходит одномоментно, это длительный процесс, разворачивающийся в конкретных социально-исторических условиях. Степень автономности может быть меньшей или большей, но в целом это не может отражаться на принципе уважения автономии пациента, который регулирует взаимодействие, предупреждая пресловутый индивидуальный произвол в виде допустимости добродетельного обмана и патерналистского уклонения от признания субъектности пациента. Особое внимание уделяется российской специфике в данном виде коммуникации.

Ключевые слова**:** *коммуникация, медицинская коммуникация, врач, пациент, автономность, правило правдивости, обман, патернализм.*

Быть самодостаточной и полноценной личностью во всех своих решениях, действиях и поступках как вершина реализации современного человека постулируется во многих социально-этических учениях. Ценность автономности личности в настоящее время весьма высока. Однако достичь этого чрезвычайно непросто в условиях расширения практик социальной вовлеченности, диктующих необходимость соответствия личности разнообразным стандартам, что может послужить основанием множественного вмешательства в сферу личностного бытия. Особенно остро проблема автономности личности предстает в современной практике медицинских коммуникаций, в частности во взаимоотношениях врача и пациента. Вмешательство в функционирование человеческого тела в области медицинских исследований и манипуляций без необходимых на то показаний ставмт под угрозу сохранение автономности личности. Взаимоотношения врача и пациента обычно разворачиваются в сфере фундаментальных проблем человеческого тела и души, в богатстве и полноте взаимозависимых отношений. Таким образом, автономность личности в сфере медицины может быть представлена во взаимодополнении биологического и культурного начал. Изначальная двойственность человеческой природы, обусловленность биологической наследственностью и культурной средой формирует представление об автономности личности пациента не как о некой статичной данности, которую легко понятийно обозначить и четко определить границы, а как о процессе самоопределения в конкретных исторических и социальных обстоятельствах.

Автономность семантически связана с понятием автономии. Автономия – термин, производный от греческих слов autos («сам») и nomos («обычай», «правление» или «закон»). Впервые он стал употребляться в связи с понятием самоуправления в греческих полисах. В дальнейшем автономия стала использоваться в связи с обозначением границ бытия отдельной личности как автономность. За долгую историю своего существования термин приобрел обширную практику употребления в связи с качественным усложнением общественно-политического строя и развитием общественных отношений [11].

Представления о самоценности бытия отдельного человеческого существа волновали умы еще со вре-

мен древней античности (философские школы эпохи эллинизма), затрагивались в трудах средневековых мыслителей (Августин Аврелий [3], Фома Аквинский [2]), развивались в эпоху Нового времени (Р. Декарт [4]), однако вершины своего концептуального обоснования достигли в деонтологической этике И. Канта [6]. Автономия воли может мыслиться, прежде всего, как законодательная воля субъекта, предопределяющая всякие действия, с позиции безусловного следования моральному императиву. Идеи автономной этики впоследствии развивает И. Фихте [15]. В дальнейшем идеи автономной этики не получили должного развития в силу метафизичности морального закона и наступлением эпохи так называемой «смерти субъекта».

В настоящее время автономность личности как объект научного исследования представляет собой полидисциплинарное явление. Так, в правовом поле термин «автономия» употребляется в тесной взаимосвязи с целым рядом понятий, таких как самоуправление, право на основные свободы, право на невмешательство, право на индивидуальный выбор, право на свободу следовать собственной воле, право быть самим собой. Достаточно часто в правовых науках автономию отождествляют с понятием свободы. Безусловно, автономия выступает неким онтологическим основанием свободы, но полностью к этому понятию несводима.

В психологических науках автономия рассматривается как личностный феномен, содержание которого конституируется в зависимости от предметной области исследований: в рамках психологии личности – в контексте мотивационной сферы, в социальной – как феномен межличностных отношений. Половая, возрастная и психопатологическая специфика формирования автономии личности изучаются в соответствующих разделах психологического знания. Как мы видим, целостного обоснования феномен автономности в данных науках не находит.

В исследованиях автономности можно легко выделить социальный и личностный ракурсы исследования, которые, как правило, когерентны, что в принципе объясняется диалектической природой феномена автономности. Автономность формируется на границе бытия личности и общества, определяя меру свободы, независимости, приватности отдельной личности в тесной взаимосвязи с характером внешних социальных сил и системой коммуникаций, в которые включена личность.

В медицинской коммуникации автономность пациента формируется в поле пересечения биологической, личностной, социальной и культурной жизнедеятельности, что означает принципиальную несводимость феномена ни к одной из них, и формализуется на нормативном уровне в виде этического принципа. Можно предположить, что эквивалентом автономности на биологическом уровне жизнедеятельности является целостность телесного существования, функционирования саморегулирующегося организма; на личностном – самоконтроль и самоуправление личности; на социальном – суверенность в процессе принятия решений, на культурном – как установка общественных отношений.

В области биомедицинского исследования и в здравоохранении этот принцип раскрывается в позитивной и утвердительной обязанности уважительного обращения к личности пациента и поддержке автономного принятия решения. Принцип уважения автономии личности применительно к практике взаимоотношений врача и пациента реализуется в совокупности правил правдивости, конфиденциальности, неприкосновенности частной жизни и информированного согласия. Описательный подход к проблеме автономности личности пациента в таком ракурсе, на наш взгляд, достаточно трудоемок и обширен. Будем считать, что сложность этого феномена может предстать при анализе конкретных ситуаций нарушений автономности личности.

В настоящее время особый интерес вызывают ситуации нарушения автономности пациента, возникающие при следовании правилу правдивости. Этические истоки этого правила коренятся в исторических традициях врачевания (Гиппократ), религиозно-философских учениях и в особенности связаны с моральным запретом И. Канта. Моральный запрет «не лги» И. Канта устанавливает универсальную объективную невозможность лгать при любых обстоятельствах [6]. Дискуссия о границах запрета на ложь и его нравственном обосновании имеет солидную историю. Можно привести лишь некоторые выводы отечественного ученого Р.Г. Апресяна [1]. Он рассматривает подход, согласно которому мораль нормативно разнородна, т. е. в ней присутствуют моральные требования различной степени категоричности, варьирующиеся от безусловности до относительности [1]. Также он утверждает, что онтологическим фундаментом морального запрета выступает бытие атомарного индивида. Правило правдивости в этом случае можно интерпретировать как наличие универсального морального требования, ограничивающего индивидуальный произвол. Ученый-этик А.И. Прокофьев в свою очередь утверждает, что «кантовская этика не содержит доводов, которые могли бы обеспечить доказательство абсолютной недопустимости любых форм лжи во спасение» [9].

Некоторые специалисты в области биомедицинской этики (например, Мэппс и Дзембати [18]) проводят концептуальное различение нескольких взаимосвязанных между собой смыслов автономии. Так, можно рассматривать автономию как свободу действия, автономию как свободу выбора и автономию как способность эффективно обдумать ситуацию. Когда автономию отождествляют со свободой действия, ее, прежде всего, описывают, противопоставляя принуждению. Под принуждением, как правило, подразумевается причинение какого-либо вреда. «Явное» принуждение предполагает применение физической силы. Неявное принуждение осуществляется в форме обмана. В частности, Корсгаард [17] рассматривает

ложь как покушение (принуждение) на разум другого человека, что нарушает автономию. Можно сказать, что обманутый человек подобен машине, управляемой извне, лишенной права выбора и принятия решений.

Автономия как способность эффективно обдумать ситуацию, сосредоточивается на критериях рациональности пациента. Индивидуальная личность является автономной в этом смысле, только если она обладает необходимыми способностями для эффективного рассуждения и характером, чтобы этими способностями пользоваться [8]. Однако эти способности могут ограничиваться во многих отношениях. Даже при их наличии решения и действия могут быть меньше, чем полностью рациональными. Михайлова и Бартко [8] утверждают, чтобы быть полностью автономным, человек должен обладать личностными характеристиками, необходимыми для эффективного обдумывания, и быть свободным от внешних ограничений в проявлении этих способностей; он также не должен быть ни принуждаемым другими, ни имеющим пространства выбора, ограниченного ими. Идеалы рациональности, даже на самый общий взгляд, в восточных и западных обществах детерминированы принципиально различным религиозным, культурным и социальным содержанием. Это, в свою очередь, указывает на необходимость пересмотра требований к рациональности пациента как условия автономности.

В рамках медицинской риторики уместным будет упоминание об особой разновидности обмана – «добродетельный обман». Причинами добродетельного обмана могут служить медицински целесообразные решения, в рамках которых объект обмана и объект добродеяния совпадают, намерение повысить жизненный тонус больного в борьбе с заболеванием, стремление избавить больного от лишних страданий [5]. Существование добродетельного обмана ставит вопрос о различении аксиологического и праксеологического анализа ситуации коммуникации. В этом вопросе можно обратиться к заключению Л. Бортолотти, М. Мамели [16] о моральной допустимости методологического обмана в психологическом исследовании: он возможен при соблюдении определенных условий, среди них соответствие проведения эксперимента профессионально-этическим кодексам; предварительное информирование участников эксперимента о возможности неполноты некоторой информации (об этом упоминает и Дубровский [5]); получение позитивных последствий для участников эксперимента и общества в целом.

В отношении второго условия, которое вызывает наибольший интерес, Дж.Э. Мехон [19] придерживается позиции, безапелляционно не допускающей двусмысленность такого информирования. «Он полагает, что если нельзя согласиться на конкретный акт лжи, строго локализованный во времени и пространстве, поскольку тогда я соглашусь не на то, чтобы быть обманутым, а на то, чтобы притвориться таковым, можно согласиться на ложь заранее, еще не зная точно, какое из будущих высказываний другого человека будет ложным. ... Подобное согласие без сомнения усложнит отношения с тем, кому оно будет дано, или даже подорвет их бесконечными подозрениями. Так, если бы я дал согласие врачу на то, чтобы он не говорил мне об истинном положении дел с моими почками, в том случае, если состояние моего сердца будет таково, что плохие новости могут меня убить, то каждое его сообщение о состоянии моих почек вызывало бы у меня вполне понятное недоверие».

Рассуждения о допустимости обмана в медицинской коммуникации некоторым образом приоткрывают проблему укорененности этого феномена в культурно-исторических реалиях современной западноевропейской цивилизации и требуют полноценного научного исследования. Однозначного решения в рамках локального исследования вынести не представляется возможным. Российская медицина имеет собственную самобытную историю формирования нравственных запретов на обман и предписания в регулировании медицинских коммуникаций, но длительное взаимопроникновение культурных традиций усложняет ситуацию различения оттенков обмана в коммуникативных практиках западного и российского обществ.

Мы утверждаем, что социокультурные особенности коммуникаций в различных системах здравоохранения качественным образом влияют на реализацию автономности. В этом же смысле можно рассматривать социокультурные предпосылки добродетельного обмана, которые чисто гипотетически рассматриваются либо как нарушение принципа автономности пациента, либо как указание на необходимость существенного уточнения представлений об автономности.

Одной из самых серьезных социокультурных детерминант, обуславливающих модель взаимодействия врача и пациента в отечественном здравоохранении, принято считать патерналистскую ментальность, глубоко укоренившуюся во всех сферах взаимодействия населения с институтами социальной сферы. Если обратиться к историческому контексту врачевания, то манипулятивный характер властного регулирования на ранних этапах зафиксировал изначальную асимметричность позиций врача и пациента. О.А. Чеботарева [14] рассматривает всего четыре исторических типа патернализма: «патернализм власти», «патернализм морали» (модель Гиппократа), «религиозный патернализм» (модель Парацельса), «либидиозный патернализм (модель Фрейда). Патернализм как принцип коммуникации врача и пациента прослеживается на всех этапах развития медицины и развивается в соответствии с ведущими парадигмами медицинского дискурса.

В качестве наглядной демонстрации мы ссылаемся на результаты социологического исследования медицинской коммуникации Е.В. Приз [9]. Так, в своей работе она утверждает, что для всех субъектоввзаимодействия приемлема именно патерналистская модель, поскольку она психологически удобна врачам (так легче работать) и пациентам (так проще). Факти-

чески рациональность пациента, его компетентность, установка на полноценное участие в процессе лечения рассматриваются врачами как нежелательная угроза процессу лечения. О повышенной привлекательности патерналистской модели свидетельствуют результаты диссертационного исследования О.А. Чеботаревой «Патернализм в отечественной медицине» (Волгоград, 2006 г.), согласно которым все субъекты взаимодействия не готовы к повышению компетентности пациента и стремятся к сохранению патерналистских установок [14]. Такие организационные факторы, как недостаток времени, перегрузка врачей, бюрократизация деятельности учреждений здравоохранения, усугубляют ситуацию осуществления принципа автономности пациента.

На межличностном уровне взаимодействия врача и пациента действие правила правдивости усложняется в силу повышенной сложности когнитивного (несовпадение картин мира) и коммуникативного (коммуникативный дискурс, речевые практики) контекста. Фундаментальной характеристикой здесь выступает мировоззренческий барьер во взглядах пациента и врача. Эта проблема содержательно раскрыта в трудах отечественных исследователей медицинского дискурса – В.В. Журы [6], О.А. Чеботаревой [14], Т.И. Уткиной[13].

В.В. Жура [6] в процессе теоретико-эмпирического исследования медицинской коммуникации исследовала характеристики содержательного несовпадения картин мира врача и пациента. Научная медицинская картина врача базируется на системе специально-научных понятий и микрослотов, образованных в отношении основных рамок понятия «заболевание». В свою очередь в наивной медицинской картине мира пациента рамки «заболевания» раскрываются в упрощенной совокупности причин, проявлений заболевания, лечения и последствий. Затрудненность взаимодействия врача и пациента приводит к ситуациям недопонимания, что обуславливает необходимость повышения уровня медицинской коммуникации врача. Он должен использовать такие речевые практики, которые бы повышали компетентность пациента и его готовность к лечению. В противном случае врач способствует намеренно или ненамеренно заблуждению пациента, что в свою очередь чревато возможностью лжи.

Т.И. Уткина [13] в процессе изучения когнитивно-коммуникативных аспектов медицинского дискурса выделяет следующие «структурно-функциональные типы медицинского дискурса: императивный монологический (заговоры); спекулятивный монологический (выступления на консилиумах, трактовка авторитетов, запрет на новое, собственное мнение; схоластика); императивный диалогический (доминантная позиция врача); интерактивный диалогический (сотрудничество врача и пациента)». Согласно заключениям автора, подлинное и эффективное взаимодействие врача и пациента может быть реализовано только в контексте диалогических типов дискурса. А. Тхостов и А. Нелюбина [12] настаивают на повышении автономности пациента с целью развития комплаенса – приверженности лечению, они приходят к выводу о неэффективности дидактической (патерналистской) модели в этом случае. Повышение автономности пациента необходимо для установления собственного контроля над болезнью. Субъективные мифы о болезни необходимо рационализировать в процессе коммуникации врача и пациента.

С точки зрения автономности пациента важно учитывать количество и качество заинтересованных реальных и виртуальных субъектов коммуникации. В системе взаимоотношений «врач и больной» косвенно или напрямую присутствуют также родственники больного, фармацевтические и страховые компании, комитеты здравоохранения. Все они имеют, как правило, несовпадающие позиции и интересы.

Коммуникация врача и пациента изначально опосредована множеством факторов, среди них профессионально-деятельностный контекст (профессиональный стандарт, профессиограмма); организационный уровень влияния на коммуникацию (тип учреждения, социально-психологическая и организационная среда в коллективе); институциональный уровень (базовые принципы и нормативно-правовые основы деятельности системы здравоохранения); социально-культурный срез коммуникативной среды (совокупность неформальных правил взаимодействия врача и больного в контексте ментальности конкретного общества); межличностный уровень, на котором и реализуется собственно сама коммуникация. Важно понимать, что именно межличностный уровень коммуникации играет решающую роль, здесь диапазон велик – от ведущей коммуникации, определяемой личностными ценностями врача, до нейтральной, при которой реализуется ситуация деперсонализации и технологизации общения.

Несмотря на то, что в современных концепциях активность пациента является приоритетом, реальное взаимодействие врача и пациента затруднено ввиду отсутствия действенных коммуникативных стратегий и недостаточного опыта определения нужного объема сообщаемой научной информации. В российской медицине концептуальное обоснование принципа уважения автономии пациента и создание условий для его нормативной действенности бесспорно.

Автономность формируется в процессе созревания субъектной позиции пациента в ситуации реального взаимодействия с врачом. Достижение автономности пациента не происходит одномоментно, это длительный процесс, разворачивающийся в конкретных социально-исторических условиях. Степень автономности может быть меньшей или большей, но в целом это не может отражаться на принципе уважения автономии пациента, который регулирует взаимодействие, предупреждая пресловутый индивидуальный произвол в виде допустимости добродетельного обмана и патерналистского уклонения от признания субъектности пациента.

Рассмотренные проблемы и противоречия в вопросах этического регулирования взаимоотношений врача и пациента, приоритет прагматических интересов различных субъектов коммуникации являются вызовом для исследователей в сфере медицинской этики. Развитие биоэтики в отечественном социокультурном поле подразумевает необходимость конструирования собственных моделей взаимодействия врача и пациента, опирающихся на оригинальные ценностные системы.

Литература

1. Апресян, Р.Г. О праве лгать / Р.Г. Апресян. – М.: Логос. – 2008. – № 5 (68). – С. 4–18.
2. Аквинский, Ф. Сумма теологии / Ф. Аквинский. – М.: Эльга, Ника-Центр, Элькор-МК, Экслибрис, 2002. – Ч. 1. Вопросы 1–43. – 560 с.
3. Блаженный Августин. О граде Божием / Блаженный Августин – М.: Книга по требованию, 2016. – Кн. 1. – 662 с.
4. Декарт, Р. Космогония. Два трактата: Трактат о свете. Описание человеческого тела и трактат об образовании животного / Р. Декарт. – 2-е изд. – М.: Либроком, 2013. – 328 с.
5. Дубровский, Д.И. Обман. Философско-психологический анализ / Д.И. Дубровский. – 2-е изд., доп. – М.: Канон + РООИ «Реабилитация», 2010. – 336 с.
6. Жура, В.В. Дискурсивная компетенция врача в устном медицинском общении: монография / В.В. Жура. – Волгоград: ВолГМУ, 2008. – 376 с.
7. Кант, И. О мнимом праве лгать из человеколюбия / И. Кант // Трактаты и письма. – М, 1980. – С. 232–237.
8. Михайлова, Е.П. Теория и принципы биомедицинской этики. Биомедицинская этика / А.Н. Бартко, Е.П. Михайлова // Биомедицинская этика: теория, принципы и проблемы. – М.: ММСИ, 1995. – Ч. 1. – С. 5–160.
9. Приз, Е.В. Социальная комплементарность прав пациентов и медицинских работников в отечественной медицине: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Е.В. Приз. – Волгоград, 2011. – 47 с.
10. Прокофьев, А.И. Выбор в пользу меньшего зла и проблема границ морально допустимого / А.И. Прокофьев // Этическая мысль. – 2009. – Вып. 9. – С. 122–146.
11. Современный философский словарь / под ред. В.Е. Кемерова, Т.Х. Керимова. – 4-е изд., испр. и доп. – М.: Академический проект, 2015. – 823 с.
12. Тхостов, А.Ш. Обыденные представления о болезни в структуре идентификации пациента и врача как предиктор выбора способа лечения (на модели сердечно-сосудистых заболеваний) / А.С. Нелюбина, А.Ш. Тхостов // Общество ремиссии: на пути к нарративной медицине. – Самара: Самар. ун-т, 2012. – С. 12–33.
13. Уткина, Т.И. Метафора в научно-популярном медицинском дискурсе: автореф. дис. … канд. филол. наук / Т.И. Уткина. – Пермь, 2006. – 23 с.
14. Чеботарева, О.А. Патернализм в отечественной медицине: автореф. дис. … канд. мед. наук / О.А. Чеботарева. – Волгоград, 2006. –. 24 с.
15. Фихте, И.Г. Философские произведения / И.Г. Фихте. – М.: Академический проект, 2013. – 503 с.
16. Bortolotti, L. Deception in Psychology: Moral Costs and Benefits of Unsought Self-Knowledge / L. Bortolotti, M. Mameli // Journal Accountability in Research: Policies & Quality Assurance. – 2006. – Vol. 13, Issue 3. – P. 259–275.
17. Korsgaard, K.M. Excellence and obligation: A very concise history of western metaphysics 387 BC to 1887 AD / K.M. Korsgaard // The Sources of Normativity. – Cambridge: Cambridge University Press, 1996. – P. 1–5.
18. Mappes, T.A. Biomedical Ethics / J.S. Zembaty, T.A. Mappes. – New York: McGraw Hill, 1986. – 657 p.
19. McMahan, J. Self-Defense and the Problem of the Innocent Attacker / J. McMahan // Ethics. – 1994. – Vol. 104, № 2. –P. 252–290.

S.I. Andreev, B.B. Dondokova, M.A. Odnostalko

The phenomenon of autonomy in the «doctor — patient» communication: russian specificity

Abstract. *The article analyzes the phenomenon of autonomy in the doctor – patient communication. Various theories and the concept of autonomy. The activity of the patient is considered as a priority for current concepts of interaction on the axis of a doctor – patient. The interaction doctor – patient relationship in the current conditions is difficult because of the lack of effective communication strategies and lack of experience determining the correct amount of the reported scientific information. Thus, updated conceptual study of the principle of respect for patient autonomy in the Russian medicine and the creation of conditions for its regulatory effectiveness. In this communication the doctor and the patient is initially mediated by a variety of factors: the activity of professional context (professional standard, professiogram); organizational level of influence on the communication (type of institution, socio-psychological and organizational environment in a team); institutional level (basic principles and legal foundations of the health system); Socio-cultural section of the communicative environment (set of informal rules of interaction between doctor and patient in the context of the mentality of a particular company); interpersonal level at which the realized and actual communication itself. It is important to understand what level of interpersonal communication plays a crucial role here range is great – from the master, the physician with personal values, to neutral, at which realized the situation and depersonalization technologizing communication. It is considered that autonomy is generated in the process of maturation of a subject position of the patient in a situation of real interaction with the doctor and the patient's achievement of autonomy does not occur simultaneously, it is a long process, unfolding in specific socio-historical conditions. The degree of autonomy can be smaller or greater, but in general it can not affect the principle of respect for patient autonomy, which regulates the interaction warning notorious individual arbitrariness, as the admissibility of a virtuous and paternalistic deception evasion recognizing subjectivity of the patient.*

Key words**:** *communication, communications, medical, doctor, patient autonomy, the rule of truthfulness, deception, paternalism.*

Контактный телефон: +7-911-932-28-27; e-mail: odnostalko@gmail.com

УДК 615.849.1:616.12–008.331.1–07–08–(075)

Г.Г. Хубулава[1], К.Л. Козлов[2], А.Н. Шишкевич[1], С.С. Михайлов[1]

Рентгенохирургические методики в диагностике и лечении артериальной гипертензии

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются рентгенохирургические методики, используемые для диагностики и лечения артериальной гипертензии. Рентгенохирургические методики позволяют определить, например, уровень ренина не только из периферической крови, но и из каждой почечной вены, что очень важно в диагностике вазоренальной гипертензии. Ангиография почечных артерий является «золотым стандартом» диагностики стенотического поражения почечных артерий. Существенную роль рентгенохирургия играет и в лечении артериальной гипертензии, как вторичной, так и эссенциальной, и наиболее актуальна когда медикаментозная терапия оказывается бессильной. Арсенал средств рентгенохирургических методик, используемых в лечении патологии почек, постоянно растет – это стентирование почечных артерий, эмболизация сосудов почки, почечная денервация. Однако, несмотря на имеющиеся положительные моменты в использовании рентгенохирургического подхода, необходим очень строгий отбор пациентов. Как показал накопленный опыт, стентирование гемодинамически значимых стенозов почечных артерий с имеющейся клиникой артериальной гипертензии не всегда приводит к нормализации системного артериального давления. Такая же ситуация наблюдается при использовании радиочастотной абляции в лечении артериальной гипертензии. Бесконтрольное использование рентгенохирургических методик может привести к снижению эффективности вмешательства и повышению числа интра- и послеоперационных осложнений.*

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, вторичная гипертензия, гипертоническая болезнь, стеноз почечных артерий, уровень ренина крови, стентирование почечных артерий, эмболизация почек, почечная денервация.*

Введение. Артериальная гипертензия – довольно распространенное заболевание. Так, в развитых странах данной патологией страдают около 330 млн человек, а в развивающихся около 640 млн человек. За последние годы распространенность гипертензии увеличилась с 40 до 44%. По расчетам Всемирной организации здравоохранения к 2025 г. артериальной гипертензией будут страдать более полумиллиарда человек. Россия входит в число стран с наибольшей частотой артериальной гипертензии. В конце прошлого века в России артериальной гипертензией страдали 40% мужчин и 41% женщин, что в пересчете на абсолютное число составляет 42,5 млн человек [5]. Сегодня в России артериальной гипертензией страдают 48% мужчин и 40% женщин. Также артериальная гипертензия занимает лидирующие позиции как причина смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Очень важно не только выявить артериальную гипертензию, но и сделать так, чтобы пациент постоянно принимал весь необходимый спектр лекарственных средств, а это может быть от одного до трех или даже пяти препаратов, что, конечно, влияет на мотивацию пациента. В России только 23% больных контролируют свое давление, что, несомненно, влияет на частоту развития осложнений, таких как острое нарушение мозгового кровообращения, острый инфаркт миокарда и др.

Сегодня артериальная гипертензия лечится преимущественно при помощи большого арсенала медикаментозных средств [1, 2]. Однако существуют показания и для использования рентгенохирургических методик как в диагностике, так и в лечении артериальной гипертензии [4].

Селективный забор крови из почечных вен. Существуют артериальные гипертензии, вызванные повышенной выработкой ренина почками. Это может быть вазоренальная гипертензия вследствие стеноза почечной артерии, либо ренопаренхиматозная гипертензия связанная с поражением паренхимы почки и нарушением функционирования юкстагломерулярного аппарата, либо опухоль с вовлечением клеток юкстагломерулярного аппарата – ренинома [24]. Во всех случаях необходимо проведение исследования, с высокой долей вероятности доказывающего избыточную продукцию ренина почками. Определение ренина плазмы крови не всегда объективно в постановке диагноза, кроме того, невозможно с точностью определить, в какой именно почке находится патологический очаг. В таких ситуациях необходимо проведение селективного забора крови из правой и левой почечных вен с определением уровня ренина [11]. Кроме того, данная процедура помогает в перспективе выбора правильной тактики лечения.

Также при селективном заборе крови из почечных вен возможно определение не только уровня ренина, но и других биологически активных веществ, благодаря чему можно судить о патологических процессах, протекающих в почке, с коррекцией лечения в перспективе [9].

Ангиография почечных артерий. Сегодня существует широкий спектр диагностических методик для выявления поражения почечных артерий. Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца (ACC/AHA), ультразвуковые методики исследования, компьютерная томоангиография, магнитно-резонасная ангиография могут быть рекомендованы для установления диагноза стеноза почечных артерий в качестве скрининговых методик [13]. «Золотым стандартом» диагностики стенотического поражения почечных артерий по-прежнему остается селективная ангиография, которая используется обычно после положительной неинвазивной скрининг-пробы. Ангиография также рекомендуется в тех случаях, когда вероятность наличия стеноза почечных артерий высока, невозможно выполнить неинвазивную диагностику и как сопутствующее вмешательство при коронарографии и ангиографии других сосудистых бассейнов [25]. Несмотря на инвазивность методики, риск возможных осложнений крайне низок. Это могут быть осложнения, связанные с местом пункции, реакция на контрастное вещество, а также с травматизацией артерий почек катетером.

Баллонная ангиопластика и стентирование почечных артерий. Вазоренальная гипертензия – наиболее распространенный вариант вторичной гипертензии и, по данным литературы, встречается у 5% гипертоников [22]. Чаще всего это следствие атеросклероза почечных артерий или фибро-мышечной дисплазии. По данным крупных рандомизированных исследований, гемодинамически значимые стенозы почечных артерий выявляются в 7% случаев среди пациентов пожилого и старческого возраста [12]. Развитие и усовершенствование рентгенохирургических методик позволило использовать баллонную ангиопластику и стентирование почечных артерий в лечении вазоренальной гипертензии. Данный подход стал прекрасной альтернативой шунтирующим операциям почечной артерии, которые сопровождались гораздо большим числом интра- и послеоперационных осложнений.

Первая ангиопластика почечных артерий была выполнена одним из основателей рентгенохирургии Andreas Gruentzig в 1978 г. Его опыт показал высокую частоту успеха и безопасность ангиопластик почечных артерий, однако отдаленные результаты по сравнению с открытыми шунтирующими операциями были значительно хуже, что проявлялось прежде всего в частоте рестенозов почечных артерий и возврата клинической картины артериальной гипертензии [16, 23].

Появление стентов в арсенале рентгенохирурга коренным образом изменило ситуацию [21]. Хирургическому подходу в лечении вазоренальной гипертензии стало уделяться значительно больше внимания. К примеру, с 1996 по 2000 г. количество всех операций на почечных артериях выросло на 60% [18], при этом наблюдался резкий перевес в сторону стентирования по сравнению с шунтирующими операциями.

Однако, несмотря на успехи, наблюдаемые в стентировании почечных артерий, не получено убедительных данных о снижении смертности от сердечно-сосудистых осложнений, уверенном контроле артериального давления в течение длительного времени по сравнению с консервативной терапией. В связи с чем за последние годы отмечается снижение количества операций стентирования почечных артерий по всему миру.

Эмболизация почечных артерий. Эмболизация почечных артерий также одно из направлений рентгенохирургии в лечении артериальной гипертензии, связанной с наличием образований в почке, аневризмы почечной артерии, хронических заболеваний почки с поражением паренхимы либо отторжением трансплантата. Эмболизация возможна как селективная, когда необходимо сохранить как можно больше здоровой почечной ткани, так и тотальная [6, 14]. Так, например, при хронических заболеваниях почки с поражением почечной паренхимы, сопровождающихся в том числе злокачественной гипертензией, устранение жизнеугрожающих симптомов достигается за счет устранения почечной функции, при этом со значительным снижением риска, характерного для нефрэктомии. Успех процедуры может быть достигнут с использованием различных эмболизирующих агентов. В случае эмболизации почки в терминальной стадии почечной недостаточности кровоток по почечным артериям может быть значительно снижен, что может привести к рефлюксу эмболитического материала в аорту. С целью профилактики этих явлений используют баллон для временной окклюзии почечной артерии. Конечная ангиографическая картина после эмболизации должна представлять стаз контраста. Повторные эмболизации могут повторяться по мере необходимости. При опухолях почек, например ангиолипоме, сопровождающейся симптоматической артериальной гипертензией, целесообразна суперселективная эмболизация, целью которой является устранение лишь образования с максимальным сохранением здоровой ткани почки. В данном случае технического успеха можно добиться, используя различные эмболизирующие агенты. Обычно это микросферы, нерассасывающиеся частицы, спирт, цианакрилат. Учитывая, что ангиомиолипомы богаты сосудами, для эмболизации рекомендован спирт, смешанный с масляным контрастным веществом, таким как этидол, сотрадекол [15]. J. Ramon et al. [20] указывают на то, что практически нет потери почечной функции после эмболизации при лечении ангиомиолипом. Также, несмотря на технический успех в 80–90% случаев с использованием суперселективной катетеризации рецидив опухоли возникал в более чем 30% случаев [17]. По этой причине пациенты после эмболизации почечных артерий должны продолжительное время

наблюдаться для выявления потенциально возможных рецидивов опухоли. В целом, эмболизация почечных артерий – довольно эффективный способ лечения симптоматической артериальной гипертензии при соблюдении строгого подбора пациентов.

Денервация почек. Не так давно в лечении эссенциальной гипертензии появился новый метод лечения – денервация почечных артерий [8]. Теоретическая основа данного метода состоит в наличии тесной связи между почками и центральной нервной системой [10]. При активации симпатического отдела вегетативной нервной системы импульсы, достигнув почки, вызывают выброс ренина и активацию ренин-ангиотензиновой системы, задержку натрия в организме. Снижение почечного кровотока снижает функции почек. В свою очередь почки посредством афферентных нервных волокон вызывают вазоконстрикцию, повышение артериального давления и усиление нарушений липидного обмена. Денервация почек заключается в разрушении эфферентных и афферентных нервных волокон, проходящих в толще адвентиции почечных артерий, и прерывании взаимного патологического влияния центральной нервной системы и почек. Данная теория получила свое развитие в выполняемых симпатэктомиях в 30–50-х годах прошлого столетия [19]. Однако большого распространения это не получило, что было связано с тяжестью оперативного вмешательства и сопутствующими осложнениями, успешным развитием фармакологической индустрии и появлением эффективной консервативной терапии. Но как быть с пациентами, у которых консервативная терапия не эффективна? С прогрессивным развитием рентгенохирургии появилась возможность выполнения десимпатизации почек максимально атравматичным путем. На сегодняшний день в связи с малой изученностью данная методика выполняется только у пациентов с резистентной артериальной гипертензией, получающих многокомпонентную антигипертензивную терапию, включая диуретик. Процедура заключается во введении специального катетера в просвет почечной артерии и разрушения нервных волокон в адвентициальной оболочке путем радиочастотного воздействия в нескольких точках. Существует большое количество катетеров разнообразной формы, что накладывает определенный отпечаток на особенности выполнения и длительность процедуры.

К сожалению, до сих пор нет убедительных доказательств эффективности радиочастотной абляции (РЧА) в лечении артериальной гипертензии. Самые известные исследования использования РЧА – Symplicity HTN-1, Symplicity HTN-2 и Symplicity HTN-3. Первые два исследования показали эффективность РЧА в лечении артериальной гипертензии, что вызвало определенную эйфорию в мировом медицинском сообществе, несмотря на то, что эти исследования имели ряд недостатков, а именно включали небольшой размер выборки, ограниченные данные о результатах амбулаторного измерения АД, отсутствие слепого метода, а также имитации вмешательства в группе контроля, что обусловливает недостаточную надежность полученных результатов для их широкого использования. Исследование Symplicity HTN-3 было проведено с целью восполнить этот пробел и являлось проспективным простым слепым рандомизированным с использованием имитации вмешательства в группе контроля [7]. Всего в исследовании приняло 1441 человек. Результаты исследования были не столь оптимистичны, как в самом начале. Они заключались в отсутствии статистически значимого снижения систолического артериального давления у больных с артериальной гипертензией через 6 мес. после выполнения денервации почечных артерий по сравнению с имитацией вмешательства. Есть несколько объяснений полученным результатам, в частности разный уровень подготовленности хирургов, а также несовершенная конструкция используемых катетеров и невозможность оценить эффективность воздействия на нервные волокна. Несмотря на результаты исследования Symplicity HTN-3, окончательное мнение еще не принято, необходимо проведение новых исследований.

Заключение. Рентгенохирургические методики имеют важное значение в диагностике и лечении артериальной гипертензии. И, хотя в плане диагностики данный подход не имеет вопросов, в эффективности его использования в лечении некоторых видов гипертензии на сегодняшний день нет четкого мнения среди специалистов, что требует проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований. Несомненно, рентгенохирургические методики диагностики и лечения артериальной гипертензии в перспективе ждет развитие, что обязательно скажется на их широком использовании.

Литература

1. Барсуков, А.В. Артериальная гипертензия. Клиническое профилирование и выбор терапии / А.В. Барсуков, С.Б. Шустов. – СПб.: ЭЛБИ СПб, 2004. – 249 с.
2. Гордиенко, А.В. Особенности медикаментозной терапии у больных артериальной гипертензией. Практические вопросы рациональной антигипертензивной терапии / А.В. Гордиенко [и др.] // Врач. – 2011. – № 14. – С. 41–44.
3. Козлов, К.Л. Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у больных пожилого и старческого возраста / К.Л. Козлов [и др.]. – М.: Изд-во РАМН. – 2007. – 354 с.
4. Козлов, К.Л. Рентгенэндоваскулярные методы лечения при вазоренальной гипертензии: учебно-методические рекомендации / К.Л. Козлов [и др.]. – СПб., 2015. – 36 с.
5. Шальнова, С.А. Распространенность артериальной гипертонии в России: информированность, лечение, контроль / С.А. Шальнова [и др.] // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2001. – № 2. – С. 3–7.
6. Alhamid, Naji. Renal Artery Embolization for Managing Uncontrolled Hypertension in a Kidney Transplant Candidate / Naji Alhamid [et al.] // Avicenna Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 3. – P. 23–25.
7. Bhatt, D.L. SYMPLICITY HTN-3 Investigators. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension / D.L. Bhatt [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 1393–1401.
8. DiBona, G.F. Translational medicine: the antihypertensive effect of renal denervation / G.F. DiBona, M. Esler // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2010. – Vol. 298. – P. 245–253.

9. Eirin, A. Renal vein cytokine release as an index of renal parenchymal inflammation in chronic experimental renal artery stenosis / A. Eirin [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2014. – Vol. 29. – P. 274–282.

10. Esler, M. The sympathetic nervous system through the ages: from Thomas Willis to resistant hypertension / M. Esler // Exp. Physiol. – 2011. – Vol. 96. – P. 611–622.

11. Hasbak, P., Hypertension and renovascular disease: follow-up on 100 renal vein renin samplings / P. Hasbak, L.T. Jensen, H. Ibsen // Journal of Human Hypertension. – 2002. – Vol. 16. – P. 275–280.

12. Hansen, K.J. Prevalence of renovascular desease in eldery: a populaton based study / K.J. Hansen [et al.] // J. Vasc. Surg. – 2002. Vol. 36. – P. 443–451.

13. Hirsch, A.T. Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation / A.T. Hirsch [et al.] // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 463–654.

14. Ginat, D.T. Transcatheter renal artery embolization: clinical applications and techniques / D.T. Ginat, W.E. Saad, U.C. Turba // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2009. – Vol. 12. – P. 224–239.

15. Ginat, D.T. Transcatheter renal artery embolization for management of renal and adrenal tumors / D.T. Ginat, W.E. Saad, U.C. Turba // Tech. Vasc. Interv. Radiol. – 2010. – Vol. 13. – P. 75–88.

16. Gruntzig, A. Treatment of renovascular hypertension with percutaneous transluminal dilation of a renalartery stenosis / A. Gruntzig [et al.] // Lancet. – 1978. – Vol. 311. – P. 801–802.

17. Kothary, N. Renal angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization / N. Kothary [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2005. – Vol. 16. – P. 45–50.

18. Murphy, T.P. Increase o f utilization of percutaneous renal artery interventions / T.P. Murphy, G. Soares, M. Kim // American Journal of rentgenology. – 2004. – Vol. 183. – P. 561–568.

19. Patel, H. Renal denervation for hypertension: where are we now? / H. Patel, C. di Mario // Br. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 20 – P. 142–147.

20. Ramon, J. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization / J. Ramon [et al.] // Eur. Urol. – 2009. – Vol. 55. – P. 1155–1161.

21. Rees, C.R. Palmaz stent in atherosclerotic stenoses involving the ostia of the renal arteries: preliminary report of a multicenter study / C.R. Rees [et al.] // Radiology. – 1991. – Vol. 181. – P. 507–514.

22. Safian, R.D. Renal artery stenosis / R.D. Safian, S.C. Textor // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 431–442.

23. Tegtmeyer, C.J. Percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of renovascular hypertension / C.J. Tegtmeyer [et al.] // JAMA. – 1981. – Vol. 246. – P. 2068–2070.

24. Trnka, P. Reninoma: An Uncommon Cause of Renin-Mediated Hypertension / P. Trnka // Frontiers in Pediatrics. – 2014. – Vol. 2. – P. 89.

25. Weber, B.R. Renal artery stenosis: epidemiology and treatment / B.R. Weber, R.S. Dieter // International Journal of Nephrology and Renovascular Disease. – 2014. – Vol. 7. – P. 169–181.

G.G. Khubulava, K.L. Kozlov, A.N. Shishkevich, S.S. Mikhailov

Endovascular techniques in the diagnosis and treatment of hypertension

Abstract. *We consider endovascular techniques used for the diagnosis and treatment of hypertension. Endovascular techniques can determine, for example, the level of renin not only from the peripheral blood, and each of the renal veins, which is very important in the diagnosis of renovascular hypertension. Angiography of the renal arteries is the «gold standard» for diagnosing renal artery stenotic lesion. The essential role played by the radiologists in the treatment of hypertension as secondary, and essential, and the most relevant when drug therapy is powerless. Arsenal of means of endovascular techniques used in the treatment of kidney disease is growing – it stenting renal artery embolization of renal vessels, renal denervation. However, despite the positive aspects in the use of endovascular approach requires a very strict selection of patients. As shown by the experience stenting of hemodynamically significant stenosis of the renal arteries with the existing clinic hypertension does not always lead to the normalization of the systemic blood pressure. The same situation is observed in the use of radiofrequency ablation in the treatment of hypertension. The uncontrolled use of endovascular techniques may reduce the effectiveness of interventions and increase the number of intra- and postoperative complications.*

Key words**:** *hypertension, secondary hypertension, renal artery stenosis, hypertonic disease, blood rennin level, renal artery stenting, renal artery embolization, renal denervation.*

Контактный телефон: 8-951-675-19-15; e-mail: mikhailov.vma@gmail.com

УДК 616.1:616–092:51–76

И.Б. Зуева[1], Г.Г. Бараташвили[1], Д.С. Кривоносов[1], А.В. Буч[1], Е.Л. Урумова[1], С.В. Сидоркевич[1], В.Н. Вильянинов[2]

Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Современное состояние проблемы

[1]Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

***Резюме**. Результаты современных исследований демонстрируют, что количественный уровень липопротеина (а) и особенно его низкомолекулярные фенотипы апо(а) являются независимыми факторами риска коронарного атеросклероза и коррелируют с наличием, течением и степенью выраженности ишемической болезни сердца. При сопоставлении количественного уровня липопротеина (а) и низкомолекулярных изоформ апо(а) у больных, перенесших инсульты или транзиторные ишемические атаки, учитывали наличие, тяжесть атеросклероза магистральных артерий головы с риском инсультов, а также цереброваскулярных осложнений атеросклероза. Отмечается, что эти показатели менее информативны для диагностики, прогноза, тяжести течения данных заболеваний, чем при коронарном атеросклерозе и ишемической болезни сердца. Установлено, что, несмотря на адекватную гиполипидемическую терапию у пациентов, страдающих атерогенной дислипидемией, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Одним из основных факторов, оказывающих влияние на резидуальный риск наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности, является липопротеин (а). Рассматриваются современные представления о роли липопротеина (а) в развитии и прогрессировании атеросклероза, а также основные направления терапии, включая липид-аферез. Также представляются важными вопросы организации проведения липид-афереза, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем липопротеина (а).*

***Ключевые слова**: липопротеин (а), сердечно-сосудистые заболевания, семейная гиперхолестеринемия, гиполипидемическая терапия, липид-аферез.*

Введение. В последние годы, несмотря на достижение целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) с помощью гиполипидемической терапии, сохраняется высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [2]. По современным представлениям одним из основных факторов, оказывающим влияние на резидуальный риск у пациентов с атерогенной дислипидемией наряду с повышенным уровнем триглицеридов и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВ), является липопротеин (а) (Лп(а)) [4, 6].

Цель исследования. Провести анализ современных представлений о роли Лп(а) в развитии и прогрессировании атеросклероза, а также основных направлений лечения гиперЛп(а), включая эфферентную терапию.

Липопротеин (а) как фактор сердечно-сосудистого риска. Уровень циркулирующего в крови Лп(а) находится под генетическим контролем гена апо(а) – *LPA*. Благодаря своей сильной генетической детерминации уровень Лп(а) стабилен и существенно не зависит от пола, возраста или факторов окружающей среды, что обусловливает связь гиперЛп(а) с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении всей жизни человека, с развиием и прогрессированием атеросклеротического процесса как на ранних, так и на поздних его стадиях.

Содержание Лп(а) в крови варьирует в широких пределах, различаясь в популяции от 0,1 до 300 мг/дл. В европейской популяции медиана Лп(а) составляет 12 мг/дл (интерквартильный размах 5–32 мг/дл) [29]. В российской популяции концентрация Лп(а) составляет в среднем у мужчин – 16 мг/дл (5–44 мг/дл), у женщин – 16 мг/дл (6–48 мг/дл) [12]. На основании результатов многочисленных исследований уровень Лп(а) больше 30 мг/дл принято считать «уровнем повышенного риска», так как при более высоком его значении резко возрастает риск развития ССЗ [4].

По данным M. Graham et al. [14], показатели концентрации Лп(а) в крови более 50 мг/дл составляют до 20% от общей численности населения и еще с большей частотой встречаются у пациентов с ССЗ и аортальным стенозом. Уровень Лп(а) больше 30 мг/дл выявляется у 37–40% больных с высоким риском развития ССО и только у 14% лиц низкого риска. При хронической ишемической болезни сердца (ИБС) частота высокого уровня Лп(а) среди мужчин достигает 39%, среди женщин – 48%, тогда как у больных без ИБС – 12–15%.

На основании ряда проспективных популяционных исследований получены убедительные доказатель-

ства наличия непрерывной и независимой связи высокого уровня Лп(а) с повышенным риском развития ССЗ и прогрессированием атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. По данным крупного мета-анализа, в состав которого вошли 36 проспективных исследований [13], была выявлена независимая связь между высоким уровнем Лп(а) и увеличением риска развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) на 15 – 25%. При этом риск развития ССЗ, ассоциированный с повышенным уровнем Лп(а), не был связан с высокими уровнями воспалительных маркеров сердечно-сосудистого риска. В другом мета-анализе, в который было включено 31 проспективное исследование отмечалось увеличение риска развития ССО в 1,5 раза у лиц, страдающих ИБС и повышенным уровнем Лп(а) [8].

В российском проспективном исследовании установлена прогностическая значимость гиперЛп(а) в развитии ИМ, смертельных исходов, обострений стенокардии с госпитализацией на фоне проводившегося консервативного, эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. Концентрация Лп(а) более 30 мг/дл ассоциировалась с более ранним развитием ИБС как у мужчин, так и у женщин. Исследование не выявило связи Лп(а) с основными факторами риска ССО (возраст, семейный анамнез ИБС, артериальная гипертензия, уровень фибриногена и С-реактивного белка, курение, ожирение). В этой же работе продемонстрирована ассоциация повышенного уровня Лп(а) с увеличением риска развития ССО в 1,5 раза в течение 6 лет после эндоваскулярного лечения. В группе консервативного лечения при высокой концентрации Лп(а) отмечено увеличение риска развития ССО в 2,5 раза. Выявлена прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием атеросклероза в нативных коронарных артериях, а также развитием рестеноза внутри стентов без лекарственного покрытия в течение первого года после выполнения чрескожных коронарных вмешательств [1, 12]. При наблюдении за 361 больным, страдающим хронической ИБС в течение 10 лет после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) высокое содержание Лп(а) являлось независимым предиктором ССО, увеличивая риск в 3,2 раза [5].

D.T. Holmes et al. [17] установили, что у больных с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) концентрация Лп(а) 56 мг/дл и более является независимым фактором риска развития ССО ($p<0,001$). Другими важными факторами риска были мужской пол ($p<0,001$) и отношение уровня общего холестерина к холестерину липопротеидов высокой плотности ($p=0,001$).

В исследовании J.J. Albers et al. [5] пациенты, страдающие ССЗ и имеющие низкий уровень ХС ЛВП, получали гиполипидемическую терапию. Больные были рандомизированы на две группы, получавшие соответственно симвастатин и плацебо и симвастатин с ниацином. Эзетимиб добавляли по мере необходимости пациентам обеих групп с целью поддержания уровня ХС ЛНП в процессе исследования в диапазоне 40–80 мг/дл. Были использованы отношения риска для оценки взаимосвязи между уровнями апоА-1, апоВ, Лп(а) и ССО в каждой группе лечения. Выявлено, что значения апоВ и апоВ/апоА-I были значимым предиктором ССО только для группы плацебо. Лп(а) был предиктором ССО в обеих группах пациентов. Авторы показали, что повышенный уровень Лп(а) сохраняет свою связь с риском ССО на фоне целевых уровней ХС ЛНП (менее 1,8 ммоль/л), являясь фактором резидуального риска ССО.

В ряде работ [4, 27] продемонстрирована прямая связь между уровнем Лп(а) и прогрессированием коронарного атеросклероза. Повышенная концентрация Лп(а) значимо связана с окклюзирующим поражением венозных анастомозов в течение первого года и увеличением в 3 раза риска сердечно-сосудистых событий (ССС) в отдаленные сроки после операции АКШ.

Механизмы метаболизма и патофизиологии Лп(а) до настоящего времени до конца не выяснены. Атерогенный потенциал гиперЛп(а) может реализовываться как через структурный фрагмент липопротеида низкой плотности, так и через молекулу апо(а). В настоящее время возможными механизмами влияния Лп(а) на развитие и прогрессирование атеросклероза считаются проникновение и накапливание Лп(а) внутри сосудистой стенки с последующей индукцией процессов перекисно-радикального окисления, захват частиц Лп(а) скевенджер-рецепторами макрофагов с образованием пенистых клеток; перенос окисленных фосфолипидов, обладающих провоспалительной активностью и индуцирующих активацию макрофагов в интиме, с продукцией провоспалительных цитокинов; активация экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках с последующим связыванием, миграцией и активацией Т-лимфоцитов, которые усиливают локальную воспалительную реакцию; подавление активации трансформирующего фактора роста β; опосредованное участие в реализации проапоптотических эффектов в эндотелии артерий; подавление связывания плазминогена с поверхностью эндотелиоцитов и конкурентное связывание с тканевым активатором плазминогена, приводящее к угнетению активации плазминогена, синтеза плазмина и фибринолиза, ухудшая тем самым фибринолитическую активность и растворение тромбов, потенцирование продукции моноцитарного хемотаксического белка [4]. Относительный вклад каждого из этих факторов в развитие атеросклероза до конца не определен.

Современное состояние проблемы коррекции высокого уровня Лп(а). Медикаментозное лечение. Эффективное снижение уровня Лп(а) представляет собой важную задачу. Такие классы гиполипидемических препаратов, как статины, фибраты, эзетимиб, неэффективны в снижении Лп(а). Никотиновая кислота в высоких дозах (2–3 г) уменьшает уровни Лп(а) на 20–30% и, кроме того, оказывает другие потенциальные положительные эффекты – снижение ХС ЛНП, общего холестерина (ОХС), триглицеридов,

повышение уровня ХС ЛВП. Тем не менее, препараты никотиновой кислоты не находят широкого применения в клинической практике [18]. Опыт работы с ниацином указывает на достаточно высокую частоту побочных эффектов в виде мигрени, приливов, симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатотоксичность. В исследовании M.J. Graham et al. [10], посвященном изучению влияния ниацина на липидный профиль больных сахарным диабетом, 21% пациентов не смогли продолжать прием препарата в связи с побочными эффектами, а у 14% причиной нежелания принимать ниацин оказался 3-кратный режим назначения препарата. Исследование эффективности ниацина замедленного высвобождения показало, что добавление этого препарата к терапии статинами у больных высокого риска несущественно снижает риск основных ССС по сравнению со статинами. Кроме того, было выявлено статистически значимое увеличение числа серьезных несмертельных побочных эффектов в группе пациентов, получавших ниацин замедленного освобождения [19].

В последнее время отмечается появление новых классов липотропных препаратов, направленных на снижение уровня ХС ЛНП и апоВ. Среди них антисенсовый олигонуклеотид апоВ-100, моноклональные антитела к пропротеин-конвертазе, субтилизин/кексин 9-го типа – PCSK9 мАт, блокатор белка-переносчика триглицеридов. Препараты снижают уровень Лп(а) в плазме крови на 20–40%. Однако, с одной стороны, снижение концентрации Лп(а) является неспецифическим эффектом действия указанных препаратов, механизм которого до конца не изучен. С другой стороны, остается нерешенным целый ряд вопросов эффективности и безопасности их применения. Так, главной проблемой безопасности долговременного применения блокатора белка-переносчика триглицеридов является риск развития жировой дистрофии печени, который предстоит изучить в последующих долгосрочных проспективных исследованиях. Ингибиторы PCSK9 на данный момент находятся в стадии окончательной оценки клинических исходов [28]. В настоящее время проводятся 4 плацебо-контролируемые испытания третьей фазы по изучению влияния alirocumab, evolocumab и bococizumab на конечные кардиоваскулярные точки. Окончание исследований планируется в 2018 г. [7].

Несмотря на отсутствие данных долгосрочных клинических испытаний эффективности и безопасности, два новых препарата из группы ингибиторов PCSK9 (alirocumab и evolocumab) были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарств в Соединенных Штатах Америки только для использования в качестве дополнения к диете и/или максимально переносимой терапии статинами у взрослых пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией или с признаками ССЗ, которые нуждаются в дополнительном снижении ХС ЛНП в сыворотке крови [7].

Ингибиторы микросомального белка-переносчика эфиров холестерина пока не оправдывают возлагавшихся на них надежд. Первый представитель этой группы, торцетрапиб, был снят с программы испытаний после того, как в крупном исследовании было показано увеличение риска смертности и ССС. Еще один ингибитор микросомального белка-переносчика эфиров холестерина – далцетрапиб – не показал наличия преимуществ лечения при промежуточном анализе. В исследовании REALIZE по изучению эффективности и безопасности нового ингибитора микросомального белка-переносчика эфиров холестерина – анацетрапиба – также зарегистрировано небольшое увеличение ССС в основной группе по сравнению с плацебо (p=0,1544). Однако достоверной разницы отмечено не было и в настоящее время исследование препарата продолжается [24].

В стадии разработки находятся новые специфические препараты для коррекции гиперЛп(а) – антисенсовые олигонуклеотиды второго поколения. В исследовании на здоровых добровольцах препарат ISIS-Апо(а)Rx, подавляющий синтез апо (а) за счет ингибирования экспрессии мРНК в печени, показал дозозависимое снижение ЛП(а) на 39,6% от исходного уровня в группе 100 мг (p=0,005), 59% в группе 200 мг (p=0,001) и 77,8% в группе 300 мг (p=0,001). Наибольшее снижение концентрации Лп(а) отмечалось у всех пациентов на 36-й день после ежедневного приема по 300 мг ISIS-Апо(а)Rx и составляло 88,8%. Однако до внедрения препаратов этой группы требуются долгосрочные клинические исследования [28].

Японские исследователи [23] с целью ингибирования биологической активности Лп(а) разработали ДНК-вакцину против апо(а) с помощью таргетинга 12 гидрофильных аминокислот домена IV кринглa 2 типа (KIV-2) апо(а). Коровий белок вируса гепатита В был использован в качестве носителя эпитопа для усиления иммуногенности. В результате проведенных экспериментальных исследований было выявлено, что 2–3-кратная внутримышечная иммунизация анти-апо(а) вакциной трансгенных мышей приводит к значительному ингибированию образования неоинтимы в сонных артериях, существенному снижению накопления Лп(а) в пораженных участках сосудистой стенки. По заключению авторов, механизм ингибирования проатеросклеротического действия Лп(а) реализуется через индукцию синтеза нейтрализующих анти-апо(а) антител в результате вакцинации. При этом не было отмечено появления антител против плазминогена. Это исследование дало первое доказательство того, что проатеросклеротическое действие Лп(а) можно значительно уменьшить с помощью вакцины, направленной против апо (а), что может стать новой потенциальной терапевтической стратегией в лечении ССЗ, связанных с высоким уровнем Лп(а). Однако для успешного завершения работ по испытанию вакцины потребуется длительное время.

Эфферентная терапия. В настоящее время единственным и доступным способом эффективного снижения высокого уровня Лп(а) являются методики

эфферентной терапии, в том числе аферез липопротеидов, или липид-аферез [4, 9].

Липид-аферез (ЛА) – одно из направлений экстракорпорального лечебного воздействия на кровь и ее компоненты в составе большой группы технологий эфферентной терапии, направленное на коррекцию липидного состава крови путем удаления атерогенных фракций липопротеидов. По специфичности воздействия ЛА подразделяют на ЛНП-аферез, селективно удаляющий из крови/плазмы все апоВ-100 содержащие липопротеиды (липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности, Лп(а), триглицериды), и Лп(а)-аферез, специфично удаляющий только Лп(а).

В настоящее время в медицинской практике широко используют несколько методик ЛА:

1. ЛНП-аферез:

– каскадная плазмофильтрация (КПФ), или липидная фильтрация (ЛФ);

– гепарин-индуцированная экстракорпоральная ЛНП-преципитация (ГИЭ ЛНПП);

– декстран-сульфат адсорбция (ДСА);

– прямая адсорбция липопротеинов (ПАЛ);

– ЛНП-иммуносорбция.

2. Лп(а)-аферез (Лп(а) – иммуносорбция).

Из указанных технологий ЛА, все могут снижать уровень ХС ЛНП и Лп(а) с примерно одинаковой эффективностью – более 60–80% от исходного уровня за процедуру [9, 18].

Каждая из технологий имеет свои преимущества и недостатки. По мнению отечественных исследователей [1, 2], наиболее оптимальными по соотношению «цена-качество» являются такие методы, как иммуносорбция (ИС) и КПФ. В настоящее время в нашей стране зарегистрированы только две технологии: ИС с использованием иммуносорбентов ЛНП-Липопак®, Лп(а)-Липопак® научно-производственной фирмы «Покард» (Россия) и КПФ с использованием сепараторов компонентов плазмы (Cascadeflo EC-50, Evaflux 5A).

Проводимые процедуры ЛА являются безопасными и хорошо переносятся пациентами, несмотря на относительно большую их продолжительность. Все методы ЛА имеют примерно одинаковый профиль безопасности, побочные реакции сходны с теми, которые наблюдаются при проведении других экстракорпоральных процедур.

F. Heigl et al. [16] изучили безопасность и переносимость ЛА при проведении 36745 процедур различными методами в течение 6 лет у 118 пациентов. Неблагоприятные реакции регистрировались в 1,1%, сосудистые проблемы в 2,1%, технические проблемы в 0,08% случаев. Авторы отмечают хорошую переносимость процедур всеми пациентами. Исследование H. Borberg et al. [8] по оценке безопасности ЛА, включающее более чем два миллиона зарегистрированных в мире процедур, подтверждает общую оценку незначительного числа легких и умеренно выраженных побочных эффектов. В основном это проблемы сосудистого доступа, гипотония, аллергические реакции, гематомы после пункции и технические проблемы. Тяжелые реакции, требовавшие госпитализации, не отмечались ни в одном случае.

Исследования, посвященные применению ЛА у больных с гиперЛп(а), немногочисленны. R. Jayasinghe et al. [35] провели продолжительное ретроспективно-проспективное когортное исследование с целью оценить возможность снижения сверхвысоких уровней Лп(а) с помощью комбинированной терапии (гиполипидемические препараты в сочетании с ЛА) и влияние её на предотвращение серьезных коронарных осложнений в сравнении с терапией только гиполипидемическими препаратами в максимально переносимых дозах. ЛА проводили с различными интервалами (1 процедура ЛА через неделю, 2 недели или 10 дней) в течение не менее трех месяцев. Всего в исследовании участвовали 120 пациентов с ССЗ, разделенных на две репрезентативные группы: 1-я группа – группа медикаментозной терапии (n=78), 2-я группа – ЛА + медикаментозная терапия (n=42). Каждая из групп в свою очередь была подразделена на две подгруппы: подгруппа А – концентрация ХС ЛНП менее 2,59 ммоль/л и подгруппа В – концентрация ХС ЛНП более 2,59 ммоль/л. Средняя продолжительность терапии составляла пять лет. Показанием для проведения ЛА была высокая концентрация Лп(а) на фоне максимально переносимой медикаментозной терапии. Проведение ЛНП-афереза привело к снижению концентрации Лп(а) в среднем на 73% (p=0,0001). Это сопровождалось снижением частоты ССО на 87% за пять лет лечения в сравнении с таким же периодом до начала терапии ЛА. Соответствующий среднегодовой показатель серьёзных коронарных осложнений на одного пациента в год составил 1,056 против 0,144 после ЛА (p=0,0001) и сокращался соответственно снижению уровня Лп(а). Показано, что изменения уровня Лп(а) и показателя, отражающего серьёзные коронарные осложнения, были идентичными в обеих подгруппах пациентов, а содержание ХС ЛНП не оказывало существенного влияния на снижение ССО. На основании анализа полученных данных авторы пришли к заключению, что ЛА является эффективной и безопасной методикой редукции высокого уровня Лп(а), и рекомендовали ее проведение пациентам, у которых максимальная медикаментозная терапия не эффективна и не в состоянии предотвратить серьезные ССО.

F. Heigl et al. [15] изучили эффективность и безопасность эфферентной терапии у пациентов, страдающих ССЗ. В первой группе пациентов (n=83) показаниями для ЛА были рефрактерная к липидснижающим препаратам гиперхолестеринемия в сочетании с гиперЛп(а), во второй группе (n=35) изолированная гиперЛп(а) с прогрессирующим течением ССЗ. Использовались различные методики ЛНП-афереза: ПАЛ, ГИЭ ЛНПП, КПФ. Все пациенты принимали гиполипидемическую терапию в максимально переносимых дозах. В группе

с изолированной гиперЛп(а) целевые значения ХС ЛНП поддерживались на уровне менее 100 мг/дл с помощью лекарственных средств. В среднем период проведения регулярного ЛА составил около пяти лет. Процедуры проводили один раз в неделю. Степень снижения концентрации Лп(а) за процедуру составляла в среднем 67% (p<0,0001). В результате лечения в первой группе начальная концентрация ХС ЛНП снизилась на 32,1% (p<0,0001), уровень Лп(а) за этот же период уменьшился на 56,4% (p<0,0001). Во второй группе концентрация Лп(а) на момент анализа снизилась на 53% (p<0,0001), содержание ХС ЛНП уменьшилось на 22,7% (p<0,0001). Анализ ССО в предаферезный период в среднем по всем пациентам показал его постоянное увеличение за 6 лет до ЛА от 0,04 на пациента в год до 0,9 за 1 год. После начала ЛА этот показатель снизился с 0,15 на пациента в год (в первый год лечения) до 0,02 на шестой год периода аферезного лечения. Среднегодовой риск серьезных коронарных осложнений по всем пациентам сократился на 79,7% (p<0,0001). Анализ в подгруппах показал снижение этого показателя на 73,7% (p<0,0001) у пациентов с сочетанием тяжелой гиперЛНП и гиперЛп(а) и на 90,4% (p<0,0001) у пациентов с изолированной гиперЛп(а). Серьезные осложнения при проведении ЛА не отмечались на протяжении всего периода наблюдения. Авторы пришли к выводу, что регулярный и долговременный ЛА с целью снижения Лп(а) у больных с высоким риском ССО является эффективной, безопасной и хорошо переносимой методикой лечения.

А.В. Сусеков и др. [3] провели проспективное контролируемое исследование у больных, страдающих хронической ИБС (n=30, средний возраст 54±8 лет), с целью оценки влияния изолированного снижения содержания Лп(а) на прогрессирование коронарного атеросклероза. Все пациенты получали оптимальное медикаментозное лечение. Для проведения гиполипидемической терапии использовали аторвастатин с поддержанием уровня ХС ЛНП на уровне 2,2±0,3 ммоль/л, при этом проводившаяся терапия не оказала влияния на высокое содержание Лп(а), которое составляло в среднем 105±37 мг/дл на момент начала ЛА. Больные были распределены в соотношении 1/1 на группу, продолжившую стандартную медикаментозную терапию (аторвастатин), и группу комбинированной терапии (аторвастатин и ЛА). Специфический Лп(а)-аферез проводился с использованием иммуноадсорбции на колонках «Лп(а)- Липопак®» (Россия) в режиме 1 раз в неделю в течение 18 месяцев. На фоне специфического ЛА уровень Лп(а) в среднем снизился на 73% за процедуру при отсутствии значимых изменений других параметров липидного профиля. В результате проведенного лечения в группе афереза значения толщины интима-медиа сонных артерий после 9 и 18 месяцев от начала исследования снизились соответственно на 0,03±0,09 мм (p=0,05) и 0,07±0,15 мм (p=0,01). В группе, принимавшей только аторвастатин, не было получено никаких существенных изменений в липидных параметрах после 18-месячного периода. Через два года после окончания исследования толщина интима-медиа сонных артерий увеличилась в среднем на 0,02±0,08 мм в группе афереза и 0,06±0,10 мм в контрольной группе (p=0,033).

Для определения роли снижения содержания Лп(а) и ХС ЛНП с целью профилактики рестеноза после ЧКВ H.Yamaguchi et al. [30] использовали ЛНП-аферез (декстран-сульфат адсорбция) у 54 пациентов после ангиопластики. В группе комбинированной терапии (аферез и липидснижающие препараты, n=29) пациенты принимали правастатин и никотиновую кислоту в дополнение к ЛА с целью поддержания низких уровней как Лп(а), так и ХС ЛНП в течение 5 месяцев после ангиопластики. В группе афереза больные, у которых уровень Лп(а) был снижен более чем на 50%, отмечалась более низкая частота рестеноза в сравнении с пациентами, у которых степень редукции была менее 50% (p=0,0179), особенно у пациентов с высоким начальным содержанием Лп(а), где наблюдалось снижение частоты рестеноза до 15%. В группе комбинированной терапии частота рестеноза составила 12% независимо от исходного уровня Лп(а), в том числе в случаях Лп(а) менее 30 мг/дл. Авторы пришли к заключению, что у пациентов с высокой концентрацией Лп (а) его снижение более, чем на 50% с помощью ЛНП-афереза является эффективным способом предотвращения рестеноза после ЧКВ. ЛНП-аферез в сочетании с гиполипидемическими препаратами представляется более эффективной методикой даже у пациентов с низким уровнем Лп(а). В C. Stefanutti et al. [29] сравнивали эффективность ЛНП-афереза со стандартной гиполипидемической терапией у пациентов с изолированной гиперЛп(а) и ангиографически документированной стабильной ИБС. В первой группе (n=10) пациентам в дополнение к гиполипидемической терапии проводили ЛНП-аферез с использованием методики ПАЛ с частотой 1 процедура через 1–2 недели в течение 12 месяцев. Показанием к аферезу был уровень Лп(а) более 60 мг/дл. Вторая группа (n=11) получала специальную программу лечения, включавшую изменение образа жизни, соблюдение диеты, регулярные физические занятия, медикаментозное лечение основного заболевания, а также стандартную гиполипидемическую терапию (статины и/или фибраты), аналогичную первой группе. Начальная концентрация ХС ЛПНП во всех группах не превышала 130 мг/дл. В результате лечения в группе ЛНП-афереза концентрация Лп(а) снизилась в среднем на 57,8% (p<0,001) до уровня ниже 30 мг/дл (p<0,001). Изменения содержания Лп(а) не зависели от таких факторов риска, как курение, артериальная гипертензия, возраст, возраст при первом ССС, начальный уровень Лп(а) и ХС ЛНП, значение индекса массы тела. Новые неблагоприятные кардиальные события/вмешательства не отмечались за весь период лечения. В группе стандартной гиполипидемической терапии за этот же период содержание Лп(а) имело тенденцию к увеличению на 15% (p=0,66).

Заключение. Повышенный уровень Лп(а) является важным, независимым, но не до конца изученным фактором риска раннего развития ССЗ и прогрессирования атеросклероза. В настоящее время ЛА остается наиболее эффективным средством снижения уровня Лп(а), хотя медикаментозные способы лечения активно разрабатываются. Несмотря на то, что в последние годы отмечается растущее количество доказательств того, что «агрессивная» коррекция гиперЛп(а) приводит к улучшению клинических исходов сердечно-сосудистой патологии, эффективность влияния ЛА на атеросклероз в настоящее время трудно оценить из-за отсутствия двойных слепых, рандомизированных исследований. Большинство работ являются неконтролируемыми с небольшим числом включенных пациентов [15, 29]. Нет пока единого мнения о целевом уровне Лп(а). По данным ряда экспертов, терапевтической целью является достижение значений Лп(а) в плазме крови ниже 50 мг/дл и даже менее 30 мг/дл [12]. С другой стороны, некоторые авторы указывают на увеличение атеросклеротического риска при уровнях Лп(а) в плазме ниже 10 мг/дл [4, 26].

Продолжение исследований по изучению влияния ЛА на течение сердечно-сосудистой патологии позволит решить ряд вопросов: у какой категории пациентов необходимо проведение ЛА; до каких значений целесообразно снижать уровень Лп(а), какова роль избирательного снижения Лп(а) в плазме крови; какие режимы ЛА необходимо использовать и в каких ситуациях. Представляются важными вопросы организации проведения ЛА, их финансирование, создание национального реестра больных с высоким уровнем Лп(а). Решение поставленных задач позволит использовать в широкой клинической практике высокоэффективный терапевтический подход для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

Литература

1. Ежов, М.В. Связь высокого уровня липопротеида (а) с проходимостью коронарных артерий в течение первого года после чрескожных коронарных вмешательств / М.В. Ежов [и др.] // Клиницист. – 2011. – № 1. – С. 18–24.
2. Сафарова М.С. Применение афереза липопротеидов при атеросклерозе и его осложнениях / М.С. Сафарова, О.И. Афанасьева] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2014. – № 2. – С. 5–16.
3. Сусеков, А.В. Применение иммуносорбента для селективного снижения уровня липопротеида (а) у больных с коронарным атеросклерозом / А.В. Сусеков [и др.] // Кардиология. –1993. – № 32. – С. 52–56.
4. Тихонов, А.В. Апопротеид (а), изоформы, связь с количественным уровнем липротеида (а), аспекты многоступенчатой атерогенности и другие корреляции апо(а) / А.В. Тихонов [и др.] // Атеросклероз. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 43–53.
5. Albers, J.J. Relatiohship of Apolipoproteins A-1 and B, and Lipoprotein(a) to cardiovascular outcomes: the AIM-HIGH trial / J.J. Albers [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2013. – Vol. 22 (17). – P. 1575–1579.
6. Anping, Cai. Lipoprotein(a): a promising marker for residual cardiovascular risk assessment / Cai Anping [et al.] // Disease Markers. – 2013. – Vol. 35 (5). – P. 551–559.
7. Aronow, W.S. PCSK9 Inhibitors / W.S. Aronow // Cardiovasc Pharm Open Access. – 2015. – Vol. 4. – P. 4.
8. Borberg, H. 26 Years of LDL – Apheresis: A review of experience Transfusion and Apheresis / H. Borberg [et al.] // Science. – 2009. – Vol. 41. – P. 49–59.
9. Borberg, H. Comparison of different Lp(a) elimination techniques: A retrospective evaluation / H. Borberg // Transfus Apher Sci. – 2009. – Vol. 41. – P. 61–65.
10. Chapman, M.J. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk / M.J. Chapman [et al.] // Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 126. – P. 314–345.
11. Emmrich, U. Actual situation of lipoprotein apheresis in Saxony in 2013 / U. Emmrich [et al.] // Atheroscler. Suppl. – 2015. – Vol. 18. – P. 215–25.
12. Ezhov, M.V. Lipoprotein(a) level and apolipoprotein(a) phenotype as predictors of long-term cardiovascular outcomes after coronary artery bypass grafting / M.V. Ezhov [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 235 (2). – P. 477–482.
13. Erqou, S. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke and non-vascular mortality. Emerging Risk Factors Collaboration / S. Erqou [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 302. – P. 412–423.
14. Graham, M.J. Antisense inhibition of apolipoprotein (a) to lower plasma lipoprotein (a) levels in humans / M. J. Graham [et al.] // J Lipid Res. – 2016. – Vol. 57(3). – P. 340–351.
15. Heigl, F. Clinical benefit of long-term lipoprtein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia / F. Heigl [et al.] // Clin Res Cardiol Suppl. – 2015. – Vol. 10. – P. 8–13.
16. Heigl, F. Efficacy, safety, and tolerability of long-term lipoprotein apheresis in patients with LDL- or Lp(a) hyperlipoproteinemia: Findings gathered from more than 36,000 treatments at one center in Germany / F. Heigl [et al.] // Atheroscler Suppl. – 2015. – Vol. 18. – P. 154–162.
17. Holmes, D.T. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia /D.T. Holmes [et al.] // Clin Chem. – 2005. – Vol. 51(11). – P. 2067–2073.
18. Hovland, A. Three different LDL apheresis columns efficiently and equally reduce lipoprotein(a) concentrations in patients with familial hypercholesterolemia and small apolipoprotein(a) particles / A. Hovland [et al.] // J Clin Apher. – 2012. – Vol. 46. – P. 73–76.
19. HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, prespecified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment // Eur Heart J. – 2013. – Vol. 34 (17). – P. 1279–1291.
20. Jayasinghe, R. Lipoprotein (A) in clinical practice / R. Jayasinghe [et al.] // J Pak Med Assoc. – 2014. – Vol. 64 (4). – P. 447–450.
21. Klingel, R. Lipoprotein apheresis results in plaque stabilization and prevention of cardiovascular events: comments on the prospective Pro(a)LiFe study / R. Klingel [et al.] // Clin Res Cardiol Suppl. – 2015. – Vol. 10. (Suppl). – P. 46–50.
22. Khan, T.Z. High prevalence of raised lipoprotein(a) in patients with refractory angina / T.Z. Khan [et al.] // Glob Cardiol Sci Pract. – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 28.
23. Kyutoku, M. Inhibition of Neointima Formation through DNA Vaccination for Apolipoprotein(a): A New Therapeutic Strategy for Lipoprotein(a) / M. Kyutoku [et al.] // Sci Rep. – 2013. – Vol. 3. – P. 1600.
24. Kastelein, J.J.P. Anacetrapib as lipid-modifying therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (REALIZE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study / J.J.P. Kastelein [et al.] // Lancet. – 2015. – Vol. 385. – P. 2153–61.
25. Kamstrup, P.R. Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction / P.R. Kamstrup [et al.] // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2331–2339.
26. Langsted, A. Lipoprotein(a): fasting and nonfasting levels, inflammation, and cardiovascular risk / A. Langsted [et al.] // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 234. – P. 95–101.

27. Morita, Y. Serum lipoprotein(a) level and clinical coronary stenosis progression in patients with myocardial infarction: re-revascularization rate is high in patients with high-Lp(a) / Y. Morita [et al.] // Circ J. – 2006. – Vol. 70. – P. 156–162.

28. Sahebkar, A. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes / A. Sahebkar [et al.] // Clin Ther. – 2013. – Vol. 35 (8). – P. 1082–1098.

29. Stefanutti, C. Treatment of symptomatic hyperLp(a) lipidaemia with LDL-apheresis vs. usual care / C. Stefanutti [et al.] // Transfus Apher Sci. – 2010. – Vol. 42 (1). – P. 21–26.

30. Yamaguchi, H. Effectiveness of LDL-apheresis in preventing restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): LDL-apheresis angioplasty restenosis trial (L-ART) / H. Yamaguchi [et al.] // Chem Phys Lipids. – 1994. – Vol. 67. – P. 399–403.

I.B. Zueva, G.G. Baratashvili, D.S. Krivonosov, A.V. Buch, E.L. Urumova, S.V. Sidorkevich, V.N. Vilyaninov

Lipoprotein (a) as a factor of cardiovascular risk. Current state of the problem

Abstract. *Results of modern researches show, that quantitative level lipoprotein (a) and especially its low-molecular phenotypes apo(a) are independent risk factors of a coronary atherosclerosis and correlate with presence, a current and degree of expressiveness of ischemic illness of heart. It was considered the presence, severity of atherosclerosis, the main arteries of the head with the risk of stroke and cerebrovascular complications of atherosclerosis by comparing the quantitative level of lipoprotein (a) and low molecular weight isoforms of apo (a) in patients with stroke or transient ischemic attack. It is noticed, that these indicators are less informative for diagnostics, the forecast, severity of the given diseases, than at a coronary atherosclerosis and ischemic illness of heart. Despite adequate lipid-lowering therapy in patients with atherogenic dyslipidemia, there is a high risk of cardiovascular complications. One of the main factors influencing the residual risk along with elevated triglycerides and reduced cholesterol of high density lipoproteins is lipoprotein (a). We study current understanding of the role of lipoprotein (a) in the development and progression of atherosclerosis, as well as the main directions of therapy, including lipid-apheresis. It is also important the organization of lipid-apheresis, its financing, the establishment of a national registry of patients with high levels of lipoprotein (a).*

Key words: *lipoprotein (a), cardiovascular disease, lipid-lowering therapy, familial hypercholesterolemia, lipid-apheresis.*

Контактный телефон 8 (812) 702-68-11; e-mail: iravit@yandex.ru

УДК 614.2(470.1/2)(571.1/5):616.8–054.572

С.И. Андреев, Б.Б. Дондокова,
М.А. Односталко, В.И. Погорелов

О соотношении понятий «антропология» и «медицинская антропология»

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматривается проблема соотношения понятий «антропология» и «медицинская антропология». Медицинская антропология – это область знания, возникшая на границах социальной, культурной и биологической антропологии, чтобы объяснить те факторы, которые влияют на здоровье и благополучие индивидов и социальных групп, а также сделать очевидными те культурные различия, которые существуют в разных человеческих обществах по поводу представлений о болезнях и способах их распространения, практик их лечения и профилактики, а также социальных институтов, которые возникают в связи с этим. Корни медицинской антропологии уходят в исследования медицинских культур (культур врачевания и охраны здоровья), предпринимавшихся еще первыми социальными антропологами конца XIX в. Однако вплоть до 1960-х гг. для большей части антропологических исследований проблемы медицины, охраны здоровья, лечения и предупреждения болезней оставались второстепенными. Медицинская антропология находится на стыке антропологии и медицины? и проблемное содержание этого «стыка» должны, на наш взгляд, совместно исследовать антропологи и представители медицинской науки, объединяя свои усилия. Первые могут сосредоточиться на изучении нормального функционирования человека, поддерживающего устойчивость человеческой популяции, ее выживаемость в конкретных условиях окружающей среды, а вторые – на патологическом функционировании, подрывающем эту устойчивость. Объективным основанием такой совместной работы является диалектическое единство нормального и патологического функционирования человека. Одно без другого не существует. Поэтому нормальным будет такое функционирование, когда ведущими являются процессы, поддерживающие устойчивость популяции как системы, элементом которой является человек. Соответственно при патологическом функционировании человека ведущую роль играют процессы, подрывающие ее устойчивость.*

Ключевые слова: *антропология, медицинская антропология, качество, мера, здоровье, норма, патология, диалектическое единство, человеческая популяция.*

Антропологический подход к здоровью привлекает исследователей из различных отраслей научного знания. Для того чтобы понять предметное поле антропологии здоровья, надо обратиться в сферу медицинской антропологии. Описывая свою работу по снабжению сельских жителей в Малави, Соня Паттен [8] отмечает: «Медицинскую антропологию трудно определить, поскольку она охватывает разнообразие теоретических и практических исследований. В самом широком смысле ее можно определить, как исследование образцов человеческого здоровья в различных культурных и экологических условиях».

Медицинская антропология – это область знания, возникшая на границах социальной, культурной и биологической антропологии, чтобы объяснить те факторы, которые влияют на здоровье и благополучие индивидов и социальных групп, а также сделать очевидными те культурные различия, которые существуют в разных человеческих обществах по поводу представлений о болезнях и способах их распространения, практик их лечения и профилактики, а также социальных институтов, которые возникают в связи с этим [6].

Корни медицинской антропологии уходят в исследования медицинских культур (культур врачевания и охраны здоровья), предпринимавшихся еще первыми социальными антропологами конца XIX в. Однако вплоть до 1960-х гг. для большей части антропологических исследований проблемы медицины, охраны здоровья, лечения и предупреждения болезней оставались второстепенными. Как отдельная область исследований здоровья и болезни – медицинская антропология зарождается в Соединенных Штатах Америки в конце 1960-х гг. По утверждению Дж. Фостера [13], у ее истоков находились четыре самостоятельных направления – физическая антропология, этнография «туземной медицины», анализ культуры и личности в рамках американской культурной антропологии и прикладные антропологические исследования международных программ здравоохранения, начатые в 1940-е гг.

После объединения первых медицинских антропологов в рамках Общества медицинской антропологии в 1972 г. возник вопрос о том, чем является медицинская антропология в качестве самостоятельной области знания [13, 14].

Одной из наиболее успешных моделей медицинской антропологии в 1970-е гг. стала прикладная медицинская антропология, наиболее ярким её представителем является Браун [11], а в качестве ее

составной части – клинически прикладная антропология, представителями которой являются Крисман, Джонсон [12], а также Троттер [17].

В начале 1980-х гг. среди некоторых медицинских антропологов возникла неудовлетворенность утвердившейся моделью развития дисциплины. «Прикладному» медико-антропологическому знанию, с их точки зрения, не хватало «теоретического начала», которое присутствовало во всех других дисциплинах. По этой причине они обратили свое внимание на те социальные науки, в рамках которых уже разворачивались дискуссии о культурной и политической функции современной медицины. В результате в истории медицинской антропологии наметился «поворот» к «теоретически» обоснованной медицинской антропологии. Однако в результате него возникло не одно, а не менее трех теоретических направлений медицинской антропологии – биокультурное, социокультурное и политэкономическое (критическое). Для всех них оказалось характерным стремление к разработке собственной методологии, конструирование специфической терминологии и желание максимально освободиться от роли вспомогательной медицинской дисциплины.

В России медицинская антропология представлена по сравнению со школами Европы и Америки незначительно: в 2005 г. в составе Центра междисциплинарных исследований института этнологии и антропологии Российской Академии наук была создана научно-исследовательская группа медицинской антропологии [10].

Медицинская антропология, на первый взгляд, может рассматриваться как видовое понятие по отношению к понятию «антропология». Чтобы разделить родовое понятие на видовые, надо взять в качестве основания деления один из мыслимых признаков предметов, отражаемых объемом делимого понятия и опираясь на его изменчивость, разбить его объем на виды. Люди, например, делятся по цвету волос на блондинов, брюнетов, шатенов, рыжих и альбиносов. Здесь делимым понятием будет понятие «люди». Основанием деления – цвет волос; видовыми понятиями – блондины, шатены, рыжие и т.д. В содержании каждого из понятий обязательно присутствуют все общие, существенные и необходимые признаки людей.

Какие же существенные и необходимые признаки и каких исследуемых предметов отражает понятие «антропология»? Об этом говорится в определении этой науки, данном в Новой философской энциклопедии: «антропология (от греч. ἄνθρωπος – человек и λόγος – учение) – наука о происхождении человека и его рас, об изменчивости строения тела человека во времени и территориально. Человек качественно отличается от всех других живых существ: будучи биологическим организмом, он вместе с тем – общественное существо» [7]. Правильное понимание биологической эволюции человека невозможно без анализа закономерностей развития человеческого общества. Как самостоятельная наука антропология сформировалась в середине XIX в. Основные разделы антропологии: биология человека, учение об антропогенезе, расоведение. Следовательно, антропология представляет собой науку, отражающую три аспекта природы человека, представленных в ее основных разделах.

Что же касается понятия «медицинская антропология», то оно не является ни частью антропологии, ни ее разновидностью. В его содержание не входят ни антропогенез, ни расоведение, ни морфология человека, которая изучает только нормальные вариации физического строения человека. Поэтому его нельзя включить даже в комплекс дисциплин, объединенных под названием «биология человека», изучающий физиологические, биохимические и генетические факторы, влияющие на вариации строения и развития (опять-таки нормальные) человеческого организма. Конечно, то, чем занимается «медицинская антропология» связано с антропологией. Но это не является основанием, ни для включения ее в содержание антропологии в качестве раздела, ни, тем более, в качестве разновидности. Ведь «связанным» может быть лишь то, что «различно», что не представляет собой одно и то же. Физика, например, применяет математические методы в своих исследованиях, без них она просто не существует, однако это не делает ее ни частью, ни видом математики.

Медицинская антропология находится на стыке антропологии и медицины, и проблемное содержание этого «стыка» должны, на наш взгляд, совместно исследовать антропологи и представители медицинской науки, объединяя свои усилия. Первые могут сосредоточиться на изучении нормального функционирования человека, поддерживающего устойчивость человеческой популяции, ее выживаемость в конкретных условиях окружающей среды, а вторые – на патологическом функционировании, подрывающем эту устойчивость.

Объективным основанием такой совместной работы является диалектическое единство нормального и патологического функционирования человека. Одно без другого не существует. Поэтому нормальным будет такое функционирование, когда ведущими являются процессы, поддерживающие устойчивость популяции как системы, элементом которой является человек. Соответственно при патологическом функционировании человека ведущую роль играют процессы, подрывающие ее устойчивость.

Разумеется, это вовсе не значит, что медицинские работники не должны интересоваться нормой как состоянием, связанным неразрывно с патологией, без знания которого не понять и патологию. Однако ведущим научным направлением их исследований является патология.

Итак, антропологи должны, на наш взгляд, исследовать норму, а медицинские работники – интересоваться преимущественно патологией. Но что представляют собой данные состояния человеческого организма?

В монографии «Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине» А.А. Корольков, В.П.

Петленко [2] сообщают, что в истории медицины существовало порядка двухсот определений нормы. Разумеется, речь не может идти о радикальных различиях между ними. Все они могут быть сведены к трем основным группам или подходам к определению нормы.

Согласно первому (типологическому) подходу, под нормой понимается идеальное состояние организма, в котором нет даже намека на какие-то патологические изменения. К нему можно бесконечно приближаться, но никогда не достигнуть. Получалось, что в реальности этого состояния не существует, и организмы всех людей находятся в различных видах патологии. Понятно, что такой подход не мог удовлетворять медицинских работников, поскольку каждый человек становился пациентом, нуждающимся в постоянном лечении.

Среднеарифметический подход, пришедший на смену типологическому, тоже не устроил медицинских работников, ибо его объективные показатели оказались неприменимыми ни к одному реальному человеку. Среднеарифметическое, скажем, от массы тела пятидесяти человек наверняка не совпадет с действительной массой тела ни одного из этих людей. Совпадение может быть лишь чисто случайным.

Последовавший за ним среднестатистический подход к определению нормы на долгие годы утвердился в медицине. Господствует он и сейчас, хотя и страдает существенным недостатком. Согласно ему, под нормой понимаются показатели, относящиеся к функционированию различных тканей и органов, имеющиеся у большинства людей (их индивидуальные показатели в этом случае не учитываются). Стало быть, если они выпадают из среднестатистических интервалов, то должны рассматриваться как патология. Однако медицинские работники знают, что это не так.

Как же индивидуализировать норму? Весьма плодотворным оказался подход, предложенный А.А. Корольковым и В.П. Петленко. Их определение нормы приведено в Большой медицинской энциклопедии. Норма – это «интервал, в пределах которого количественные колебания психофизиологических процессов способны удерживать живую систему на уровне функционального оптимума, – это оптимальная зона, в пределах которой организм не переходит на патологический уровень саморегуляции» [2]. Под нормой стал пониматься диапазон оптимального функционирования организма, индивидуальный для каждого человека. Такое понимание нормы позволяло применить его к любому реальному человеку. Однако и этот подход имел свои ограничения. Ведь что такое функциональный оптимум? Это интервал изменчивости функций организма, в пределах которого у него самый высокий коэффициент полезного действия, когда он при наименьших энергетических затратах функционирует максимально эффективно и меньше всего изнашивается. Казалось бы, несомненно, такое функционирование – норма.

Но тогда придется считать патологией любой выход за пределы функционального оптимума. Вряд ли можно с этим согласиться. Напрашивалось дальнейшее уточнение понятия нормы. И оно было сделано.

В своем докладе на XVIII Всесоюзном съезде терапевтов В.И. Погорелов и М.И. Резник предложили такое определение нормы: «Это диапазон оптимального функционирования организма, а также конкретная возможность возврата к нему за счет механизмов саморегуляции и адаптации» [7]. Норма предстала в виде интервала, внутри которого функционирование организма напоминает движение своеобразного «маятника» относительно оптимума, обратимое отклонение от которого является нормальным.

При таком понимании нормы патология будет представлять собой такое отклонение функционального «маятника», при котором конкретная возможность его возврата к оптимуму за счет механизмов саморегуляции и адаптации будет уже невозможной.

Кроме того, организм как живая система в любом состоянии, даже когда в ней многое «поломано», стремится функционировать максимально эффективно, напрягая все свои адаптивные механизмы, свои ограниченные возможности, чтобы приспособиться к условиям окружающей среды, чтобы выжить в ней. Течение болезни тоже может быть оптимальным.

Данное обстоятельство уже давно замечено врачами-клиницистами, которые нередко говорят о «нормальном» протекании болезни у своих пациентов, подразумевая под ним ее классическое, неосложненное течение, когда его вектор направлен на возврат к норме. Полагаем, что понятие «оптимальное течение болезни» гораздо точнее, чем ее «нормальное течение».

Что же получается? Норма – это оптимальное функционирование организма или конкретная возможность возврата к нему, и патология тоже говорит об оптимуме. Какая же между ними разница? Для того чтобы ответить на данный вопрос, необходимо обратиться к философским категориям «состояние», «качество», «количество», «мера», к их диалектике как методологической основе правильного ответа.

Норма и патология – это основные состояния человеческого организма, исследуемые в антропологии и медицине. Что же такое «состояние»? Что отражает соответствующая философская категория?

Состояние – это диалектическое единство моментов устойчивости и изменчивости материальных образований. Любой из них одновременно устойчив и изменчив, что и фиксируется категорией «состояние». Благодаря устойчивости объектов мир представляет собой вполне определенную целостность, сохраняют свою определенность материальные системы, его наполняющие; и мы можем в течение определенного времени констатировать их тождественность самим себе. Вместе с тем материальные образования изменяются как в процессе взаимодействия с другими объектами, так и в зависимости от изменения характера взаимодействия их элементов,

детерминирующего изменения свойств материальных образований.

Единство устойчивости и изменчивости объектов имеет место на всех уровнях их организации и получает в ходе познания все более глубокое и полное отражение в парных категориях диалектики, переход которого от одной пары к другой В.И. Ленин [3] называл поэтому «ступенями развития познания». Устойчивость объектов отражается последовательно категориями: качество, общее, следствие, форма, структура, сущность, действительность. Соответственно их изменчивость фиксируется диалектически противоположными категориями: количество, единичное, причина, содержание, элементы, явление, возможность. Переход познания состояния объектов от одних уровней их организации к другим, более глубоким, играет роль методологического основания для построения системы категорий диалектики.

Начальный этап познания устойчивости объекта представляется в аспекте его внешней определенности (познание начинается с отражения внешнего органами чувств). Это и фиксируется в философской категории «качество». В «Философской энциклопедии» [9] качество определяется как «фиксируемая созерцанием определенность объекта», как самая бедная по своему содержанию категория, не отражающая ни внутренней структуры, ни внутренних противоречий в составе вещи.

Итак, качество – внешняя определенность объекта. Этот постулат порождает следующие вопросы: «Чем является материальное образование? Что оно собой представляет?» В качестве ответов на эти вопросы нам необходимо рассмотреть его связи, отношение к другим объектам, ибо, как отмечал Ф. Энгельс: «О телах вне движения, вне всякого отношения к другим телам ничего нельзя сказать» [4].

Что такое $Al(OH)_3$, например? По отношению к сильной кислоте, во взаимодействии с ней это щелочь, а по отношению к сильному основанию, во взаимодействии с ним – кислота.

Следовательно, качество – это определенность бытия объекта в конкретной системе связей с другими объектами. Но что такое связи? Это – взаимодействие объекта с другими объектами. А чтобы взаимодействовать с ними, надо еще до взаимодействия обладать соответствующими способностями для этого, или свойствами, поскольку, как отмечал К. Маркс: «Свойства данной вещи не создаются ее отношением к другим вещам, а лишь обнаруживаются в таком отношении» [5].

Ранее мы отметили, что качество представляет собой внешнюю определенность объекта. Внешнее же есть проявление внутреннего. И, чтобы оно обнаружилось, объект должен вступить во взаимодействие с другими объектами.

Теперь можно совместить между собой две характеристики: качество – как внешнюю определенность и как определенность бытия объекта. Объект, взаимодействуя с другими объектами и обнаруживая в этом взаимодействии свои внутренние свойства, становится по своей роли (функции) именно данным объектом, элементом данной системы, то есть приобретает определенное качество. Во взаимодействии с сильной кислотой $Al(OH)_3$ обнаруживает восстановительные свойства и приобретает поэтому качество «основания». Взаимодействуя же с сильным основанием, он проявляет окислительные свойства и становится «кислотой». Данный пример является иллюстрацией еще одного важного положения: объект, вступая во взаимодействие с разными объектами и обнаруживая в них разные свойства, приобретает тем самым разные качества. Объекты – многокачественны.

В свою очередь, разные объекты, вступая во взаимодействие с одним и тем же объектом и обнаруживая в нем общие для них свойства, приобретают одинаковое качество. Стрептококк, синильная кислота, кинжал, взаимодействуя с организмом человека и обнаруживая при этом способность вызывать патологические изменения, становятся «этиологическими факторами».

Разумеется, обладая общим качеством, объекты вовсе не являются тождественными. Их одинаковое качество имеет у каждого из них индивидуальные параметры. Количественная определенность (количество) есть изменчивость качества, количество всегда качественно. Оно не просто определенность, выраженная числом (математически), а выраженная им качественная определенность. Поэтому у каждого конкретного качества свое конкретное количество. И только потому, что количество качественно, количественные изменения и могут приводить к замене данного качества на другое.

Интервал, в пределах которого количественные изменения не приводят к замене качества, являются мерой. Мера – это диапазон изменчивости качества или качественное количество (единство качества и количества, их соответствие друг другу). У каждого качества своя мера, свой диапазон изменчивости. Поэтому объекты не только многокачественны и многомерны.

Приведенные положения диалектики категорий качества, количества, меры представляют собой философско-методологическую основу для теории состояний человеческого организма в антропологии и медицине. Ведь норма как одно из основных состояний является диапазоном его функционирования, отражаемом в аспекте внешней определенности категорией меры, внутри которой имеются оптимальная и неоптимальная норма. И поскольку мера есть единство количества и качества, то возникает вопрос: «Единством какого качества и какого количества является норма?» Ответ: «здоровья» и «изменчивости здоровья». Та же диалектика качества, количества и меры является философско-методологической основой анализа противоположного норме основного состояния – патологии – диапазона изменчивости качества «болезнь». И в нем тоже имеются поддиапазоны: оптимальная и неоптимальная патология, под

которыми понимаются вариант протекания патологических процессов с тенденцией возврата к норме и, наоборот, вариант их протекания с тенденцией к летальному состоянию.

Конечно, слово патология не очень подходит для обозначения состояния, противоположного норме. Если переводить его буквально, то это – не объективное состояние организма, а теория данного состояния. Но врачи постоянно употребляют его для обозначения именно его состояния. Точным обозначением было бы слово патос. Точно так же очень часто мы, имея в виду особенности психики какого-нибудь человека, говорим о его психологии, что не верно.

Качество, как мы помним, определяется отношениями объекта к другим объектам зависит от связей, то есть от характера взаимодействий с ними, является их результатом, обнаружением его внутренних свойств. Качество «жизнь» представляет собой проявление таких свойств организма, как способность к росту, размножению, реагированию на внешние раздражители, адаптивной изменчивости. Когда они обнаруживаются организмом в процессе его взаимодействия с окружающей средой и другими организмами, он приобретает качество «живой».

Эти свойства организм обнаруживает как в норме, так и при патологии. Как здоровье, так и болезнь представляет собой их обнаружение в процессе взаимодействия с окружающей средой и другими организмами. Как же нам различить данные качества и соответствующие диапазоны их изменчивости, то есть состояния?

Вспомним также, что любой живой организм является членом популяции – живой системы более высокого уровня, устойчивость которой обеспечивается как ее внешними связями с популяциями животных и растительных организмов в составе биоценоза, так и характером взаимодействия с другими членами данной популяции. Эти же взаимодействия лежат в основе изменчивости, т. е. нарушения устойчивости популяции.

Внутри популяции одни организмы своим взаимодействием с другими организмами и окружающей средой вносят вклад в ее устойчивость, а другие – в изменчивость. Состояние организмов, «работающих» на ее устойчивость выживание в конкретных условиях окружающей среды, является нормой, а состояние организмов, функционирование которых как элементов популяции подрывает ее устойчивость, представляет собой патологию. Те и другие организмы всегда имеются в популяции. Ее состояние в целом определяется тем, какие организмы в ней преобладают, функционирование каких является ведущим.

Точно так же и в организме как живой системе всегда есть элементы, взаимодействие которых либо укрепляет, либо подрывает его устойчивость. Первые функционируют нормально, а вторые – на уровне патологии. Организм в целом нормален, когда преобладают первые, и патологичен, когда преобладают вторые. Не может быть такого состояния организма, в котором все его элементы функционировали бы гармонично, чтобы не было никаких отклонений от нормы. Однако это не является основанием для заявления очень многих врачей: «Здоровых людей нет, есть недообследованные». Тогда логически эквивалентной будет фраза: «Больных людей нет, есть недолеченные». Не может быть и такого состояния организма, в котором все его элементы функционировали бы в патологическом режиме. Практически это означает то, что профилактическая медицина должна поддерживать ведущую роль процессов, укрепляющих устойчивость организма, а клиническая – сделать ведущими процессы, обеспечивающие возврат организма к норме, затормозив при этом развитие процессов, подрывающих его устойчивость, так как ликвидировать их полностью невозможно.

Выводы

Поскольку антропология изучает не только происхождение, эволюцию человека и образование человеческих рас, но и нормальные вариации физического строения человека, ее в данном аспекте можно считать антропологией здоровья.

В силу диалектического единства нормальных и патологических процессов в живых системах проблему их соотношения в организме человека должны исследовать как антропологи, сосредоточивая свое внимание на функциях, обеспечивающих устойчивость человеческой популяции, ее выживаемости в конкретных условиях окружающей среды, так и медицинские работники, уделяя преимущественное внимание процессам, подрывающим устойчивость популяции, ее выживаемость в конкретных условиях внешней среды.

Единство устойчивости и изменчивости имеет место на всех уровнях организации объектов как материальных систем. Поэтому их исследование должно проводиться при опоре на всю систему категорий диалектики, отражающих эти уровни.

Литература

1. Корольков, А.А. Философские проблемы теории нормы в биологии и медицине / А.А. Корольков, В.П. Петленко. – М.: Медицина, 1977. – 392 с.
2. Ленин, В.И. Полное собрание сочинений: в 55 т. / В.И. Ленин. – 5-е изд. – М.: Издательство политической литературы, 1973. – Т. 20. – 584 с.
3. Маркс, К. Полное собрание сочинений: в 50 т. / К. Маркс, Ф. Энгельс. – 2-е изд. – М.: Издательство политической литературы, 1964. – Т. 33. – 789 с.
4. Маркс, К. Полное собрание сочинений: в 50 т. / К. Маркс, Ф. Энгельс. – 2-е изд. – М.: Издательство политической литературы, 1961. – Т. 24. – 649 с.
5. Михель, Д.В. Медицинская антропология: история развития дисциплины: учеб. пособ. для студ. / Д.В. Михель. – Саратов: Техно-Декор, 2010. – 84 с.
6. Новая философская энциклопедия: в 4 т. / Под ред. В.С. Степина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Мысль, 2010. – Т.1. – 741 с.
7. Новая философская энциклопедия: в 4 т. / Под ред. В. С. Степина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Мысль, 2010. – Т.2. – 634 с.
8. Погорелов, В.И. Методологические вопросы проблемы предпатологии / В.И. Погорелов, М.И. Резник // XVIII Все-

союзный съезд терапевтов: тезисы докл. науч. конф. – М. 1981. – Ч. 1. – С. 91.

9. Харитонова, В.И. Медицинская антропология: российские реалии / В.И. Харитонова // Медицинская антропология, проблемы, методы, исследовательское поле: сб. статей. – М.: Публисити, 2015. – 333 с.
10. Brown, P.J. Understanding and Applying Medical Anthropology / P.J. Brown. – Mountain View, Ca.: Mayfield Publishing Company, 1998. – 451 p.
11. Chrisman, N.J. Clinically Applied Anthropology / N.J. Chrisman, T.M. Johnson // Medical Anthropology: Contemporary Theory and Method. – New York: Praeger, 1990. – P. 93–113.
12. Foster, G.M. Medical Anthropology / B.G. Anderson, G.M. Foster. – New York: John Wiley & Sons, 1978. – 354 p.
13. Foster, G.M. Medical Anthropology: Some Contrasts with Medical Sociology / G.M. Foster // Medical Anthropology Newsletter. – 1974. – Vol. 6, No. 1. – P. 1–6.
14. Hasan, K.A. What is Medical Anthropology? / K.A. Hasan // Medical Anthropology Newsletter. – 1975. – Vol. 6, № 3. – P. 7–10.
15. Patten, S. Medical anthropology: Improving nutrition in Malawi. In Conformity and Conflict: Readings in Cultural Anthropology, 11th ed. ed. James Spradley and David W. McCurdy / S. Patten. – Boston: Allyn and Bacon, 2003. – 406 p.
16. Trotter, II R.T. Applied Medical Anthropology: Praxis, Pragmatics, Politics, and Promises / II R.T. Trotter // A Companion to Medical Anthropology. – Oxford: Wiley-Blackwell, 2011. – P. 49–68.

S.I. Andreev, B.B. Dondokova, M.A. Odnostalko, V.I. Pogorelov

On the relation between the concepts of «anthropology» and «medical anthropology»

Abstract. *The problem of correlation of concepts «anthropology» and «medical anthropology» is considered. Medical anthropology – is an area of knowledge that arose on the borders of the social, cultural and biological anthropology to explain the factors that affect the health and well-being of individuals and social groups, as well as to make apparent the cultural differences that exist in different human societies over ideas about diseases and how they spread, the practice of their treatment and prevention, as well as the social institutions that arise in this connection. The roots of medical anthropology in the study of medical leave crops (crops healing and health), even before the first host social anthropologists of the late XIX century. However, until the 1960s. for the majority of anthropological research problems of medicine, health, treatment and disease prevention remained secondary. Medical Anthropology is located at the intersection of anthropology and medicine and the problematic content of this joint should, in our view, to explore together anthropologists and representatives of medical science by combining their efforts. The former can focus on the study of normal human functioning, to maintain a stable human population, its survival in the particular environment, and the second – on the pathological functioning, undermines this stability. The objective basis of such collaboration is the dialectical unity of normal and abnormal human functioning. One without the other does not exist. Therefore, this is a normal operation, when are the leading processes, supporting the stability of the population as a system element is the people. Accordingly, in pathological human functioning leading role played by the processes that undermine its stability.*

Key words: *anthropology, medical anthropology, quality, measure, health, norm, pathology, dialectical unity, human population.*

Контактный телефон: +7-911-932-28-27; e-mail: odnostalko@gmail.com

УДК 612.014.5:616-007:615.828-611

А.А. Родионов[1], И.В. Гайворонский[1, 2], А.И. Гайворонский[1, 2], С.А. Банников[2], И.А. Горячева[1, 2]

Анатомия внутреннего позвоночного венозного сплетения и ее прикладное значение в клинической практике

[1]Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
[2]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *По материалам фундаментальных морфологических исследований рассматривается строение внутреннего позвоночного венозного сплетения. Показано, что оно состоит из двух отделов – переднего и заднего, каждый из которых через систему бесклапанных межпозвоночных вен сообщается с наружным позвоночным венозным сплетением. Основным распределительным коллектором крови во внутреннем позвоночном сплетении являются вены его переднего отдела. Приводятся сведения о взаимосвязях вен позвоночника с синусами твердой мозговой оболочки, венами внутренних органов и венами нижних конечностей. Установлено, что внутреннее позвоночное венозное сплетение следует рассматривать как одну из сред окружения спинного мозга – венозный футляр, обеспечивающий гуморальные связи в системе спинной мозг – оболочки – позвоночный столб и обуславливающий её целостность и связи с другими экстравертебральными венами. Кроме того, рассматривается прикладное клиническое значение знаний о структурно-функциональных характеристиках внутреннего позвоночного сплетения на примере таких тяжелых осложнений, как кровотечения, варикозные расширения, метастазирование злокачественных опухолей, распространение гнойных процессов, асептический рубцовоспаечный эпидурит, катетеризация эпидурального пространства. Анализируются причины каждого из осложнений, и приводится перечень фундаментальных исследований по их изучению. Большое внимание уделяется анализу современной иностранной литературы. Причинами кровотечений могут быть как интраоперационные повреждения вен позвоночного канала, так и спонтанные гематомы при врожденных ангиомах, новообразованиях, тромболитической терапии или венозной гипертензии. Варикозное расширение вен позвоночного канала возникает при хронических тромбозах, резких сужениях или недоразвитии нижней полой вены. Вены позвоночного столба могут явиться путями метастазирования опухолей из разных органов в позвоночный столб, а из него в венозную систему черепа и наоборот. Наличие многочисленных анастомозов с венами других систем обуславливает развитие и распространение гнойных процессов в эпидуральном пространстве. Наряду с гнойным эпидуритом нередко возникает и асептический рубцово-спаечный эпидурит. И, наконец, с учетом особенностей строения внутреннего позвоночного венозного сплетения дается обоснование техники катетеризации эпидурального пространства.*

Ключевые слова: *внутреннее позвоночное венозное сплетение, наружное позвоночное венозное сплетение, анатомия, кровотечения, варикозные расширения эпидуральных вен, асептический рубцовоспаечный эпидурит, метастатические опухоли позвоночника.*

История изучения вен позвоночника с позиции анатомии и физиологии насчитывает не одно столетие. Вены позвоночного столба представляют собой сложную конструкцию сосудов, сформированную в онтогенезе вокруг спинного мозга. Морфология этих вен подробно изучена в диссертационных работах отечественных авторов, в которых рассматриваются вопросы развития, строения и клинического значения данных вен.

По данным И.Н. Петровского [11], венам позвоночного столба отводится одно из ведущих мест в формировании коллатерального кава-кавального и порто-кавального кровотока. Он указывает, что при перевязке полых вен вены позвоночного канала расширяются более чем в два раза. С помощью радиоизотопных методик было установлено, что в нормальных условиях через вены позвоночника протекает 5,7% крови от нижних конечностей, 6,5% – от органов таза, 10,8% – от проксимальных отделов толстой кишки, 11,7% – от синусов твердой оболочки головного мозга. Сведения о взаимосвязях вен позвоночника с венами внутренних органов и другими внепозвоночными венами имеются в работах В.Я. Протасова [12], А.А. Родионова [13].

По данным вышеперечисленных авторов, внутреннее позвоночное венозное сплетение состоит из двух отделов – переднего и заднего. Переднее внутреннее позвоночное венозное сплетение слагается из разного количества продольных венозных стволов и анастомозов между ними, залегающих по задней поверхности тел позвонков и межпозвоночных дисков. В составе заднего внутреннего позвоночного сплетения выделяют продольные (боковые и срединные) и поперечные (косые) вены, располагающиеся на задне-боковых стенках позвоночного канала. Внутреннее позвоночное венозное сплетение через систему межпозвоночных вен сообщается с наружным позвоночным венозным сплетением.

Межпозвоночные вены являются бесклапанной дренажной структурой. Как правило, эти вены обра-

зуют муфтообразное сплетение вокруг спинальных нервов и спинномозговых ветвей позвоночных, задних межреберных, поясничных и латеральных крестцовых артерий.

Основным распределительным коллектором крови во внутреннем позвоночном венозном сплетении являются передние продольные вены. Это наиболее развитые бесклапанные магистрали, собирающие кровь от затылочного синуса, тел позвонков, эпидуральных вен и отводящие ее в межпозвоночные вены, которые затем вливаются на разных уровнях в позвоночные, межреберные, поясничные и крестцовые вены. Анатомическое строение этих вен позволяет осуществлять кровоток как от позвоночного столба, так и к нему.

Клиническое значение этих вен до середины прошлого столетия оставалось не совсем ясным. За последние 50–60 лет в медицинской практике накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих об огромном клиническом значении сосудов позвоночного венозного бассейна. Рассмотрим некоторые из них.

Кровотечения. Вены позвоночного канала при их повреждении, особенно межпозвоночных, представляют серьезную опасность при оперативных вмешательствах из-за обильного кровотечения. Это осложнение далеко не всегда связано с техническими погрешностями. Часто, особенно при варикозном расширении эпидуральных вен, истонченная стенка сосуда повреждается даже при самых аккуратных манипуляциях, в частности при мобилизации спинномозгового нерва и выделении грыжи диска [1].

Эпидуральные гематомы могут быть и спонтанными. Точная их причина остается неизвестной, хотя некоторые авторы связывают их с антикоагулянтной терапией, новообразованиями, врожденной ангиомой, тромболитической терапией и тромбозом яремной вены. Эти гематомы также вызывают компрессию спинного мозга и неврологическую симптоматику.

Варикозные расширения. Причины возникновения эпидурального варикоза многообразны. По данным Ю.А. Зозули с соавт. [7], варикозное расширение внутреннего позвоночного венозного сплетения представляет собой патологическое скопление тонкостенных вен в виде конгломератов. Они описывают два типа варикозного расширения этих вен – сегментарный и распространенный. К сегментарному варикозу они относят локальное расширение одной или нескольких межпозвоночных вен на уровне одного-двух позвонков. Под распространенным варикозом они понимают расширение вен данного сплетения на протяжении одного отдела позвоночника с образованием обширных лакун в эпидуральном пространстве. Чуть позже один из авторов этой классификации в составе другой группы исследователей [14] к вышеописанным двум типам варикоза эпидуральных вен добавляет еще третий – локальный. При локальном типе, кроме варикоза межпозвоночных вен, имеет место и расширение эпидуральных вен на уровне 1–2 позвонков. При сочетании варикоза с грыжей межпозвоночного диска его считают вторичным, обусловленным сдавлением дренирующих вен. Наиболее часто локализацию варикоза они наблюдали в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При этом клиническая картина напоминает таковую при опухолях спинного мозга и арахноидитах. Основным способом лечения при этом они считали ламинэктомию. Причину этого авторы усматривали в анатомических особенностях строения межпозвоночных каналов, которые в этой области по сравнению с другими отделами узкие и длинные, поэтому нервные корешки в них приходят в тесный контакт с сосудами и, следовательно, подвергаются большему сдавлению.

В зарубежной литературе вопросы радикулопатии, связанные с варикозным расширением межпозвоночных вен и вен внутреннего позвоночного венозного сплетения, обстоятельно представлены в работах E.N. Js. Hanley et al. [19], C.H. Wong et al. [25]. Авторы подробно описывают ишиас-подобные корешковые симптомы, обусловленные варикозом вышеуказанных вен. Они указывают, что варикоз приводит к нарушениям местной циркуляции венозной крови и может вызвать вторичные отеки и воспалительные процессы в тканях, окружающих нервные корешки. Эти явления могут также вызывать болезненные симптомы из-за раздражения симпатических волокон. Последние обуславливают спазм артериальных сосудов, что ведет к ишемии нервных волокон, вызывающей болезненные симптомы. По данным В.В. Куприянова с соавт. [9], в области позвоночного канала имеется мощное рецепторное поле, составной частью которого является своеобразное рецепторное поле эпидуральных вен, адекватным раздражителем для которых является давление. Эпидуральное рецепторное поле сигнализирует в центральную нервную систему о различной степени кровенаполнения в сосудах позвоночного канала. Варикозное расширение вен повышает давление в эпидуральном пространстве и нарушает функцию этого сплетения, что приводит к еще большей дезорганизации венозного кровотока.

Как указывают зарубежные авторы [26], варикозное расширение вен позвоночного канала могут вызывать хронические тромбозы, сужения нижней полой вены или ее недоразвитие на отдельных участках. При данных ситуациях вены позвоночного канала начинают выполнять роль кава-кавального анастомоза. При этом повышается внутривенозное давление, что и является причиной их варикозного расширения. Эти же авторы указывают, что случаи варикозного расширения вен позвоночного канала встречаются гораздо чаще, чем диагностируются и могут локализоваться во всех отделах позвоночного канала.

В.Л. Лесницкая с соавт. [10] варикоз эпидуральных вен рассматривают как порок развития наследственного характера и считают, что у данной категории лиц имеется врожденная предрасположенность и к другим сосудистым заболеваниям.

До настоящего времени остается открытым вопрос: простирается ли варикозное расширение вен

позвоночного канала и межпозвоночных вен на переднее и заднее паравертебральные венозные сплетения и венозную систему спинного мозга. Диагностика варикозного расширения вен позвоночного канала и межпозвоночных вен требует дальнейшей разработки.

Метастазирование злокачественных опухолей. Многими авторами, как отечественными, так и зарубежными, вены позвоночного канала описываются как пути метастазирования злокачественных опухолей. Одним из первых на метастазирование рака органов малого таза в головной мозг по венам позвоночного канала указывал O.V. Batson [17]. И.С. Бабчин с соавт. [3] приводят случаи метастазирования карцином щитовидной, молочной, предстательной желез, гипернефромы, матки, яичника, желудка, легкого, бронхов в позвонки. При этом частота метастазирования рака в позвоночный столб из разных органов по данным аутопсий, составляет до 20%. По М.Д. Гальперину с соавт. [5] метастатические опухоли позвоночника составляют 60% всех его опухолей, при этом позвонки грудного отдела поражаются в 58% случаев, поясничного – в 16%, шейного – в 15%, крестцового – в 10%. Чаще поражаются тела позвонков из-за замедленного тока крови в их внутрикостных венах. В.А. Бывальцев [4] считает, что связи внепозвоночных вен с внутренними позвоночными венозными сплетениями являются основным путем проникновения в позвоночник опухолевых микроэмболов. И.Л. Тагер [15] в своей монографии посвящает этому вопросу главу под названием «Метастатические опухоли позвоночника». Интерес к этой проблеме не угасает и в настоящее время. Так, некоторые зарубежные авторы [23] в своих работах описывают роль позвоночных венозных сплетений в метастазировании раковых клеток от различных органов.

Анализируя вышеперечисленные сведения из литературы, данные собственных исследований анатомии вен позвоночного столба, их анастомозов с другими венами и закономерности распространения в них контрастных масс, приходим к заключению, что вены позвоночного столба действительно могут являться путями метастазирования опухолей из разных органов в позвоночный столб, а из него в венозную систему черепа и наоборот.

Распространение гнойных процессов. Наличие многочисленных анастомозов между венами позвоночного столба с другими венами обусловливает развитие и распространение гнойных процессов, таких как гнойный эпидурит, спондилит, спондилодисцит, которые встречаются преимущественно у людей пожилого возраста или у ослабленных детей и подростков. В возрасте 20–40 лет они наблюдаются крайне редко. Наличие же хронических соматических заболеваний, очагов инфекции в организме, длительная глюкокортикоидная терапия, состояние после оперативного или лучевого лечения злокачественных опухолей, инструментальные инвазивные, урологические исследования, анестезиологические пособия, частые внутренние инфекции, особенно у лиц, злоупотребляющих наркотиками, значительно увеличивают риск внутрипозвоночной инфекции. Венозный путь распространения инфекции осуществляется также как и при онкологической патологии – через тазовое и позвоночное сплетения в эпидуральные вены крестца, поясничные и нижние грудные бассейны (при тромбофлебите, парапроктите, геморрое, гнойных процессах в малом тазу) и по фаринговертебральным венозным сплетениям задней поверхности глотки в верхние и средние шейные позвонки (при инфекции зубов, тонзиллите). Инфицирование чаще происходит гематогенным путем [6].

Описанные особенности строения внутреннего позвоночного венозного сплетения, его тесная анатомо-физиологическая взаимосвязь с другими венозными сплетениями, а также ригидность собственно позвоночного канала даже при минимальных воспалительных процессах, особенно протекающих с наличием «масс-эффекта», приводят к грозным неврологическим нарушениям, требующим экстренной хирургической помощи. При отсутствии возможности выполнения своевременной и качественной диагностики, прежде всего компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, выполнение адекватного хирургического пособия практически невозможно. При этом риск формирования стойкого неврологического дефицита и инвалидизации у этой категории пациентов остаётся крайне высоким вследствие вторичной ишемии невральных структур [16].

Наличие гнойного процесса в эпидуральном пространстве и необходимость стабилизации позвоночника после выполнения этапа декомпрессии – по сути, два взаимоисключающих понятия. По мнению многих хирургов, сталкивающихся с этой патологией, осложнённый преморбидный фон зачастую приводит к длительному, ресурсоёмкому и дорогостоящему многолетнему лечению, которое и на сегодняшний день не всегда бывает эффективным. Несмотря на высокое развитие медицинских технологий, летальность в этой группе больных остаётся высокой.

Асептический рубцовоспаечный эпидурит. Асептическое реактивное воспаление содержимого эпидурального пространства, индуцированное дегенеративным поражением межпозвоночного диска и оперативным вмешательством, именуется в литературе как послеоперационный эпидуральный фиброз или асептический рубцовоспаечный эпидурит. Дискогенные асептические эпидуриты чаще всего ограниченные, соответствуют пораженному межпозвонковому диску [8].

Послеоперационный рубцовый фиброз – это патологическое состояние, менее грозное, чем гнойный спинальный эпидурит, но не меньше снижающее качество жизни и в то же время более распространённое. Доступность нейровизуализации, высокая хирургическая активность при заболеваниях и травмах позвоночника и спинного мозга привели к тому, что в 25–40% случаев он является причиной неудовлетворительных исходов хирургического лечения[18].

Морфологические исследования показали, что замещение эпидуральной жировой ткани фиброзной и ее последующий склероз происходит вследствие гиперпластического процесса. Последний реализуется в чередовании участков рубцевания и воспалительной инфильтрации преимущественно лимфоидной тканью, с вовлечением нервных и сосудистых структур [2].

Компартменты венозных сплетений, будучи вовлеченными в спаечный процесс, подвергаются варикозной трансформации, что на фоне затрудненного регионарного венозного оттока является фактором компрессии дурального мешка и корешков спинномозговых нервов. Гиперпластический процесс вносит свою лепту в формирование болевого синдрома и неврологического дефицита. Инвазивность лечебных и диагностических процедур при лечении таких пациентов со временем увеличивается (лечебные блокады, рентгеноконтрастные исследования, эпидуроскопия). Это приводит к увеличению риска осложнений, связанных с повреждением венозного сплетения (эпидуральная гематома, внутривенное введение лекарственных веществ, повреждение дурального мешка и корешков, фиксированных воспалительным процессом, формирование венозной фистулы).

Высокая эффективность применения препаратов, воздействующих на реологические свойства крови, венозную стенку как в монотерапии, так и в составе комплексного лечения, подтверждает значительную роль внутреннего позвоночного венозного сплетения в формировании синдрома «оперированного позвоночника».

Катетеризация эпидурального пространства. С учетом особенностей строения эпидурального пространства топографически мы разделяем его на четыре отдела: передний, задний и два боковых [13]. Выделение отделов эпидурального пространства важно для понимания путей распространения анестетиков, контрастных веществ, гематом и особенностей продвижения катетеров и эндоскопов. Распространению растворов в эпидуральном пространстве посвятил свою работу Q. Hogan [20].

Из всех отделов эпидурального пространства его задний отдел наиболее обширен. Преобладающей структурой этого отдела является жировая клетчатка, расслоенная на дольки многочисленными соединительнотканными структурами типа трабекул, пластинок и связок. Второе место по объему занимают задние внутренние позвоночные венозные сплетения. Литература, посвященная венам эпидурального пространства, не содержит сведений о проекции их на стенки позвоночного канала. Отсутствуют и практические рекомендации по предупреждению повреждений этих вен, основанные на данных возрастной анатомии. Мы восполнили этот пробел. Нами [13] разработаны схемы проекций этих вен на стенки позвоночного канала. Использование данных схем поможет уменьшить частоту повреждения эпидуральных вен при различных манипуляциях в эпидуральном пространстве. При выполнении данных действий необходимо учитывать и возможные варианты строения задних внутренних позвоночных венозных сплетений. Их поперечные соединения выступают над верхним краем дуг позвонков, что следует учитывать при пункции эпидурального пространства. Во избежание повреждения этих вен пунктировать эпидуральное пространство предпочтительнее по нижнему краю дуг позвонков. Следуя только одному этому указанию, анестезиологи могли бы резко сократить число осложнений. Наиболее удобным местом пункции эпидурального пространства является выходное отверстие крестцового канала, но можно использовать люмбальные и торакальные пункции. Клиницисты советуют выполнять эпидуральные пункции в боковом положении (по сравнению с сидячим), так как этот прием резко снижает повреждение эпидуральных вен. Они же рекомендуют вводить катетер на глубину не более 6 см [22], небрежность в выполнении анестезиологических процедур в 9% случаев приводит к попаданию катетера в просвет эпидуральных вен, что может привести к фатальным последствиям. Как указывают в своей статье Huanwei Jiang et al. [21], соединительнотканные структуры заднего отдела эпидурального пространства в виде связочного аппарата могут изменять или затруднять продвижение катетера, что приводит к ранениям вен или попаданию катетера в межпозвоночные отверстия с повреждением межпозвоночных вен. Иногда эти структуры обуславливают перекручивание эпидурального катетера, приводящее к повреждению целостности эпидуральных вен. Положение и проходимость эпидурального катетера необходимо проверять каждый раз перед проведением инъекции и при наличии сопротивления или крови необходимо установить причину этого [24].

Таким образом, рассмотренные клинические аспекты значения эпидуральных вен при кровотечениях, варикозном расширении, асептическом рубцовоспаечном эпидурите, участии в метастазировании раковых опухолей и гнойных процессов и при проникновении в них катетеров могут симулировать различную симптоматику заболеваний позвоночника и спинного мозга. Все эти состояния приводят к нарушению нормальной физиологии внутреннего позвоночного венозного сплетения, которое мы рассматриваем как одну из сред окружения спинного мозга (венозный футляр), являющуюся анатомическим субстратом, обеспечивающим гуморальные связи в сложной топографо-анатомической системе: спинной мозг – оболочки – позвоночный столб, обуславливающей ее целостность и сообщение с другими экстравертебральными системами.

Литература

1. Азизов, М.Ж. Результаты анализа дискэктомии у больных с поясничным остеохондрозом / М.Ж. Азизов [и др.] // Гений Ортопедии. – 2010. – № 1. – С. 59–63.
2. Асс, Я.К. Пояснично-крестцовый радикулит (клиника и хирургическое лечение) / Я.К. Асс. – М., 1971.– 193 с.
3. Бабчин, И.С. Метастатический рак мозга / И.С. Бабчин, И.П. Бабчина, В.Р. Калкун. – М.: Медицина, 1974. – 192 с.

4. Бывальцев, В.А. Метастазы шейного отдела позвоночника: способы коррекционного лечения / В.А. Бывальцев // Клиническая неврология. – 2008. – № 4. – С. 30–33.

5. Гальперин, М.Д. Злокачественные опухоли / М.Д. Гальперин, Л.М. Гольдштейн. – Л., 1962. – Т 3, ч. 2. – С. 61–74.

6. Гринберг, М.С. Нейрохирургия: руководство / М.С. Гринберг; пер. с англ. – М.: МЕДпресс-информ, 2010. – 1008 с.

7. Зозуля, Ю.А. Спинальные эпидуральные сосудистые мальформации / Ю.А. Зозуля [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2000. – № 2. – С. 92–99.

8. Кузмичев, А.Я. Нарушение кровообращения в позвоночных венах при дископатиях и спинальных опухолях. Вопросы сосудистой патологии головного и спинного мозга / А.Я. Кузмичев [и др.]. – Кишинев, 1966. – № 4. – С. 214–219.

9. Куприянов, В.В. Новое в учении о связях спинного мозга / В.В. Куприянов [и др.]. – М.: Медицина, 1973. – 239 с.

10. Лесницкая, В.Л. Венозная система головного и спинного мозга в норме и патологии / В.Л. Лесницкая [и др.]. – М.: Медицина, 1970. – 224 с.

11. Петровский, И.Н. Пути коллатерального оттока крови при перевязке в системе нижней полой вены: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Петровский. – Симферополь, 1959. – 25 с.

12. Протасов, В.Я. Позвоночный венозный бассейн как центральный сегментационный коллектор организма: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Я. Протасов. – Благовещенск, 1970. – 27 с.

13. Родионов, А.А. Морфологические критерии сегментации позвоночного венозного бассейна / А.А. Родионов [и др.] // Морфология. – 2016. – № 5 (150). – С. 31–37.

14. Слынько, Е.Н. Диагностика и хирургическое лечение эпидурального варикоза поясничного отдела позвоночника / Е.Н. Слынько [и др.] // Український нейрохірургічний журнал. – 2006. – № 2. – С. 89–98.

15. Тагер, И.Л. Рентгенодиагностика заболеваний позвоночника / И.Л. Тагер. – М. 1983. – 208 с.

16. Bailly, C. Metastatic epiduritis with invasiveness of the left renal vein / C. Bailly [et al.] // J. Radiol. – 1997. – Vol. 78, № 8. – P. 581–584.

17. Batson, O.V. The role of the vertebral veins in metastatic processes / O.V. Batson // Annals of internal medicine. – 1942. – Vol. 48, № 1. – P. 38–45.

18. Fiume, D. Treatment of the failed back surgery syndrome due to lumbosacral epidural fibrosis / D. Fiume [et al.] // Acta Neurochir. Suppl. (Wien). –1995. – Vol. 64. – P. 116–118.

19. Hanley, E.N. Lumbar epidural varixas a cause of radiculopathy. E.N. Hanley [et al.] // Spine. – 1994. – № 19 (18). – P. 2122–2126.

20. Hogan, Q. Distribution of solution in the epidural space: examination by cryomicrotome section / Q. Hogan [et al.] // Reg. Anesth. Pain Med. – 2002. – № 27. – P. 150–156.

21. Huanwei, J. An anatomical study of lumbar epidural catheterization / J. Huanwei [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2015. – № 94. – P. 19–20.

22. Mhyre, J.M. A systematic review of randomized controlled trials that evaluate strategies to avoid epidural vein cannulation during obstetric epidural catheter placement / J.M. Mhyre [et al.] // Anesth. Analg. – 2009. – Vol. 108, № 4. – P. 1232–1242.

23. Oyanagi, K. Widespread vertebral and epidural venous plexus metastasis of prostatic carcinoma presenting Wedge-Shaped radial lesions in the spinal cord / K. Oyanagi [et al.] // Neuropathology. – 2003. – Vol. 23, № 4. – P. 296–300.

24. Souza, M. Accidental catheterization of epidural venous plexus; tomographic analysis / M.P. Souza [et al.] // Braz. J. Anesthesiol. – 2016. – Vol. 66. – № 2. – P. 208–211.

25. Wong, C.H. Symptomatic spinal epidural varicose presenting with nerve impingment: report of two cases and review of the literature / C.H. Wong [et al.] // Spine. – 2003. – № 28 (17). – P. 347–350.

26. Yugueros, X. Compressive symptoms due hypertrophic to thrombosed or hypertrophic collateral circulation in infrarenal inferior vena cava agennesis / X. Yugueros [et al.] // Ann. Vasc. Surg. – 2013. – № 27 (2). – P. 238.

A.A. Rodionov, I.V. Gaivoronsky, A.I. Gaivoronsky, S.A. Bannikov, I.A. Goryacheva

Anatomy of an internal vertebral venous plexus and its applied importance

Abstract. *On materials of basic morphological researches the structure of an internal vertebral plexus is considered. It is shown that it consists of two departments – forward and back, each of which through system of avalvulvar intervertebral veins is reported with an external vertebral venous plexus. The main distribution collector of blood in an internal vertebral plexus are veins of its forward department. The data on interrelations of the spine veins with sine of a firm brain cover, the veins of internals and veins of the lower extremities are given. The internal vertebral venous plexus should be considered as the environments of a spinal cord (a venous case) providing humoral communication in a system: a spinal cord – covers – a spine column, and causing its integrity and communications with other extravertebral veins. Further applied the clinical value of data about functional characteristics of an internal vertebral plexus on the example of such heavy complications as bleedings, a varicosity, metastasis of malignant tumors, distribution of purulent processes, aseptic cicatricial and commissural epiduritis, a catheterization of epidural space. The reasons of each of complications are analyzed, and the list of the basic researches of their studying is given. Much attention is paid to the analysis of modern foreign literature. The reasons of bleedings are: the intraoperative injuries of veins of the vertebral canal and spontaneous hematomas in case of congenital angioma, new growths, thrombolytic therapy or venous hypertensia. Varicosity of veins of the vertebral canal arises in case of chronic thromboses, sharp narrowings or an underdevelopment of the inferior vena cava. Veins of a spinal column can be the ways of metastasis of tumors from different organs to a spinal column, and from it to the venous system of a skull and vice versa. Availability of numerous anastomosis with veins of other systems causes development and distribution of purulent processes in epidural space. Along with a purulent epidurit quite often arises also aseptic cicatricial and commissural epiduritis. And, at last, taking into account the features of a structure of an internal vertebral venous plexus reasons for the equipment of a cateterization of epidural space are given.*

Key words: *internal vertebral venous plexus, external vertebral venous plexus, anatomy, bleedings, varicosity of the epidural veins, aseptic cicatricial and commissural epiduritis, metastatic tumors of a vertebral column.*

УДК 616–002.77:616.981.420.706

В.В. Тыренко, С.В. Воронин, А.Р. Белогуров, С.Г. Бологов, Е.Н. Цыган, М.М. Топорков, И.С. Буряк, А.С. Овчинников, К.Ю. Волков

Семейная средиземноморская лихорадка у военнослужащего

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлены сведения о семейной средиземноморской лихорадке (периодической болезни), ее распространенности, этиологических причинах, клинике, диагностике, лечении, вероятных осложнениях и их профилактике, наблюдении за пациентами. Клинические проявления заболевания разнообразны и проявляются короткими, рекуррентными приступами лихорадки, сопровождающимися болями в животе, грудной клетке, артритом, острым перитонитом, иногда рожистым воспалением кожи. В основе приступов лежит спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно серозных и синовиальных оболочек. Показано, что диагноз семейной средиземноморской лихорадки является в первую очередь клиническим (для постановки диагноза применяются критерии Тель-Хашомера, которые подразделяются на большие, малые и вспомогательные), но определенным подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена Mediterranean fever. Рассматривается клинический случай диагностики семейной средиземноморской лихорадки у военнослужащего, проходящего службу по призыву. Диагноз установлен исходя из цикличности и повторяемости саморазрешающихся эпизодов лихорадки, суставного синдрома воспалительного характера и в соответствии с критериям Тель-Хашомера. Особое внимание уделено подходам к медицинскому освидетельствованию военнослужащего с целью определения категории годности к военной службе, что связано с достаточно редкой встречаемостью рассматриваемой патологии. Подчеркнуто, что раннее правильное установление диагноза является крайне важным, так как позволяет своевременно назначить с целью терапии заболевания колхицин, который не только предотвращает приступы болезни, но и препятствует развитию такого его осложнения как амилоидоз.*

Ключевые слова**:** *семейная средиземноморская лихорадка, периодическая болезнь, критерии Тель-Хашомера, ген Mediterranean fever, молекулярно-генетическое типирование, мутации, медицинское освидетельствование, категория годности к военной службе.*

Введение. Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) – наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным механизмом передачи, имеющее аутовоспалительную природу, распространенное среди представителей определенных этносов и проявляющееся периодически возникающими немотивированными приступами лихорадки, сопровождающимися сильными («хирургическими») болями в животе и/или грудной клетке, а также другой симптоматикой с продолжительностью приступов от 12 до 72 ч [13].

ССЛ – редкое заболевание, встречается преимущественно у евреев (от 1/250 до 1/2000), армян (от 1/100 до 1/1000), а также греков, турок и других наций, проживающих в бассейне Средиземного моря. В соответствии с данными Всероссийской переписи населения 2010 г. доля армян и евреев в Российской Федерации составляет 0,86 и 0,1% соответственно от всего населения. Таким образом, учитывая численный состав данных этнических групп, для Вооруженных Сил Российской Федерации данная патология является крайне редким явлением.

Этиологической причиной заболевания является мутация гена Mediterranean Fever (MEFV), локализованного на 16-й хромосоме. Указанный ген кодирует белок пирин, принимающий участие в регуляции активизации интерлейкина 1β (ИЛ1β). Мутантный пирин не способен оказывать подавляющее влияние на синтез ИЛ1β [17].

Клинически заболевание характеризуется короткими, рекуррентными приступами лихорадки, сопровождающимися болями в животе, грудной клетке, артритом, острым перитонитом, иногда рожистым воспалением кожи. В основе приступов лежит спонтанная или спровоцированная дегрануляция нейтрофилов с выбросом медиаторов и развитием асептического воспаления преимущественно серозных и синовиальных оболочек. В периферической крови повышается количество нейтрофилов и острофазовых белков – С-реактивного белка (СРБ), сывороточного белка амилоида А (SAA). Раздражение медиаторами воспаления рецепторов приводит к развитию болевого синдрома, а воздействие большого количества эндогенных пирогенов на центр терморегуляции – к развитию лихорадки. Заболевание осложняется развитием амилоидоза с преимущественным поражением почек. Основу формирования фибриллярного компонента амилоида составляет SAA. Из сывороточного SAA-предшественника в тканях

образуется АА-белок (белок амилоида А), который и является основой амилоидных фибрилл (АА-амилоидоз). В роли амилоидобластов выступают в основном макрофаги-моноциты, а также плазматические клетки, фибробласты, ретикулоциты и эндотелиальные клетки. Макрофаги перерабатывают на своей поверхности АА-белок в полноценные амилоидные фибриллы и откладывают его в межуточной ткани. Накопление амилоида при периодической болезни отмечается в органах, где макрофаги занимают фиксированное положение, – в почках, печени, селезенке. Амилоидоз может также поражать желудочно-кишечный тракт, сердце, яички. Наиболее часто встречается и имеет наибольшее прогностическое значение амилоидоз почек [8, 7, 10, 17].

Для постановки диагноза применяются критерии Тель-Хашомера [16], которые подразделяются на большие, малые и вспомогательные:

Большие критерии (типичный приступ**)**: боль, лихорадка >38°С, количество рецидивов >3, продолжительность 12–72 ч плюс один или более из нижеперечисленных признаков:

1. Перитонит (генерализованный).
2. Плеврит (односторонний) или перикардит.
3. Моноартрит (бедренный, коленный, голеностопный суставы).
4. Изолированная лихорадка.

Малые критерии (атипичный приступ): лихорадка <38°С, атипичная длительность приступа (6–12 ч, 3–7 дней) плюс один или более из нижеперечисленных признаков:

1. Поражение органов грудной клетки.
2. Поражение органов брюшной полости.
3. Поражение суставов.
4. Боль в голенях.
5. Эффективность применения колхицина.

Вспомогательные критерии:

1. ССЛ у родственников.
2. Соответствующая национальность.
3. Начало болезни в возрасте до 20 лет.
4. Тяжелое состояние, требующее постельного режима.
5. Спонтанная ремиссия.
6. Отсутствие клинических симптомов в межприступный период.
7. Преходящее изменение лабораторных показателей, характеризующих воспалительный процесс (лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), сывороточный амилоид А и/или фибриноген).
8. Эпизодическая протеинурия и/или гематурия.
9. Отсутствие результата при лапаротомии или аппендэктомии.
10. Кровное родство родителей.

Наличие у больного 1 большого или 2–5 малых критериев, или 1–5 малых и не менее 4 из группы вспомогательных (1–5), или 1–5 малых и не менее 5 из группы вспомогательных (1–10) позволяет поставить диагноз: семейная средиземноморская лихорадка.

Диагноз ССЛ является в первую очередь клиническим. Определенным подспорьем в диагностике может служить молекулярно-генетическое типирование характерных мутаций гена MEFV. Молекулярно-генетическая диагностика, а также изучение особенностей наследования ССЛ являются наиболее эффективными для ранней и пренатальной диагностики, определения новых путей ведения больных ССЛ, включая генетическое консультирование, прогноз и лечение в семьях, отягощенных ССЛ [11]. Однако данные генетического исследования не являются абсолютными, поскольку большинству лабораторий доступно только определение наиболее частых, типичных мутаций. Кроме того, перечень мутаций гена MEFV постоянно расширяется, то есть не все патогенные мутации известны на сегодняшний день. Зафиксировано как минимум 73 варианта мутаций [20, 15]. Поэтому отрицательный результат типирования не служит основанием для исключения диагноза ССЛ. Не случайно результаты типирования мутаций гена *MEFV* не входят ни в одни из диагностических критериев [6, 9, 19].

Цель исследования. Показать клинические подходы к диагностике ССЛ у военнослужащих и принципы их медицинского освидетельствования для определения категории годности к военной службе.

Материалы и методы. Обследован военнослужащий А, проходящий службу по призыву, 20 лет, армянин по национальности. Больной поступил в клинику факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) с жалобами на периодически возникающие общую слабость, недомогание, озноб, отеки и ноющую боль в области стоп, голеностопных, редко коленных суставах, сопровождающиеся подъемом температуры тела до 39,5–39,8°С.

Результаты и их обсуждение. Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы беспокоят с 6-летнего возраста. Появление их связано с длительной ходьбой или нахождением в вертикальном положении. До поступления на службу не обследовался, не лечился. Клинические проявления самостоятельно купировались в течение 24–36 ч. Наследственность проследить не представилось возможным, так как пациент воспитывался только матерью и сведений об отце не имел. При призыве на военную службу жалоб активно не предъявлял. Согласно карте медицинского освидетельствования гражданина, подлежащего призыву на военную службу, в ноябре 2015 г. на основании графы I расписания болезней признан: А – годен к военной службе. За время службы на фоне длительной ходьбы и статической нагрузки неоднократно отмечал появление вышеперечисленных жалоб, рецидивы болевого синдрома в суставах нижних конечностей. За период с декабря 2015 г. по февраль 2016 г. 4 раза проходил стационарное обследование и лечение в военных госпиталях с диагнозами нагрузочно-реактивный периартрит голеностопных суставов, рецидивирующий артрит голеностопных суставов. В феврале 2016 г. направлен для обследования в клинику факультетской терапии ВМА. При поступлении предъявлял жалобы

на озноб, боль и отечность в голеностопных суставах, лихорадку 38,8°С при отсутствии катаральных явлений, которые самостоятельно купировались в течение двух дней. Пациент комплексно обследован в условиях ревматологического отделения. Данных за онкологическое, инфекционное заболевание, амилоидоз, воспалительные ревматические заболевания не получено. Выявлены признаки синдрома дисплазии соединительной ткани. Обращала внимание приведенная далее динамика острофазовых показателей при отсутствии медикаментозной терапии (при поступлении в клинику, на 7-е и 14-е сутки нахождения в клинике): СОЭ – 29–21–14 мм/ч; СРБ – 142,7–37,9–7,5 мг/л; фибриноген –5,4–4,6–4,5 г/л. Исходно отмечалась диспротеинемия за счет повышения альфа-2-глобулинов (13,54%). По данным магнитно-резонансной томографии живота, определялась гепатомегалия (высота правой доли 19,2 см), спленомегалия (12,2×7,4×14,9 см). Установлен диагноз основного заболевания: синдром дисплазии соединительной ткани (пролапс передней створки митрального клапана 0–1 степени, синдром гипермобильности суставов, высокое готическое небо, продольное и поперечное плоскостопие обеих стоп 1 степени без артроза). Сопутствующие заболевания: хронический гастрит без нарушения функции, стадия ремиссии. Дискинезия желчевыводящих путей. Добавочная долька селезенки. Варикозная болезнь нижних конечностей без венной недостаточности. Вульгарные угри, папуло-пустулезная форма, легкой степени тяжести. Выписан из клиники в удовлетворительном состоянии.

После выписки из клиники на фоне возобновившихся на службе длительной ходьбы и статической нагрузки возобновились рецидивы артралгий и лихорадки. В апреле 2016 г. повторно госпитализирован в клинику факультетской терапии с указанной выше клинической симптоматикой, которая самостоятельно купировалась через 48 ч. Повторно обращало на себя внимание изменение острофазовых показателей в виде исходно повышенных СОЭ – 44 мм/ч, СРБ – 157,0 мг/л, фибриногена – 7,3 г/л с нормализацией на 10-е сутки.

Исходя из цикличности и повторяемости саморазрешающихся эпизодов лихорадки, суставного синдрома воспалительного характера, в соответствии с критериям Тель-Хашомера (наличие двух больших критериев – лихорадка, моноартрит; двух малых критериев – вовлечение в процесс суставов, нагрузочная боль в нижних конечностях; пяти поддерживающих критериев – принадлежность к соответствующей этнической группе, возраст начала заболевания до 20 лет, спонтанное разрешение атаки, наличие бессимптомных промежутков, повышение лабораторных маркеров воспаления) установлен окончательный диагноз: семейная средиземноморская лихорадка, смешанный вариант (лихорадочный, кожный и суставной), рецидивирующее течение.

С учетом установленного диагноза, особенностей течения заболевания и невозможности военнослужащего исполнять обязанности военной службы в полном объеме, принято решение о его медицинском освидетельствовании для определения категории годности к военной службе по состоянию здоровья.

Действующим расписанием болезней (раздел II Требований к состоянию здоровья граждан при первоначальной постановке на воинский учет, призыве на военную службу (военные сборы), граждан, поступающих на военную службу по контракту, граждан, поступающих в военно-учебные заведения, военнослужащих, граждан, пребывающих в запасе Вооруженных сил Российской Федерации (приложение к Положению о военно-врачебной экспертизе, утвержденному постановлением Правительства Российской Федерации от 4 июля 2013 г. № 565) [2], если учесть достаточно редкую встречаемость данной патологии, семейная средиземноморская лихорадка не предусмотрена.

Согласно Международной классификации болезней X пересмотра, семейной средиземноморской лихорадке соответствует код E85.0, относящийся к IV классу «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ». Указанный класс заболеваний соответствует статье 13 расписания болезней. В соответствии с характером течения заболевания, принимая во внимание рецидивирующий артрит, приводящий к большому числу трудопотерь и обуславливающий невозможность исполнять обязанности военной службы в полном объеме, отсутствие доказанного значимого поражения внутренних органов, консилиум врачей принял решение, что указанная клиническая картина соответствует требованиям, предъявляемым пунктом «в» статьи 13 расписания болезней.

Установленным порядком военнослужащий освидетельствован военно-врачебной комиссией (ВВК) терапевтического профиля Военно-медицинской академии, на основании статьи 13 пункта статьи «в» расписания болезней признан: В – ограниченно годен к военной службе.

Заключение ВВК установленным порядком было утверждено ВВК отдела филиала Главного центра военно-врачебной экспертизы Министерства обороны Российской Федерации и направлено командованию части для увольнения военнослужащего в соответствии с п.1 ст. 51 Федерального закона Российской Федерации от 1998 г. № 53 «О воинской обязанности и военной службе» [1].

После выписки из стационара пациенту в качестве медикаментозной терапии на постоянный прием был рекомендован колхицин в суточной дозе 0,5 мг.

С 1972 г. основой лечения ССЛ является колхицин. Колхицин не всегда предотвращает рецидивы, но он значительно снижает риск развития самого частого осложнения заболевания, приводящего к летальному исходу, – амилоидоза. У пациентов, получающих колхицин, вероятность развития амилоидоза практически нулевая [9]. К сожалению, применение колхицина, принося определенную пользу, может иметь самые

серьезные последствия для молодого пациента. Препарат вызывает азооспермию и хромосомные аномалии, обрекая больных на бесплодие в последующей жизни. За рубежом выход видят в сохранении спермы или яйцеклетки в банке спермы, что малодоступно в нашей стране. В зависимости от симптомов колхицин рекомендуется от 0,5 до 2 мг в сутки в зависимости от массы тела длительно. В крайнем случае можно заменить на колхикум дисперт (1 таблетка) 2 раза в сутки, также длительно. В качестве симптоматического средства во время приступов можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты [19]. Описаны также попытки трансплантации костного мозга, не имевшие особого успеха [12]. В питании при ССЛ рекомендуется ограничение в рационе жареной, жирной пищи, копченостей, консервов, пряностей [5]. С развитием средств биологической терапии в лечении ССЛ стали использовать препараты, блокирующие функции ИЛ1 (анакинра) и ФНО (инфликсимаб) [14, 18, 21]. Есть сообщения об успешном сочетании инфликсимаба с низкими дозами метотрексата. Опубликованы также результаты исследования клинической эффективности некоторых фитопрепаратов (KanJang, ImmunoGuard) [3] и об успешном использовании их в комбинации с колхицином или без него (при побочном эффекте колхицина) [4] для лечения больных с низкопенетрантными мутациями гена MEFV и относительно благоприятным течением (меньшим фенотипическим эффектом – редкие, короткие приступы, превалирование торакалгий). Основным компонентом этих препаратов являются андрографолиды из экстракта растения Andrographis panniculata, широко известного и используемого в течение полувека как противовоспалительное средство с выраженным анальгетическим, антипиретическим, иммунокоррегирующим свойствами в традиционной медицине ряда стран Северной и Западной Европы, Азии и Соединенных Штатов Америки [5]. Все вновь предлагаемые средства не заменяют, а лишь дополняют терапию колхицином и применяются в случае непереносимости или неэффективности данного препарата.

У больных ССЛ без амилоидоза прогноз для жизни благоприятный. Частые приступы болезни могут быть причиной временной нетрудоспособности. Развитие амилоидоза может вести к инвалидности в связи с почечной недостаточностью (чаще до 40-летнего возраста). До применения колхицина 5- и 10-летняя выживаемость больных с амилоидозом (от начала протеинурии) составляла 48 и 24% соответственно. При лечении колхицином она повысилась до 100%, а средняя выживаемость возросла до 16 лет. Колхицин считается эффективным независимо от стадии амилоидной нефропатии, однако чем раньше начато лечение, тем быстрее наступает положительный результат. В связи с этим очень важно раннее правильное установление диагноза и систематическое лечение колхицином, что следует считать способом не только предотвращения приступов, но и профилактики амилоидоза [12].

Для контроля субклинического воспаления наиболее чувствительный критерий – SAA-протеин в крови (по сравнению с СОЭ, СРБ, фибриногеном). Транзиторная или персистирующая протеинурия, выявленная в течение болезни, указывает на присоединение амилоидоза, в связи с чем для всех пациентов с ССЛ рекомендован ежегодный контроль микроальбуминурии [5].

Заключение. Рассмотренный случай ССЛ демонстрирует подходы к диагностике, медицинскому освидетельствованию и лечению военнослужащих, страдающих данным заболеванием.

Литература

1. Федеральный закон от 28.03.1998 г. № 53 (ред. от 28.12.2016) «О воинской обязанности и военной службе» // Росс. газета. – 1998. – № 63–64, 02 апреля.
2. Постановление Правительства РФ от 04.07.2013 г. № 565 (ред. от 19.07.2016) «Об утверждении Положения о военно-врачебной экспертизе» – Собрание законодательства РФ, 15.07.2013, № 28, ст. 3831. М.: Изд-во Юрид. литература. – 2013. – С. 7486–7596.
3. Абрамян, Р.А. Особенности течения беременности и ведения беременных при периодической болезни / Р.А. Абрамян, Г.С. Авагян, Л.Р. Абрамян // Вестн. Росс. ун-та дружбы народов. Серия: Медицина. – 2011. – № 5. С. 164–170.
4. Амарян, Г.Г. Оценка эффективности действия фитоадаптогена ImmunoGuard при семейной средиземноморской лихорадке у взрослых / Г.Г. Амарян, Г.Р. Шахсуварян, Т.Ф. Саркисян // Мат. науч. конф. ЕГМУ. – Ереван, 2007. – С. 209–210.
5. Амарян, Г.Г. Семейная средиземноморская лихорадка у детей (периодическая болезнь): клинические и генетические аспекты: методическое пособие / Г.Г. Амарян, Т.Ф. Саркисян, А.С. Айрапетян. – 2012. – 84 с.
6. Арутюнян, В.М. Периодическая болезнь (этиопатогенетические и клинические моменты) / В.М. Арутюнян, Г.С. Акопян. – М.: МИА, 2000. – 302 с.
7. Воробьёва, М.А. Периодическая болезнь с развитием терминальной стадии хронической почечной недостаточности / М.А. Воробьёва, С.В. Виллевальде, Т.Ш. Мирилашвили // Земский врач. – 2011. – № 3 (7). – С. 34–36.
8. Лобанова, О.С. Некоторые особенности течения семейной средиземноморской лихорадки, осложненной развитием АА-амилоидоза / О.С. Лобанова, Е.В. Волошинова // Архив внутренней медицины. – 2015. – № 1 (21). – С. 7–11.
9. Рамеев, А.В. Амилоидоз и наследственные периодические аутовоспалительные синдромы / Рамеев А.В. [и др.] // Клиницист. – 2008. – № 2. – С. 6–15.
10. Салугина, С.О. Аутовоспалительный синдром – «новая» мультидисциплинарная проблема педиатрии и ревматологии / С.О. Салугина, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Федоров // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 5. – С. 120–132.
11. Саркисян, Т.Ф. Молекулярная диагностика семейной средиземноморской лихорадки (периодической болезни) среди армян / Т.Ф. Саркисян [и др.] // Новый армянский медицинский журнал. – 2007. Т. 1. № 1. С. 16–23.
12. Шамов, И.А. Семейная средиземноморская лихорадка (пароксизмальный полисерозит, семейный рецидивирующий полисерозит, периодическая болезнь) / И.А. Шамов // Клиническая медицина. – 2014. – № 3. С. 31–34.
13. Федоров, Е.С. Семейная средиземноморская лихорадка (периодическая болезнь): современный взгляд на проблему / Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. // Современная ревматология. – 2013. – № 1. – С. 24–30.
14. Frenkel, J. Anakinra in colchicin resistant Familial Mediterranean Fever in 14th European Paediatric Rheumatology Congress / J. Frenkel [et al.] // Abstr book. – Istanbul/Turkey, 2007. – P. 252.

15. Lidar, M. Familial Mediterranean fever: clinical, molecular and management advancements / M. Lidar, A. Livnech // Netherl J. Med. – 2007. – № 65. – P. 318–324.

16. Livneh, A. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever / A. Livneh [et al.] // Arthr Rheum. – 1997. – № 40. – P. 1879–1885.

17. Maria Teresa, R.A. Guidelines for the management and treatment of periodic fever syndromes: periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome / R.A. Maria Teresa [et al.] // Rev Bras Reumatol. – 2015. – P. 1–6.

18. Metyas, S. Infliximab treatment of Familial Mediterranean Fever and its effect to secondary AA amyloidosis / S. Metyas [et al.] // J. Clin. Rheum. – 2004. – № 10. –P. 134–137.

19. Ozen, S. Familial mediterranean fever: revisiting an ancient disease / S. Ozen // Eur. J. Pediatr. – 2003. – № 162. – P. 449–454.

20. Simon, A. Pathogenesis of familial periodic fever syndromes or hereditary inflammatory syndromes / A. Simon, van der J.W.S. Meer // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2007. – № 292. – P. 86–98.

21. Yuksel, S. Clinical improvement with infliximab in a child with amyloidosis secondary to familial Mediterranean fever / S. Yuksel [et al.] // Rheumatology. – 2006. – № 45. – P. 1307–1308.

V.V. Tyrenko, S.V. Voronin, A.R. Belogurov, S.G. Bologov, E.N. Tsygan, M.M. Toporkov, I.S. Buryak, A.S. Ovchinnikov, K.Yu. Volkov

Clinical cases of familial Mediterranean fever servicemen

Abstract. *The information about Familial Mediterranean Fever (periodic disease), its prevalence, etiological causes, clinic, diagnostics, treatment, possible complications and their prevention, monitoring of patients is presented. Clinical manifestations of the disease are diverse and appeared by short, recurrent bouts of fever accompanied by pain in the abdomen, chest, arthritis, acute peritonitis, and sometimes erysipelatous inflammation of the skin. The basis of attacks is spontaneous or provoked neutrophil degranulation with the release of mediators and the development of aseptic inflammation predominantly of serous and synovial membranes. It was shown that the diagnosis of Familial Mediterranean Fever is primarily clinical (for diagnosis criteria Tel-Hashomer, which are divided into large, small and auxiliary), but a definite help in the diagnosis can serve as molecular genetic typing of characteristic mutations in the gene Mediterranean fever. The clinical case of diagnosis of familial Mediterranean fever in a soldier is considered. The diagnosis is established on the basis of circularity and repetition independently resolves episodes of fever, articular syndrome inflammatory nature and in accordance with the criteria of Tel-Hashomer. Special attention is given to approaches to medical examination of soldier to determine the medical profile for military service, due to the relatively rare occurrence of this pathology. Emphasized that early correct diagnosis is extremely important, as it allows to promptly appoint, with the purpose of treatment of disease by colchicine, which not only prevents attacks of the disease, but to prevents the development of its complications such as amyloidosis.*

Key words*: familial Mediterranean fever; periodic disease, Tel-Hashomer criteria, gene Mediterranean fever, molecular genetic typing, mutation, medical examination soldier, military service medical profile.*

Контактный телефон: +7-921-447-48-67; e-mail: ar@yandex.ru

УДК 616.24-002

А.Н. Кучмин, С.Н. Шуленин, И.М. Борисов

Пневмония: исторический экскурс и нерешённый вопрос классификации

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Проанализированы наиболее важные направления в развитии учения о пневмонии. Исторические аспекты изучения и эволюции методов лечения пневмонии с древнейших времен до наших дней рассмотрены в контексте классификации заболевания и перспектив дальнейшего совершенствования диагностических методик, стратегий и тактик лечения пневмонии. Продемонстрированы значительные достижения науки в диагностике и терапии данного заболевания за последнее столетие. Обращено внимание на необходимость внесения ясности в систему общепринятых взглядов, установившихся в современной отечественной пульмонологии в отношении пневмонии. Подчёркнуто, что врач-клиницист оказывается порой в затруднительном положении не только при практическом использовании рекомендаций по диагностике и лечению пневмонии, но и при формулировке диагноза. Поднят вопрос несовершенства существующей терминологии применительно к классификации пневмонии, предложенной Европейским респираторным обществом и используемой в России в настоящее время. Высказано пожелание о необходимости создать отечественную классификацию пневмонии, тем более, что у нас уже был опыт использования классификации Н.С. Молчанова, долгие годы остававшейся в силу своей простоты и универсальности единственной, а по существу абсолютно приемлемой, не потерявшей своей актуальности и в наши дни. Показано, что если прогнозировать дальнейший ход эволюции в диагностике и лечении пневмонии, то наиболее существенным и давно назревшим стал бы переход от эмпирической антибактериальной терапии к целенаправленной терапии с эффективной эрадикацией возбудителя заболевания.*

Ключевые слова: *пневмония, диагностика пневмонии, классификация пневмонии, лечение пневмонии, перспективы изучения и лечения пневмонии.*

История изучения пневмонии, методов ее диагностики и лечения берёт начало в трудах Гиппократа (460–377 гг. до н. э.). В них были отражены представления об общей реакции организма при развитии заболевания, обосновывался индивидуальный подход к лечению больного с учетом его особенностей, объективных данных, среды обитания. Гиппократ впервые указал на важность анамнеза заболевания, значение причинного фактора в изучении этого заболевания.

С именем Гиппократа связан и сам термин «пневмония» (от древнегреческого слова «pn umon» – лёгкие). Он первым выделил последовательные этапы (стадии) течения заболевания. Воспаление лёгких он расценивал как заболевание всего организма. Гиппократ утверждал, что болезни возбуждают не злые духи, а вполне земные причины. Он считал, что человеческое тело, как и всю природу, образуют четыре стихии, которым соответствуют четыре основные жидкости организма – гуморы. Это – кровь, желтая желчь, черная желчь и слизь. Болезнь же, по Гиппократу, представляет собой нарушение взаимодействия основных гуморов. Так, Гиппократ положил начало гуморальной медицине, которая господствовала 2000 лет.

Лекарства Гиппократ классифицировал также сообразно учению о стихиях. Он полагал, что одни средства разогревают жидкости, другие охлаждают, третьи подсушивают, четвертые увлажняют. Им были выдвинуты четыре принципа лечения: приносить пользу и не вредить, противоположное лечить противоположным, помогать природе и, соблюдая осторожность, щадить больного. Эти рекомендации дошли до наших дней и не потеряли своей актуальности не только в практике лечения пневмонии, но и других заболеваний.

Разработку гуморального учения Гиппократа продолжил Клавдий Гален (130–200), врач римского императора Марка Аврелия. В своём классическом труде «О частях человеческого тела» он дал первое анатомо-физиологическое описание целостного организма и показал, что анатомия и физиология – основа научной диагностики и лечения болезней. Клавдий Гален впервые ввел в практику исследование пульса. Для лечения пневмонии Гален широко применял различные вытяжки и настойки, изготовленные с использованием воды, уксуса, вина, растительного масла. Этим Гален существенно усовершенствовал производство лекарств.

Однако в эпоху Возрождения гуморальная медицина Гиппократа не выдержала натиска новых знаний. Первым серьёзным ударом по ней были исследования профессора университета и городского врача Базеля Парацельса (Филиппа фон Гогенгейма) (1493–1541). Собственную систему медицинских знаний Парацельс называл ятрохимией, то есть лечебной химией. Он утверждал, что в человеческом организме происходит взаимодействие различных веществ, как и в ретортах алхимиков, и болезни возникают вследствие вредного

химического воздействия. Парацельс резко выступал против слепого почитания авторитета Галена. Вместо вымышленных стихий Гиппократа Парацельс ставил на первое место действие реальных химических веществ. Он публично сжигал сочинения Галена и Гиппократа в знак своего несогласия с ними. А о некоторых методах врачевания самого Парацельса свидетельствует, в частности, его целебный бальзам, изобретение которого он ставил себе в заслугу. Ингредиентами бальзама, который рекомендовалось готовить только под знаком Венеры, были человеческий жир, жир быка или дикого вепря (или медведя), мшистые наросты от сырости на черепе повешенных [5].

Пневмонию же Парацельс считал местным воспалительным процессом. Для её лечения в то время применялись в основном обильные кровопускания, которые делали настойчиво, повторно, и немудрено, что смертность от пневмонии была очень высокой.

Первым человеком, перед изумленным взором которого открылся невидимый таинственный мир микроскопических существ, был голландский натуралист Антони ван Левенгук (1632–1723). Используя свой досуг для шлифования оптических стекол, он достиг в этом большого совершенства. Изготовленные им линзы давали 150–300-кратное увеличение. В сентябре 1675 г. в своём докладе, сделанном на заседании Лондонского королевского общества, он сообщил, что в дождевой воде, постоявшей на воздухе, ему удалось обнаружить мельчайших «живых зверьков» (viva animalcula), которые отличались друг от друга по своей величине и движению. О «живых зверьках» зубного налета он писал: «В моем рту их больше, чем людей в Соединенном Королевстве». Антони ван Левенгук продемонстрировал микробов под микроскопом и в 1683 г. впервые представил рисунки бактерий. Ученые были поражены не только вездесущностью этих мельчайших существ, но и разнообразием их форм. Однако никому не приходило в голову, что эти мельчайшие существа способны как на чрезвычайно вредные, так и на полезные дела.

Разумеется, Антони ван Левенгук не стал первооткрывателем возбудителей инфекционных заболеваний, но он сделал первый, самый важный шаг в мир микробиологической диагностики, без которого последующие великие открытия были бы невозможны. Потребуется ещё 200 лет, чтобы среди бесчисленного множества микроорганизмов найти того, что несёт ответственность за тяжёлую инфекцию с преимущественным поражением лёгочной ткани – пневмококка и весь прочий сонм бактерий – возбудителей пневмонии, известных в настоящее время.

В этот период с названием заболевания «пневмония» не связывали определенного анатомического и клинического понятия. «Лихорадочные грудные болезни» по преобладанию того или другого симптома обозначали то как плеврит, то как плевропневмонию или перипневмонию. И только итальянский врач и анатом, профессор Падуанского университета Джованни Морганьи (1682–1771) впервые указал на связь клинических проявлений болезни с патологоанатомическими изменениями в органах [9].

Резкое изменение взглядов на пневмонию произошло в конце XVIII – начале XIX вв. В этот период в изучении патологии лёгких стали придавать большое значение объективным методам обследования больного. Так, в 1761 г. венский врач Леопольд Ауэнбруггер (1722–1809) предложил метод перкуссии. В изданной на латинском языке книге «Новый способ, как при выслушивании грудной клетки человека обнаружить скрытые внутри груди болезни» он показал значение перкуссии для диагностики воспаления лёгких, ввёл определение голосового дрожания, подвижности нижних краев. Однако впоследствии его труды были забыты. Вновь они были обретены благодаря Жану Корвизару, что, несомненно, является его величайшей заслугой. Лейб-медик Наполеона I барон Жан Корвизар (1755–1821) создал и возглавил первую кафедру внутренних болезней в Париже, издал в 1808 г. сочинения Л. Ауэнбруггера на французском языке, активно внедрял в практику новый диагностический метод – перкуссию. Среди наиболее известных его учеников – Р. Лаэннек (1781–1826). С 1801 г. он работал в клинике под руководством М. Биша (1771–1802) и Ж. Корвизара. Пользуясь изобретенным им в 1816 г. стетоскопом, он разработал и ввел в практику в 1819 г. метод аускультации. С этого времени в клиниках стала развиваться физическая диагностика болезней органов дыхания. Р. Лаэннек отграничил воспаление лёгких от плеврита и указал на связь между этими патологическими процессами и патологоанатомическими данными [8–10]. Изучая патологическую анатомию пневмонии, он разработал методы, с помощью которых эти патологоанатомические изменения могли быть прослежены и распознаны от начала и до конца на больном. Кроме того, Р. Лаэннек первым описал патологоанатомическую картину туберкулеза и ввел сам термин «туберкулез».

Австрийский патолог и врач К. Рокитанский (1804–1878), профессор патологической анатомии Венского университета и прозектор Венской городской больницы, считал, что материальный субстрат болезни не следует сводить только к анатомическим изменениям. Он полагал, что изменения крови являются тем первоначальным этапом развития пневмонии, который в дальнейшем переходит в определяемые на вскрытии патологоанатомические изменения лёгких.

К. Рокитанский в 1842 г. впервые описал и основной признак пневмонии – фибринозный экссудат в альвеолах. До него полагали, что опеченение обусловлено инфильтрацией соединительной ткани лёгких. Вместе с тем, по мнению К. Рокитанского, существовала только одна пневмония, при которой имелось фибринозное воспаление лёгких. Это истинная первичная, или протеропатическая, пневмония. Все остальные пневмонии считались вторичными (дейтеропатическими, по терминологии К. Рокитанского) [6, 8, 11].

Разгадкой роли микроорганизмов в развитии заболеваний человечество обязано французскому ми-

кробиологу и химику Луи Пастеру (1822–1895). Свое величайшее открытие он совершил спустя 200 лет после наблюдений Антони ван Левенгука. Луи Пастер открыл природу брожения путём выделения чистой культуры дрожжей, сбраживающих сахар в этиловый алкоголь, а также опроверг теорию самозарождения микроорганизмов, исследовал ряд заразных болезней человека, окончательно установив, что они вызываются специфическими возбудителями. В 1881 г. Л. Пастер впервые обнаружил и описал *diplococcus lanceolatus* (пневмококк). Однако в чистой культуре этот микроорганизм был выделен только в 1886 г. Е. Френкелем, ровно 130 лет назад.

Из лечебных средств, которые поражали бы возбудителей недугов в больном организме, в том числе и при пневмонии, в то время использовали лишь ртуть и хинин. От губительного метода кровопусканий в лечении пневмонии к тому времени уже отказались. Вместе с тем вплоть до начала XX в. весьма энергично применяли банки и рвотный корень в больших дозах, а также втирания мази с каломелью и сулемой.

До конца XIX в. в Российский империи болезни делили на «поветренные», «органические», «худосочные» (чахотка) и заразные. В группу «поветренных» заболеваний входили «катары верхних дыхательных путей», воспаления лёгких и плевры. Последние две формы объединялись под названием «перипневмонии».

В России история изучения пневмонии связана с именем С.П. Боткина (1832–1889). На основе опыта лечения больных в клиниках Санкт-Петербурга С.П. Боткин в «Клинической газете» описал тяжелую форму пневмонии, которая вошла в русскоязычную литературу под названием крупозное воспаление лёгких. Профессор терапевтической клиники Медико-хирургической академии, вводя в практику термин «крупозная пневмония», имел в виду тяжелое расстройство дыхания, напоминавшее по своим клиническим проявлениям круп. Ещё до открытия пневмококка С.П. Боткин относил крупозную пневмонию к инфекционным заболеваниям. Он показал, что не следует искусственно снижать высокую температуру тела, назначая жаропонижающие средства или купание в холодной воде, как это практиковалось. Крупозное воспаление лёгких в то время относилось к числу наиболее тяжело протекающих заболеваний, смертельные исходы превышали 80% [1, 2, 9, 10]. В начале XX в. крупозное воспаление лёгких было выделено в России в самостоятельную нозологическую форму.

Профессор кафедры микробиологии 2-го Московского медицинского института Н.Ф. Гамалея (1859–1949) полагал, что диплококк Е. Френкеля следует считать возбудителем крупозной пневмонии, а всех прочих микробов, встречающихся при этом заболевании, посторонними примесями. Вместе с тем наблюдения показали, что диплококк Е. Френкеля не удовлетворяет требованиям специфичности, так как встречается в качестве возбудителя не только при крупозной пневмонии, но и при других заболеваниях. Открытие диплококка дало толчок к поиску специфических средств против пневмококковой инфекции. Исследования проводились в двух направлениях. Одни бактериологи и клиницисты направили усилия на разработку противопневмококковой сыворотки, другие – на поиск химиотерапевтических средств, излечивающих пневомококковую инфекцию. Результаты этих работ оказались не очень удачными, и клиницисты были вынуждены ограничиваться симптоматическим лечением пневмонии [1, 4, 7].

В 1861 г. М. Бартельс представил подробную клиническую и патологоанатомическую характеристику катаральной пневмонии (бронхопневмонии), подчеркнув наличие серозного экссудата в альвеолах в отличие от фибринозного при крупозной пневмонии [1, 8–10].

Немецкий микробиолог и патологоанатом Карл Фридлендер в эксперименте изучал пневмонию, вызываемую пересечением блуждающих нервов и вдыханием инородных веществ. Было установлено, что бронхопневмония находится в самой тесной связи с острым бронхитом, который постоянно ей сопутствует. Клинические наблюдения показали, что часто острый бронхит бывает первичным, а пневмония развивается вслед за ним. Промежуточным звеном в ходе развития болезни считали закрытие «бронхиальных трубок» слизью, но не отрицали развития воспалительного процесса путём прямого перехода с бронхиальной ткани на альвеолярную.

В конце XIX в. в клиническую практику, в том числе и при лечении пневмонии, вошла термометрия (хотя предложена она была де Гаеном ещё в 1758 г.).

Почти до начала XX в. важнейшими и основными способами клинического исследования больных были наблюдение и физическое исследование путем ощупывания, выслушивания, измерения температуры тела и взвешивания. Однако наряду с разработкой основных клинических методов диагностического исследования практическая медицина в течение последнего столетия стала обогащаться новыми дополнительными (лабораторными и инструментальными) диагностическими методиками.

В. Рентген (1845–1923), немецкий физик-экспериментатор, профессор и директор Вюрцбургского университета, открыл в 1895 г. излучение, названное им «Х-лучами», и создал первые рентгеновские трубки. Внедрение «Х-лучей» в клиническую практику позволило значительно чаще выявлять патологические тени в лёгких.

Н.Я. Чистович (1860–1926), терапевт, инфекционист и микробиолог, заведующий кафедрой частной патологии и терапии внутренних болезней Женского (1-го Ленинградского) медицинского института, автор первого советского учебника частной патологии и терапии внутренних болезней, показал, что вирулентные пневмококки вырабатывают вещества, защищающие их от фагоцитоза. Он назвал их антифагинами и считал, что они определяют степень вирулентности пневмококка, а также выделял отличительные признаки пневмонии различной этиологии. Он считал,

что каждая из них имеет свои клинические и патологоанатомические черты [11].

В 1925 г. А.Н. Рубель выдвинул аллергическую теорию патогенеза «острой пневмонии». В соответствии с этой теорией пневмонический процесс проходит две фазы: рефлекторно-гиперергическую и инфекционно-аллергическую. По мнению исследователя, под влиянием переохлаждения или других факторов окружающей среды изменяется иммунобиологическое равновесие между макроорганизмом и микробами, находящимися в лёгких. В результате лёгочная ткань оказывается сенсибилизированной по отношению к бактериям, что и обуславливает развитие местной и общей аллергической реакции, лежащей в основе пневмонии [1, 9, 10].

В августе 1928 г. 46-летний английский микробиолог Александр Флеминг (1881–1955), работавший в Лондонском бактериологическом институте, собираясь в отпуск, случайно оставил в своей лаборатории несколько чашек с посевами мокроты больных пневмонией. 15 сентября, возвратившись из отпуска, он обнаружил, что в один из посевов проникла плесень и вокруг островка плесени бактерии не проросли. У А. Флеминга возникло предположение, что эта плесень выделяет вещество, препятствующее росту микробов. Он назвал его пенициллином. Отфильтрованной из-под плесени культуральной жидкостью лечили поначалу гнойные раны; однако препарат оказался нестойким и в течение 10–15 дней терял активность. Все попытки выделить из него действующее начало были безуспешными и в 1932 г. комиссия под председательством английского биохимика из института биохимии в Кембридже Э. Чейна пришла к выводу о совершенной неперспективности пенициллина.

Идеи русского химика Н.Н. Зинина (1812–1880) послужили основой для синтеза совершенно новых по строению веществ – синтетических красителей. Поиск средств для борьбы с возбудителями инфекционных болезней проводился в том числе и среди них. Так, в 1935 г. по поручению фармацевтического концерна «Bayer» немецкий микробиолог Герхард Домагк (1895–1964) исследовал противомикробное действие красителя пронтозила, применявшегося в промышленности с 1908 г. Он оказался особенно эффективным против стрептококка – возбудителя горячки рожениц и воспаления лёгких, поэтому Домагк дал ему новое имя – красный стрептоцид.

Неизвестно, сколько времени прошло бы до применения этого вещества в клинике, если бы не заболела воспалением лёгких маленькая дочь самого Г. Домагка. Смертность от воспаления лёгких была велика. Когда врачи уже оставляли мало надежд на спасение ребенка, Г. Домагк рискнул впервые применить новый препарат. Жизнь дочери была спасена. Препарат стали широко применять в клинической практике и в первую очередь для лечения пневмонии.

В 1939 г. продолжены работы по выделению и очистке пенициллина, завершившиеся получением его соли в кристаллическом виде и установлением химического строения. Работы возглавил всё тот же Э. Чейн, к тому времени профессор Оксфордского университета. С началом Второй мировой войны за дело доведения пенициллина до нужной для медицинской практики формы взялся коллектив под руководством английского патолога Хоуарда Флори (1898–1968). В результате в 1940 г. Х. Флори первым успешно применил пенициллин для лечения животных и человека, а уже в 1941–1942 гг. в военные госпитали стал поступать пригодный к употреблению препарат.

Вещества, посредством которых осуществляется антибиоз (способность одного организма ограничивать возможности существования другого), американский микробиолог российского происхождения, профессор университета Роджерса С.Я. Ваксман (1888–1973) предложил называть антибиотиками. В 1943 г. он же открыл стрептомицин.

Автором первого советского пенициллина в 1942 г. стала микробиолог и бактериохимик З.В. Ермольева (1898–1974), в 1947 г. ею же был получен советский стрептомицин. С внедрением в практику антибактериальных средств появилась возможность успешного лечения воспаления лёгких, резко сократилась смертность от пневмонии [4].

В годы Второй мировой войны пневмония часто наблюдалась у раненых и имела ряд особенностей. Советским военным терапевтом Н.С. Молчановым (1899–1972) была предложена классификация пневмонии у раненых, в которой расшифрованы так называемые симптоматические пневмонии – воспаления лёгких, развивающиеся на противоположной ранению стороне грудной клетки. Морфологически они были мелкоочаговыми и сливными. При ранении черепа пневмонии отличались маловыраженной клинической картиной и относительно лёгким течением. Тяжело протекали пневмонии у раненных в челюсть и лицо [3, 6, 7].

Здесь уместно отметить, что до классификации пневмонии у раненых Н.С. Молчанова какие-либо сведения о классификации пневмонии вообще отсутствуют. Классификация пневмонии у раненых стала первой попыткой систематизации заболевания. Таким образом была обозначена проблема, решение которой растянулось на долгие годы.

В 60–70-е гг. в Советском Союзе разработку учения о пневмонии возглавили Н.С. Молчанов и Б.Е. Вотчал (1895–1971). Классификация пневмонии, предложенная Н.С. Молчановым в 1962 г., в силу своей простоты и универсальности долгие годы оставалась единственной и в дальнейшем бралась за основу при дополнениях и разработках новых классификаций [3]. Н.С. Молчанов считал, что «одного этиологического фактора недостаточно для суждения о клинических особенностях заболевания», и при группировке пневмоний сохранил как клинико-анатомический, так и этиологический принцип [5, 6]. В этот период стали появляться первые описания атипичной пневмонии – микоплазменной (1962), легионеллезной (1976) и хламидийной (1986).

В 1978 г. классификация Н.С. Молчанова была дополнена О.В. Коровиной и предусматривала разделение пневмонии по этиологии (бактериальные, вирусные, микоплазменные и риккетсиозные, аллергические, обусловленные физическими и химическими факторами), патогенезу (первичная и вторичная), морфологическим признакам (крупозная и очаговая), течению (остротекущая, затяжная). В классификации Е.В. Гембицкого с соавт. (1983), также являющейся результатом дальнейшего развития классификации Н.С. Молчанова (1962), предусматривалось, что исход заболевания определяется в первую очередь правильно построенной терапией с учётом этиологии пневмонии, подчёркивалась важность определения вида микроорганизма и его чувствительности к антибактериальным средствам. Е.В. Гембицким с соавт. (1983) были установлены этиологические особенности морфологического проявления пневмонии и определен принципиально новый – этиологический – подход к диагностике и учёту пневмонии [3].

Классификация пневмонии, наиболее полно отражающая особенности течения заболевания и позволяющая обосновать этиотропную (антибактериальную) терапию, должна быть построена по этиологическому принципу, который положен в основу классификации пневмонии, представленной в Международной классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра (1992). Однако ряд причин практического свойства (получение культуры возбудителя не ранее 48 ч от момента забора материала для исследования, отсутствие у 10–20 % больных пневмонией выделения мокроты при кашле, а также ограниченные технические возможности у большинства лабораторий выделить культуру внутриклеточных возбудителей заболевания) делают этиологическую диагностику в настоящее время малодоступной, а широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии – практически невозможным [12].

В связи с этим в настоящее время считается наиболее предпочтительной классификация пневмонии, которая предложена Европейским респираторным обществом (ERS) в 1995 г. [17–19] и учитывает условия, в которых развилось заболевание, особенности инфицирования лёгочной ткани, а также состояние иммунологической реактивности организма больного. Правильный учет перечисленных факторов облегчает, по мнению большинства современных авторов, этиологическую ориентированность в большинстве случаев заболевания [13, 14, 16]. В 2006 г. R. G. Wunderink et al. [24] дополнили указанную выше классификацию факторами, связанными с особенностями оказания медицинской помощи.

Анализ литературных данных показывает, что большинство исследований в области лечения и диагностики пневмонии в настоящее время касается главным образом применения новых антибактериальных средств, различных способов воздействия на воспалительный процесс и их сочетаний при лечении данной патологии.

Для оптимизации диагностики и подходов к антибактериальной терапии этого заболевания с начала 90-х гг. XX в. стали активно популяризироваться многочисленные клинические рекомендации по ведению пневмонии: рекомендации Канадского торакального общества, 1993 [20], Американского торакального общества, 1993, 2001, 2007 [21, 22], Британского торакального общества 1993 [15], Европейского респираторного общества, 1998 [17], 2005 [23], Российского респираторного общества и Межрегиональной ассоциации клинической микробиологической и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), опубликованные в 2003 г. и 2006 г. [12]. Указанные рекомендации призваны минимизировать стоимость лечения, сократить сроки госпитализации и уменьшить летальность от пневмонии.

В настоящее время в литературе обсуждаются новые подходы к прогнозированию течения пневмонии у лиц молодого возраста, клинико-лабораторные критерии оценки эффективности антибактериальной терапии больных, вопросы лучевой и микробиологической диагностики пневмонии. Довольно большое число исследований посвящено изучению антибактериальной терапии пневмонии и антимикробной резистентности, влиянию антибактериальной терапии на состояние иммунного статуса, а также использованию иммунокорригирующей терапии, пребиотиков и системной энзимотерапии при пневмонии. В некоторых работах последних лет анализируется влияние сопутствующей патологии, различных типов вегетативной нервной системы на течение пневмонии, а также активно изучаются влияние генетических факторов на формирование воспаления в лёгочной ткани, в том числе особенности межклеточного взаимодействия при иммунологических нарушениях, состояние системы гемостаза и гемодинамики, в том числе внутрисердечной, и кровотока в лёгочных венах в различные периоды заболевания. В ряде исследований обсуждается эффективность иммунопрофилактики внебольничной пневмонии в организованных коллективах.

Заключение

Вопрос классификации пневмонии можно с достаточным основанием отнести к одному из нерешенных в современной отечественной пульмонологии. Знакомство с соответствующей литературой нередко вызывает чувство разочарования у врача-клинициста, который оказывается в затруднительном положении не только при оценке рекомендаций по распознаванию пневмонии, но и при юридическом оформлении диагноза. В системе взглядов, установившихся в современной пульмонологии в отношении пневмонии в качестве общепринятых, имеются неточности, недоработки и противоречия.

В первую очередь необходимо внести ясность в отечественную классификацию. В связи с тем, что классификация пневмонии была предложена Европейским респираторным обществом (ERS) и соответственно изначально имела англоязычное

происхождение, при переводе на русский язык закономерно возникли разночтения. Так, заболевание, в англоязычной литературе, согласно классификации пневмонии (ERS-1995), именуемое как *community-acquired pneumonia (CAP),* в отечественной литературе стало называться по-разному: внебольничная, внегоспитальная, приобретённая, внебольнично приобретённая, домашняя, амбулаторная (возможно, есть и другие названия). Заболевание *hospital-acquired pneumonia (HAP)* в отечественной литературе также приобрело несколько синонимов: госпитальная, нозокомиальная, внутрибольничная, внутрибольнично приобретённая, больничная. Данная терминология построена с использованием одного слова – «больница» (на английском языке – hospital, на латинском языке – nosocomium). Как и в первоисточнике, заболевания, именуемые CAP и HAP, в отечественной литературе должны иметь названия без вариаций. И, если в России используется классификация пневмонии, предложенная экспертами ERS, то предпочтение в терминологии, вероятно, следует отдавать языку оригинала.

А может быть, пневмония, об эволюции диагностических методов и принципов терапии которой говорится в настоящей статье, по классификации ERS-1995 именуемая как community-acquired pneumonia (CAP), представляющая наиболее актуальную проблему современного здравоохранения во всём мире, занимающая ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от инфекционных болезней в развитых странах, представляющая проблему в армиях практически всех стран, имеющих призыв граждан, в силу высокой заболеваемости среди военнослужащих, в отечественной классификации могла бы называться просто – пневмония, а вот все остальные формы, перечисленные в ERS-1995, – с использованием уточняющих определений (характеризующих условия, в которых развилось заболевание, состояние иммунологической реактивности организма больного, особенности оказания медицинской помощи и прочее).

Внедрение новых и значительное усовершенствование давно известных диагностических и лечебных методов постоянно и неизбежно приводит к некоторому пересмотру сложившихся ранее представлений. Лекарственные средства, применяемые для лечения пневмонии в настоящее время, в будущем вряд ли останутся в арсенале медикаментозной терапии пневмонии, большинство из них уйдут в историю вместе с рекомендациями, предписывающими их применение. Научные исследования и практика лечения больных проведут естественный отбор наиболее эффективных средств и их комбинаций.

С точки зрения прогноза дальнейшего хода эволюции в терапии данного заболевания, главным, наиболее существенным и давно назревшим стал бы переход от эмпирической антибактериальной терапии, основывающейся на вероятной этиологии заболевания, к целенаправленной терапии с эффективной эрадикацией возбудителя заболевания. Безусловно, вопросы этиологической диагностики пневмонии требуют привлечения сложных современных бактериологических, иммунологических и молекулярно-биологических методов с возможностью получения быстрого результата, за ними будущее.

Литература

1. Василенко, В.Х. Крупозное воспаление лёгких / В.Х. Василенко. – Киев: Госмедиздат УССР, 1947. – 55 с.
2. Вотчал, Б.Е. Очерки клинической фармакологии / Б.Е. Вотчал. – М.: Медицина, 1965. – 176 с.
3. Гембицкий, Е.В. Военно-полевая терапия / Е.В. Гембицкий, Ф.И. Комаров. – М.: Медицина, 1983. – 256 с.
4. Ермольева, З.В. Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды / З.В. Ермольева. – М.: Медицина. 1968. – 243 с.
5. Лахтин, М.Ю. Этюды по истории медицины / М.Ю. Лахтин. – СПб, 1907. – 127 с.
6. Молчанов, Н.С. Острые пневмонии / Н.С. Молчанов. – Л.: Медицина, 1965. – 207 с.
7. Молчанов, Н.С. Клиника и лечение острых пневмоний / Н.С. Молчанов, В.В. Ставская. – Л.: Медицина, 1971. – 295 с.
8. Сильвестров, В.П. Пневмония: исторические аспекты и современность / В.П. Сильвестров // Терапевтический архив. – 2003. – № 9. – С. 63–69.
9. Цинзерлинг, В.Д. Острые пневмонии: морфология, морфогенез и вопросы патогенеза острых пневмоний / В.Д. Цинзерлинг. – М.: Медгиз, 1961. – 92 с.
10. Цинзерлинг, В.Д. Патологическая анатомия острых пневмоний разной этиологии / В.Д. Цинзерлинг, А.В. Цинзерлинг. – Л.: Медицина, 1963. – 123 с.
11. Чистович, Н.Я. Курс частной патологии и терапии внутренних болезней. Вопросы клиники и патологии заболеваний лёгких: В 2 т. / Н.Я. Чистович. – Петроград, 1922. – Т. 1. – 457 с.
12. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин А.Г. [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, № 1. С. 54–86.
13. Andes, D. Applications of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections / D. Andes et al. // Clin Lab Med. – 2004. – № 24. – P. 477–502.
14. Bartlett, J.G. Guidelines from the Infections Diseases Society of America. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults / J.G. Bartlett, S.F. Dowell, L.A. Mandell // Clin. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 31. – P. 347–382.
15. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital // Br. J. Hosp. Med. – 1993. – Vol. 49. – P. 346–350.
16. Calbo, E. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of community-acquired respiratory tract infections / E. Calbo, J. Garau // Respiration. – 2005. – Vol. 72. – P. 561–571.
17. ERS Task ForceReport. Guidelines for the management of adult community-acquired lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. – 1998. – Vol. 11. – P. 986–991.
18. Ewig, S. Severe community–acquired pneumonia: assessment of severity criteria / S. Ewig, M. Ruiz, J. Mensa // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1102–1108.
19. Huchon, G. Guidelines for management of community-acquired lower respiratory tract infections. European Study Community-acquired Pneumonia (ECOCAP) / G. Huchon, M. Woodhead // Committee. Eur. Respir. J. – 1998. – № 11. – P. 986–991.
20. Mandell, L.A. Antimicrobial treatment of community-acquired pneumonia in adults: a conference report. Canadian Community-

Acquired Pneumonia Consensus Conference Group / L.A. Mandell, M.S. Niderman // Can. J. Infect. Dis. – 1993. – № 4. – P. 25–51.

21. Niderman, M.S. Guidelines for the initial empiric therapy of community-acquired pneumonia: proceedings of an American Thoracic Society Consensus Conference / M.S. Niderman, J.B. Bass, G.D. Campbell // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – № 148. – P. 1418–1426.
22. Niederman, M. S. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention / M.S. Niederman, L.A. Mandell, A. Anzueto // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163. – P. 1730–1754.
23. Woodhead, M. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig // Eur. Respir. J. – 2005. – № 26. – P. 1138–1180.
24. Wunderink, R. G. Pneumonia. In: Encyclopedia of respiratory medicine / R.G. Wunderink, G.M. Mutlu, G.J. Laurent // The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford, UK. – 2006. – Vol. 3. – P. 402–407.

A.N. Kuchmin, S.N. Shulenin, I.M. Borisov

Pneumonia: historical flashback and unresolved questions of classification

Abstract. *The most important trends in the development of pneumonia teachings were analyzed. Historical aspects of the study and evolution of pneumonia treatments from ancient times to the present day is considered in the context of the classification of the disease and the prospects for further improving diagnostic techniques, strategies and tactics of the treatment of pneumonia. Significant scientific advances in the diagnosis and treatment of this disease over the past century were demonstrated. Attention was drawn to the necessity of system clarity of generally accepted views, which set in the modern domestic pulmonology against pneumonia. It was stressed that the clinician is often in a difficult situation, not only in the practical use of recommendations for the diagnosis and treatment of pneumonia, but when he formulates a diagnosis. The question of imperfection of existing terminology in relation to the classification of pneumonia, proposed by the European Respiratory Society and currently used in Russia was raised. It was shown the necessity to create a domestic classification of pneumonia. Especially because we already had the experience of using the N.S. Molchanov's classification, which remained for many years because of its simplicity and versatility unique and essentially completely acceptable and relevant today. It is shown that predicting the future course of evolution in the diagnosis and treatment of pneumonia, the most important and long overdue would be a shift from an empirical antibiotic therapy to targeted therapy with effective eradication of the causative agent.*

Key words: *pneumonia, diagnosis of pneumonia, classification of pneumonia, treatment of pneumonia, the prospects for the study and treatment of pneumonia.*

Контактный телефон: 8-953-365-99-80; e-mail: askbo@mail.ru

УДК 616.126.42-008.318-053.8

А.В. Ягода, Н.Н. Гладких

Аритмический синдром у лиц молодого возраста с пролапсом митрального клапана

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь

Резюме. *Рассмотрены кардиальные и экстракардиальные факторы риска развития аритмий у пациентов с пролапсом митрального клапана. Установлено, что проблема нарушений сердечного ритма и проводимости у молодых пациентов с первичным пролапсом митрального клапана является актуальной в связи с высокой частотой встречаемости (64,4–90,6%) и различной прогностической значимостью. Клинически значимые аритмии обнаруживаются преимущественно в ходе холтеровского мониторирования электрокардиограммы, а в ряде случаев – только при чреспищеводном электрофизиологическом исследовании. Стратификация пациентов для выделения группы риска прогностически неблагоприятных аритмий становится особенно важной с учётом преимущественно молодого возраста пациентов. Именно нарушения ритма и проводимости определяют у этих больных тяжесть клинической картины, качество жизни, прогноз и требуют решения вопросов медико-социальной и военно-врачебной экспертизы. Представлены данные о роли митральной регургитации, аномально расположенных хорд, структурно-функционального ремоделирования сердца, нарушений длительности интервала Q–T, поздних потенциалов желудочков, вариабельности и турбулентности сердечного ритма, дополнительных путей проведения. Обсуждается значение вегетативной дисфункции, дефицита магния, хронических очагов инфекции в развитии клинически значимых нарушений сердечного ритма и проводимости. Приведены сведения о возможном участии молекул адгезии в аритмогенезе при пролапсе митрального клапана. Охарактеризован внешний диспластический фенотип пациента с пролапсом митрального клапана и аритмическим синдромом. Ориентация врачей на своевременное выявление кардиальных и экстракардиальных проаритмогенных факторов у пациентов с пролапсом митрального клапана позволит своевременно сформировать группы риска по возникновению и/или видам аритмических осложнений.*

Ключевые слова**:** *пролапс митрального клапана, аритмии, проаритмогенные факторы, дисплазия соединительной ткани.*

Первичный пролапс митрального клапана (ПМК), диагностируемый эхокардиографически при максимальном систолическом смещении створок за линию кольца в парастернальной продольной позиции более чем на 2 мм, является врождённым нарушением соединительной ткани [9, 12]. Описаны варианты ПМК при наследственных заболеваниях (синдромы Марфана, Элерса-Данло и др.) и в качестве самостоятельного диспластического синдрома. К последнему относятся первичный семейный ПМК (MIM 157700), первичный миксоматозный ПМК (MIM 607829 или 610840) и синдром ПМК, определяемый при сочетании пролапса с клинической симптоматикой (вегетативная дисфункция, артериальная гипотензия, ортостатическая недостаточность, нарушения сердечного ритма и реполяризации на электрокардиограмме – ЭКГ) [12].

Актуальность проблемы аритмий при ПМК связана с высокой частотой их встречаемости (64,4–90,6%) в молодом возрасте и с различной клинической значимостью [13, 20]. Доля прогностически значимых нарушений ритма и проводимости у молодых пациентов с ПМК в виде желудочковых экстрасистол высоких градаций, пароксизмальных наджелудочковых и желудочковых тахиаритмий, атрио-вентрикулярных (АВ) блокад, синдромов слабости синусового узла (СССУ) и предвозбуждения желудочков в целом не превышает 15–40,6% [1, 14]. Вместе с тем стратификация пациентов с ПМК по этому признаку становится особенно важной: именно нарушения ритма и проводимости определяют тяжесть клинической картины, качество жизни, прогноз и решение вопросов медико-социальной и военно-врачебной экспертизы, профессиональной ориентации [21]. В связи с этим клинико-патогенетический анализ аритмического синдрома у молодых пациентов с ПМК представляет несомненный практический интерес.

Характеристика аритмического синдрома. Единая точка зрения о частоте нарушений сердечного ритма в разных возрастных группах пациентов с ПМК отсутствует. M. Hayakawa и соавт. [34] сообщали о меньшем проценте выявления желудочковых экстрасистол высоких градаций у пациентов с ПМК в возрасте 15–17 лет по сравнению с больными более старшего возраста. Другие авторы не отмечают различий в частоте и тяжести желудочковых аритмий в разных возрастных группах ПМК [20]. Установлено, что у 54,4% пациентов манифестация аритмического синдрома была в подростковом возрасте, однако в 18,9% наблюдений дебют аритмического синдрома зарегистрирован в возрастном диапазоне 18–26 лет [15].

Холтеровское мониторирование у 113 пациентов с ПМК достоверно ($p<0,05$) чаще, чем ЭКГ покоя, вы-

являло эпизоды синусовой тахикардии (22,1 и 5,3% соответственно), синусовой аритмии (50,4 и 0%), миграции водителя ритма по предсердиям (47,8 и 16,8%); одиночную, в том числе парную (56,6 и 0%), групповую (30,9 и 0%) наджелудочковую экстрасистолию; пароксизмальную наджелудочковую тахикардию (23 и 0%); одиночную, в том числе частую (18,6 и 0%), парную (30,1 и 0%), групповую (15,9 и 0%) желудочковую экстрасистолию; нарушения синоатриального (СА) (13 и 0%) и АВ-проведения (14,2 и 0%); паузы асистолии более 2,5 с. (11,5 и 0%). Прогностически значимые аритмии обнаруживались исключительно в ходе холтеровского мониторирования [15, 22], на что было обращено внимание в ранее выполненных работах [9, 23].

Электрофизиологически у больных ПМК верифицируются вегетативная дисфункция синусового узла (11,5%), вегетативная дисфункция СА-проведения (12,4 %), СССУ (2,7%), синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) (9,7%), синдром Клерка – Леви – Критеско (1,8 %), вегетативная дисфункция АВ-проведения (8,8%), дуализм АВ-соединения (4,4%) [15].

Таким образом, диапазон аритмий при ПМК отличается разнообразием и вызывает необходимость использования всех методов диагностики, включая чреспищеводное электрофизиологическое исследование.

Кардиальные и экстракардиальные проаритмогенные факторы. Возникновению нарушений сердечного ритма и проводимости при ПМК способствуют «механическая стимуляция» триггерной активности при регургитации на пролабированном клапане; сочетание с аномально расположенными хордами (АРХ); ремоделирование сердца и эндотелиальная дисфункция; удлинение/укорочение интервала Q–T, поздние потенциалы желудочков, низкие вариабельность и турбулентность сердечного ритма; нарушение проведения импульса при синдромах предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков; дефицит магния; вегетативная дисфункция, хронические очаги инфекции.

С изменением электрической активности клеток левого предсердия из-за раздражения в период систолы пролабирующей створкой митрального клапана и/или струёй митральной регургитации связывают возникновение наджелудочковых экстрасистол [13]. Умеренная и тяжёлая митральная регургитация служит независимым предиктором возникновения и сложных желудочковых нарушений ритма [41]. Рост степени митральной регургитации от минимальной до выраженной в 50–100 раз повышал число случаев аритмического синдрома от 1,9 до 190 в год на 10000 пациентов с ПМК [4].

J.F. Avierinos et al. [26] не отмечают прямой связи наличия (выраженности) регургитации с присутствием и/или характером нарушений ритма сердца. Так, частота митральной регургитации I степени в группах ПМК с аритмией и без таковой составила соответственно 43,1 и 48,5% (p>0,05), II степени – 56,9 и 51,5% (p>0,05), то есть зависимости возникновения аритмий от митральной регургитации (в пределах лёгкой или умеренной) не определялось. В связи с этим отсутствие митральной регургитации невозможно использовать в качестве надёжного предиктора низкого риска развития аритмий. Не было установлено и взаимосвязи такого «большого» фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений при ПМК, как митральная регургитация II степени с характером нарушений сердечного ритма [15].

Эти данные перекликаются с информацией об отсутствии эффективности пластики или протезирования митрального клапана для снижения риска внезапной сердечной смерти у пациентов с ПМК, выраженной митральной регургитацией и серьёзными желудочковыми аритмиями (класс IIb, уровень доказательности C) [24]. D. Corrado et al. [30] сообщали, что у большинства внезапно умерших с ПМК молодых людей значимой митральной регургитации не было.

В 93,4 % наблюдений пролапсу митрального клапана сопутствовали АРХ и аномальные трабекулы [18]. По общему мнению, аритмогенным вариантом являются множественные, продольные и базально-диагональные хорды. Так, частота желудочковой экстрасистолии достигала 46% у пациентов с продольными АРХ, в то время как при диагональных и поперечных не превышала 29 и 25% соответственно. Электрофизиологические исследования показали высокую вероятность развития пароксизмальных наджелудочковых тахикардий, фибрилляции и трепетания предсердий, в том числе с участием дополнительных путей проведения, у пациентов с точками прикрепления АРХ к базальной части межжелудочковой перегородки [3]. АРХ иногда рассматривают как дополнительные пути проведения возбуждения, содержащие в себе волокна Пуркинье, что приводит к возможному рассогласованию времени возбуждения различных отделов левого желудочка и способствует возникновению желудочковых аритмий [3, 20].

Другим обсуждаемым механизмом аритмий является изменение электрофизиологических свойств гладкомышечных клеток из-за деформации полости левого желудочка и фиброза хорд под воздействием турбулентного внутрисердечного кровотока. Появлению турбулентности при этом способствует аномальное расположение хорд, которые, соединяя свободные стенки левого желудочка, нарушают ламинарный ток крови [3].

Известно, что ремоделирование миокарда у больных ПМК может быть обусловлено наследственными факторами. Генетически детерминированное соединительнотканное ремоделирование клапанного аппарата сердца (пролапс клапанов) или отдельных камер (деформация за счёт аномальных хорд) довольно часто является причиной пейсмекерной активации или электрогенетических механизмов re-entry. При ПМК с выраженной регургитацией формируется перерастяжение левого предсердия – условие для эндогенных электрофизиологических механизмов су-

правентрикулярных аритмий. Запускать аномальную активность может натяжение АРХ в поздней диастоле. Отмечено, что при изолированных малых аномалиях сердца аритмии регистрируются у 21,7% пациентов, при наличии двух – у 33,3%, трёх и более – в 50% случаев [23].

Установлено, что у 113 пациентов с ПМК и аритмическим синдромом имели место достоверно более высокие, чем в контроле, размер левого предсердия (3,3±0,3 и 3,1±0,2 см соответственно), конечный систолический размер левого желудочка (3,1±0,3 и 2,7±0,1 см), толщину задней стенки левого желудочка (8,3±0,9 и 7,4±0,3 см) и более низкую фракцию выброса левого желудочка (65,9±3,2 и 68,4±2,1 %), что свидетельствует об относительной гиперфункции миокарда левого желудочка и его объёмной перегрузке, обусловленной, вероятно, митральной регургитацией [15]. Сопоставимые данные получены А.Н. Закировой и др. [5] при оценке внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ПМК и нарушениями сердечного ритма. Обнаружено увеличение индекса объёма левого предсердия, объёма митральной регургитации, индекса конечного диастолического объёма левого желудочка, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка.

Наиболее серьёзные варианты нарушений сердечного ритма – политопная и групповая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, желудочковая тахикардия – обычно обнаруживались у больных с тяжёлой митральной регургитацией и дилатацией левых отделов сердца [9], однако корреляция между базовыми структурно-функциональными показателями эхокардиографии и характером аритмического синдрома выявлялась не всегда [15]. Таким образом, выраженность структурных изменений миокарда лишь отчасти может быть объяснена с позиции увеличения гемодинамической нагрузки вследствие клапанной регургитации [10].

Возможно, влияние дисплазии соединительной ткани – патогенетической основы ПМК – на развитие ремоделирования сердца и частоту аритмий может реализоваться через нарушение метаболизма миокарда. Каскад биохимических механизмов, способствующих накоплению протеогликанов и гликозаминогликанов в экстрацеллюлярном матриксе, приводит к структурной перестройке миокарда. Имеются сообщения о положительной корреляции парной желудочковой экстрасистолии с сывороточной концентрацией профибротического хемокина MCP-1 у больных ПМК [10]. При выполнении магнитно-резонансной томографии сердца у 63% пациентов с ПМК обнаружено позднее накопление гадолиния в папиллярных мышцах, что является признаком фиброза, представляющего собой идеальный аритмогенный субстрат. Позднее накопление гадолиния в папиллярных мышцах чаще встречалось в подгруппе пациентов с ПМК и сложными желудочковыми нарушениями ритма [33].

Динамика клинических проявлений ПМК у молодых пациентов в течение 9–16 лет показала прогрессирующее течение с ремоделированием камер сердца, увеличением частоты и сложности аритмий [16]. Высказано мнение, что в процессе ремоделирования миокарда принимает участие множество белковых субстанций (гормонов, ферментов, рецепторов, факторов роста, внутриклеточных посредников), активность которых может быть генетически детерминирована [6]. Влияние наследственных нарушений соединительной ткани на ремоделирование сердца и частоту аритмий может реализоваться через нарушение метаболизма миокарда, которое связано со свойственным соединительнотканной дисплазии нарушением межклеточных взаимодействий [6]. Существенно, что повышение плазменных уровней молекулы межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1) и сосудистой молекулы адгезии 1 типа (VCAM-1) было зафиксировано только у больных ПМК при наличии аритмического синдрома [18]. В этой связи заслуживают внимания данные об определяющем значении молекул адгезии в аритмогенезе, полученные преимущественно в эксперименте [38], и сведения о растворимых ICAM-1 и VCAM-1 в качестве маркёров эндотелиальной дисфункции – при том что роль эндотелиального повреждения в патогенезе некоторых аритмий считается доказанной [42].

Следовательно, формирование аритмического синдрома у молодых пациентов с ПМК сопряжено не только со структурно-функциональными особенностями сердца, но и с состоянием эндотелия. Вполне вероятно, что лежащая в основе ПМК соединительнотканная дисплазия со свойственными ей множественными молекулярными дефектами компонентов соединительной ткани и ферментов, участвующих в их биосинтезе и фибриллогенезе, предопределяет ремоделирование миокарда, нарушение эндотелиальной функции и в целом процесс становления и прогрессирования электрической нестабильности миокарда.

У 37% пациентов с первичным ПМК регистрируются нарушения длительности интервала Q–T. При этом в большинстве случаев удлинение/укорочение интервала протекает бессимптомно. Преобладание бессинкопальных форм удлинения/укорочения интервала Q–T является, по-видимому, одной из причин высокой частоты впервые верифицированных случаев его отклонения. Частота патологического интервала Q–T существенно возрастает в случаях миксоматозной дегенерации створок митрального клапана (66,7%) по сравнению с отсутствием миксоматоза (16,7%, p=0,027). Миксоматозная дегенерация ПМК имеет также прогностическую значимость в отношении нарушений длительности интервала Q–T (ОР 3,79; 95% ДИ 1,2–11,8), тогда как для ПМК без миксоматоза створок подобной взаимосвязи не установлено (ОР 0,29; 95% ДИ 0,1–1,4) [19].

Распространённость нарушений продолжительности интервала Q–T у пациентов с ПМК можно объ-

яснить несколькими причинами. Во-первых, патологией ионных каналов: наследственные каналопатии, проявляющиеся синдромами удлинённого или укороченного интервала Q–T, в определённой мере также являются внутрисердечными аномалиями. По мнению В.М. Яковлева и др. [23], генетическая детерминированность электрогенеза нарушений сердечного ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца играет роль первичной причины и необходимого условия развития несовершенного электрофизиологического процесса. Во-вторых, наличием морфологических изменений сердца в виде ПМК, способствующих ремоделированию сердца, межтканевой асимметрии, неравномерному проведению импульса, появлению ранних или поздних постдеполяризаций и, в-третьих, генетически предопределённым дефицитом магния.

В последние годы для выявления пациентов, предрасположенных к желудочковым аритмиям, используется ЭКГ высокого разрешения, при выполнении которого у больных с соединительнотканной дисплазией сердца поздние потенциалы желудочков регистрируются значительно чаще, чем у здоровых людей (24–62,9% и 2,6–5% соответственно) [8, 39]. При наличии поздних потенциалов у пациентов с ПМК более часто выявляются желудочковые экстрасистолы, в том числе высоких градаций, неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия, сочетание желудочковой экстрасистолии и желудочковой тахикардии [8, 43].

Считают, что проведение анализа вариабельности сердечного ритма показано больным ПМК с целью определения особенностей вегетативного гомеостаза, влияющего на характер нарушений ритма сердца. Имеются данные о низкой вариабельности сердечного ритма, то есть о преобладании адренергической активности у молодых пациентов с ПМК, что является свидетельством высокого риска развития прогностически значимых аритмий [20, 43].

Турбулентность сердечного ритма, характеризующая кратковременные колебания длины синусового цикла, следующие после желудочковой экстрасистолии, оценивает вагусные влияния подобно барорефлекторной чувствительности. H. Gunduz et al. [31] указывают на сниженную турбулентность сердечного ритма у пациентов с ПМК, однако H.Y. Chen [29] не удалось выявить у больных ПМК взаимосвязи между турбулентностью сердечного ритма и желудочковыми аритмиями.

Таким образом, удлинение/укорочение интервала Q–T, наличие поздних потенциалов желудочков, низкую вариабельность и патологическую турбулентность сердечного ритма следует использовать в качестве дополнительных предикторов проаритмогенной активности миокарда у молодых пациентов с ПМК.

У больных ПМК дополнительные пути проведения обнаруживаются в 8,3–32,5% случаев, что в 3 раза чаще, чем в общей популяции [15, 20]. Сообщается, что синдром WPW является фактором, повышающим при ПМК риск внезапной смерти [35, 36].

Гипотеза взаимосвязи между синдромами предвозбуждения желудочков и лёгкими формами генерализованного заболевания соединительной ткани основывается на патогенетической близости процессов, приводящих и к ПМК, и к аномалиями проводящей системы как дефектам развития различных структур сердца в период эмбрионального органогенеза [17]. Считается, что возникновение дополнительных атриовентрикулярных соединений связано с периодом образования атриовентрикулярных фиброзных колец. В результате нарушения их формирования у взрослого субъекта сохраняются мышечные волокна, соединяющие предсердия и желудочки только на ранних стадиях эмбриогенеза. Они составляют анатомическую основу дополнительных атриовентрикулярных соединений [32].

Выявлено также частое сочетание ПМК и АРХ с электрокардиографическим синдромом ранней реполяризации желудочков. При сочетании ПМК и синдрома ранней реполяризации желудочков нарушения сердечного ритма выявляются в 92,3% случаев [3, 20].

В целом синдромы предвозбуждения и ранней реполяризации желудочков достаточно часто сопутствуют ПМК, что следует учитывать в программе диагностического обследования данной категории пациентов.

С учетом факта прямого участия ионов магния в процессах коллагенообразования предполагается патогенетическая роль дефицита магния в развитии ПМК [12]. Магний регулирует калиевые и кальциевые ионные каналы, которые отвечают за процессы возбуждения-торможения кардиомиоцитов и важных для сокращения миокарда белков, к числу которых относятся прежде всего зависимые от аденозинтрифосфата выпрямительные калиевые каналы, участвующие в создании действующего потенциала. Регуляция возбудимости нервных и мышечных тканей происходит через «выпрямительный эффект» (т.е. путём увеличения притока K^+ внутрь клеток), который основан на блокировании Mg^{2+} транспорта K^+ из клетки. Зависимый от Mg калий-активируемый канал A1 контролирует сокращение гладких мышц при высоком уровне Ca^{2+}. При недостатке Mg активность этих белков нарушается, кардиомиоциты становятся сверхвозбудимыми, что и стимулирует развитие нарушений ритма сердца. Кроме того, дефицит Mg способствует нарушению гомеостаза калия в кардио-миоцитах за счёт изменения активности тех же калиевых выпрямляющих каналов, $Na+/K^+$-АТФ-аз и др. [2]. Установлено, что дефицит магния способствует появлению преимущественно желудочковых аритмий у пациентов с ПМК [11, 27].

Соответственно восполнение дефицита Mg нормализует уровни калия и активность всех перечисленных выше белков, что и способствует снижению риска возникновения аритмий. Благоприятный эффект лечения магнием при ПМК дал основание рекомендовать препараты магния не только в качестве стимуляторов коллагенообразования, но и для лечения аритмического синдрома [9, 12].

В генезе нарушений ритма и проводимости у больных ПМК ведущую роль играет и вегетативная дисфункция, являющаяся, как полагают, облигатным проявлением соединительнотканной дисплазии [20]. У большинства пациентов с ПМК выявляется симпатикотония, реже встречаются смешанные формы, редко – ваготония [20, 37]. Высокий тонус симпатического и парасимпатического звеньев регуляции у пациентов с дисплазией соединительной ткани характерен для наджелудочковой экстрасистолии, а повышенный симпатический тонус с недостаточным парасимпатическим влиянием – для желудочковых эктопических ритмов. При этом наиболее выраженный вегетативный дисбаланс наблюдался у пациентов с желудочковой экстрасистолией высоких градаций [11]. Отражением избыточных симпатических влияний считается и часто регистрируемая у пациентов с ПМК синусовая тахикардия [13]. О значимой роли вегетативной дисфункции в развитии нарушений сердечного ритма и проводимости при ПМК свидетельствуют и данные о наличии вегетативного характера нарушений у абсолютного большинства больных с дисфункцией синусового узла и/или СА-проведения, АВ-узла и АВ-проведения [15].

Склонность определенной части больных ПМК к хроническим инфекционным заболеваниям связывают в том числе с конституционально-детерминированными нарушениями цитокинового баланса, в частности с недостаточностью продукции интерферона-γ и фактора некроза опухоли α [1]. Установлено, что хронические очаги инфекции (тонзиллит, гайморит, бронхит) как потенциально проаритмогенные факторы достоверно чаще встречаются в группе ПМК с прогностически значимыми аритмиями (38,8%, $p<0,05$) [22]. Ранее P. Andrew et al. [25] отметили, что хронические холецистит и тонзиллит способствуют развитию кардиомиопатий вследствие длительного антигенного воздействия на кровеносные сосуды и вторичного нарушения биоэнергетического обмена в кардиомиоцитах.

Становится очевидной необходимость участия оториноларинголога, гастроэнтеролога, других специалистов в ведении молодых пациентов с ПМК. Выявление в когорте пациентов с ПМК уже на начальном этапе обследования экстракардиальной патологии, способствующей появлению аритмий, обеспечивает лечащего врача программой для оценки риска нарушений сердечного ритма и проводимости.

Особенности диспластического фенотипа пациента с ПМК и аритмическим синдромом. Перспективными представляются и результаты поиска взаимосвязи частоты и характера нарушений сердечного ритма с «внешним» диспластическим фенотипом [6, 15]. Генетически детерминированная и/или врожденная аномалия структуры и функции соединительной ткани, лежащая в основе ПМК, способствует формированию у данной категории больных диспластического фенотипа [20]. Хорошо известен «внешний вид» больного ПМК – астенический тип конституции, нарушение осанки, сколиотическая деформация позвоночника, воронкообразная деформация грудной клетки, крыловидные лопатки, арахнодактилия, гипермобильность суставов, продольное плоскостопие и др. [1, 9]. Замечено, что в фенотипе пациентов с ПМК и аритмическим синдромом преобладают астенический тип конституции, сколиоз и гипермобильность суставов [15]. Представляют интерес данные о долихостеномелии и арахнодактилии как о предикторах фибрилляции предсердий у лиц старших возрастных групп, а также об ассоциации воронкообразной деформации грудной клетки и гипермобильности суставов с вегетативной дисфункцией проводящей системы сердца – преимущественно у молодых пациентов [7, 15, 28].

Вопрос о причинах взаимосвязи костных признаков дисплазии соединительной ткани и аритмического синдрома у пациентов с ПМК, вероятно, может быть рассмотрен с позиций наследственных фибриллинопатий. В частности, мутации генов трансформирующего фактора роста β-рецепторов, сопровождающиеся повышенной его концентрацией на разных этапах эмбриогенеза, способны вызвать не только структурные изменения костной системы, но и изменения структуры и функции соединительной ткани сердца [7].

Вполне очевидно, что выявление внешних диспластических признаков, ассоциированных с аритмиями, можно использовать в качестве скрининга для определения тактики дальнейшего обследования.

Таким образом, значимость аритмологического аспекта проблемы у пациентов с первичным ПМК чрезвычайно высока и определяется фактом большой частоты его выявления в популяции людей молодого, а значит, трудоспособного, призывного и детородного возраста. Диапазон аритмий, выявляемых в случаях ПМК, отличается разнообразием. У одних пациентов сердечные аритмии имеют доброкачественный характер, не отражаясь на качестве жизни; у других вызывают кардиальный дискомфорт, ухудшают качество жизни, существенно не влияя на прогноз; у третьих (зачастую вне чёткой связи с субъективной переносимостью) носят потенциально жизнеугрожающий характер. В части случаев нарушения ритма и проводимости манифестируют внезапной сердечной смертью. В этой связи ориентация врачей на выявление кардиальных и экстракардиальных проаритмогенных факторов, некоторых особенностей диспластического фенотипа позволит оптимизировать тактику ведения, прогноз, решение вопросов экспертизы, что, в свою очередь, уменьшит вероятность развития тяжёлых аритмических осложнений у молодых пациентов с ПМК.

Литература

1. Гладких, Н.Н. Пролапс митрального клапана: клинико-патогенетический анализ с позиции дисплазии соединительной ткани: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Н.Н. Гладких. – Ставрополь, 2009. – 40 с.

2. Громова, О.А. Калийсберегающие свойства магния / О.А. Громова [и др.] // Кардиология. – 2013. – № 10. – С. 38–48.

3. Домницкая, Т.М. Аномально расположенные хорды сердца / Т.М. Домницкая. – М.: Медпрактика-М, 2007. – 96 с.

4. Евтушенко, С.К. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии (клиника, диагностика, лечение): руководство для врачей / С.К. Евтушенко, Е.В. Лисовский, О.С. Евтушенко. – Донецк: Издатель Заславский А.Ю., 2009. – 372 с.

5. Закирова, А.Н. Особенности внутрисердечной гемодинамики у пациентов с первичным пролапсом митрального клапана / А.Н. Закирова [и др.] / Инновации и прогресс в кардиологии: материалы Росс. нац. конгресса кардиологов (Казань, 24–26 сентября 2014 г.). – Казань, 2014. – С. 190.

6. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб.: Ольга, 2007. – 80 с.

7. Земцовский, Э.В. О частоте нарушений ритма сердца и показателях его вариабельности у лиц с марфаноидной внешностью / Э.В. Земцовский [и др.] // Вестн. аритмол. – 2010. – № 59. – С. 47–52.

8. Исакова, Е.Ю. Сопряженность поздних потенциалов желудочков с нарушениями ритма у пациентов с соединительнотканной дисплазией сердца и сопутствующей артериальной гипертензией / Е.Ю. Исакова, О.Н. Рагозин // Росс. кардиол. журн. – 2010. – № 2. – С. 14–17.

9. Клеменов, А.В. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / А.В. Клеменов. – М., 2005. – 136 с.

10. Малев, Э.Г. Распространенность, патогенетические механизмы и особенности ведения пациентов с пролапсом митрального клапана: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.Г. Малев. – СПб., 2014. – 42 с.

11. Москвина, Ю.В. Нарушения сердечного ритма у пациентов с дисплазией соединительной ткани в практике врача-терапевта: диагностическая тактика, прогноз: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Москвина. – Омск, 2012. – 22 с.

12. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (I пересмотр) // Росс. кардиол. журн. – 2013. – № 1, прилож. 1. – С. 1–32.

13. Нечаева, Г.И. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Г.И. Нечаева [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 6. – С. 43–47.

14. Новиков, В.А. Особенности клинико-функционального состояния и экспертной оценки военнослужащих с пролапсом митрального клапана: метод. рекомендации для врачей. – М., 2007. – 37 с.

15. Новикова, М.В. Особенности фенотипа и возможности обследования молодых пациентов с дисплазией соединительной ткани и аритмическим синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.В. Новикова. – Ставрополь, 2014. – 18 с.

16. Перекальская, М.А. Диспластическое сердце при системной недифференцированной дисплазии соединительной ткани / М.А. Перекальская, Л.И. Макарова, Е.А. Вихман // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 6, прилож. – С. 281.

17. Фомина, И.Г. Клинико-генетические аспекты синдрома преждевременного возбуждения желудочков: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.Г. Фомина. – М., 1991. – 45 с.

18. Ягода, А.В. Взаимосвязь нарушений сердечного ритма с ремоделированием миокарда и экспрессией молекул адгезии при пролапсе митрального клапана / А.В. Ягода, Л.Н. Гладких, Н.Н. Гладких // Анналы аритмологии. – 2014. – № 3. – С. 152–160.

19. Ягода, А.В. Диспластические синдромы и фенотипы в оценке изменений интервала QT при малых аномалиях сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких, Я.С. Григорян // Архивъ внутренней медицины. – 2011. – № 1. – С. 44–47.

20. Ягода, А.В. Малые аномалии сердца / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких. – Ставрополь: СтГМА, 2005. – 248 с.

21. Ягода, А.В. Первичный пролапс митрального клапана у взрослых. Диагностика, вопросы диспансеризации и врачебной экспертизы / А.В. Ягода, Н.А. Пруткова, Н.Н. Гладких. – Ставрополь: СтГМА, 2007. – 72 с.

22. Ягода, А.В. Факторы риска прогностически значимых нарушений сердечного ритма при дисплазии соединительной ткани / А.В. Ягода, М.В. Новикова, Н.Н. Гладких // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 60–63.

23. Яковлев, В.М. Основы клинической диагностики дисплазии соединительной ткани: руководство для практического врача / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, Е.Г. Бакулина. – Ставрополь: АГРУС, 2011. – 408 с.

24. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with Ventricular Arrhythmias and the prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – P. 247–346.

25. Andrew, P. Is there a link between atrial fibrillation and certain bacterial infections? / P. Andrew, A.S. Montenero // J. Cardiovasc. Med. [Hagerstown]. – 2007. – Vol. 8. – P. 990–996.

26. Avierinos, J.F. Risk, determinants, and outcome implications of progression of mitral regurgitation after diagnosis of mitral valve prolapse in a single community / J.F. Avierinos [et al.] // *Am. J. Cardiol*. – 2008. – Vol. 101. – P. 662–667.

27. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // Magnes. Res. – 2005. – Vol. 18. – P. 35–52.

28. Celletti, C. The multifaceted and complex hypermobility syndrome (a.k.a. Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type): evaluation and management through a rehabilitative approach / C. Celletti, F. Camerota // Clin. Ter. – 2013. – Vol. 164. – P. 325–335.

29. Chen, H.Y. Relationship of heart rate turbulence, heart rate variability and the number of ventricular premature beats in patients with mitral valve prolapse and non-significant regurgitation / H.Y. Chen // Int. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 135. – P. 269–271.

30. Corrado, D. Sudden death in young people with apparently isolated mitral valve prolapse / D. Corrado [et al.] // G. Ital. Cardiol. – 1998. – Vol. 28. – P. 600–602.

31. Gunduz, H. Heart rate turbulence and heart rate variability in patients with mitral valve prolapse / H. Gunduz [et al.] // Europace. – 2006. – Vol. 8. – P. 515–520.

32. Hahurij, N.D. Accessory atrioventricular myocardial connections in the developing human heart. Relevance for perinatal supraventricular tachycardias / N.D. Hahurij, A.C. Gittenberger-De Groot, D.P. Kolditz // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 2850–2858.

33. Han, Y. Cardiovascular magnetic resonance characterization of mitral valve prolapse / [et al.] // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2008. – Vol. 1. – P. 294–303.

34. Hayakawa, M. Natural history of mitral valve prolapse with respect to the heart size and ventricular arrhythmias / M. Hayakawa, T. Inoh // J. Cardiol. – 1987. – Vol. 14. – P. 81–87.

35. Khodasevich, L.S. Causes of death in athletes / L.S. Khodasevich, S.G. Kuzin, A.L. Khodasevich // European Researcher. – 2012. – Vol. 24. – P. 996–1007.

36. Knackstedt, C. Ventricular fibrillation due to severe mitral valve prolapse / C. Knackstedt [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 16. – P. 101–102.

37. Koutlianos, N.A. Non-invasive cardiac electrophysiological indices in soccer players with mitral valve prolapse / N.A. Koutlianos [et al.] // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. – 2004. – Vol. 11. – P. 435–441.

38. Li, J. Dysregulation of cell adhesion proteins and cardiac arrhythmogenesis / J. Li, V.V. Patel, G.L. Radice // Clin. Med. Res. – 2006. – Vol. 4. – P. 42–52.

39. Radojkovic-Cirovic, B. Ventricular arrhythmias and late potentials in mitral valve prolapse / B. Radojkovic-Cirovic [et al.] // Europace. – 2003. – Vol. 4 (Suppl.). – P. 83.

40. Terechtchenko, L. Autonomic tone in patients with supraventricular arrhythmia associated with mitral valve prolapse in young men / L. Terechtchenko [et al.] // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26. – P. 444–446.

41. Turker, Y. Predictors of ventricular arrhythmias in patients with mitral valve prolapse / Y. Turker [et al.] // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2010. – Vol. 26. – P. 139–145.

42. Verdjeo, H. Systemic vascular cell adhesion molecule-1 predicts the occurrence of post-operative atrial fibrillation / H. Verdjeo [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 150. – P. 270–276.

43. Yang, K-M. The time-domain signal-average ECG and heart rate variability in mitral valve prolapse syndrome and normal Taiwanese / K-M. Yang [et al.] // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 97. – P. 61.

A.V. Yagoda, N.N. Gladkikh

Arrhythmic syndrome in young people with mitral valve prolapse

Abstract. *Cardiac and extracardial risk factors of arrythmias in young patients with primary mitral valve prolapse are considered. The problem of cardiac arrhythmias and conduction in young patients with primary mitral valve prolapse is relevant in connection with high frequency (64,4–90,6%) and different prognostic significance. Clinically significant arrhythmias are mainly detected during Holter monitoring of the electrocardiogram, and in some cases only during transesophageal electrophysiological study. Stratification of patients to risk prognostically unfavourable arrhythmias is particularly important given the predominantly young age of the patients. Disorders of rhythm and conduction in these patients determine the severity of clinical picture, quality of life, prognosis and require solving issues of medical-social and military medical examination. The data about role of mitral regurgitation, false tendons, structural and functional heart remodeling, pathological QT interval, late potentials, variability and heart rate turbulence, accessory atrioventricular myocardial connections, autonomic dysfunction, magnesium deficit, chronic infection in pathogenesis of disorders of cardiac rhythm and conduction in young patients with mitral valve prolapse are presented. Provides information about the possible role of adhesion molecules in arrhythmogenesis in cases of mitral valve prolapse. External dysplastic phenotype of patient with mitral valve prolapse and arrhythmic syndrome is characterized. Orientation of doctors on timely detection of cardiac and extracardiac proarrhythmogenic factors will allow time to form the groups of patients with mitral valve prolapse at risk for appearance and/or types of arrhythmic complications.*

Key words**:** *mitral valve prolapse, arrhythmias, proarrhythmogenic factors, connective tissue* dysplasia.

Контактный телефон: 8-968-268-34-97; e-mail: ngladkih@mail.ru

УДК 37.026.008(7)

В.А. Соколов, И.В. Чмырев,
П.А. Кабанов, А.В. Самарев

Методические возможности совершенствования учебного процесса на кафедре термических поражений

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Рассматриваются методические возможности совершенствования учебного процесса на клинической кафедре академии. Показано, что внедрение различных технических устройств способствует выработке у обучающихся устойчивых теоретических знаний и практических навыков. Выявлено, что в условиях клиники опыт и авторитет преподавателя, четкое планирование времени занятия являются решающими факторами, определяющими мотивацию обучающихся к изучению конкретной дисциплины. Кроме того, одним из способов выявить у обучающихся интересы и затруднения, возникающие во время учебного цикла является система обратной связи. В этом плане повышается роль педагогического коллектива, прежде всего его способность оперативно реагировать на запросы обучающихся. С учетом этого в течение нескольких лет в последний день пребывания группы на кафедре проводился добровольный анонимный опрос слушателей и студентов по совершенствованию методических возможностей учебного процесса на кафедре термических поражений. Изучение как положительных, так и отрицательных ответов опроса дало профессорско-преподавательскому составу кафедры объективные данные для анализа эффективности методики преподавания дисциплины «Термические поражения» в условиях повседневной работы хирургической клиники. Установлено, что учебный процесс невозможен без сочетания разбора теоретических вопросов с присутствием курсантов на клинических разборах, их самостоятельной работой с больными в палатах, в перевязочных, в операционных во время выполнения хирургических вмешательств. По мнению обучающихся, указанные факторы являетюся наиболее значимыми с точки зрения обучения будущей врачебной деятельности. Подчеркнута значимость профессиональной подготовки преподавателей кафедры, врачебного и сестринского состава клиники, их человеческих качеств, отношения к курсантам и слушателям. Показано, что оперативное устранение отдельных недоработок способствует укреплению воинской и трудовой дисциплины коллектива кафедры и клиники, служит гарантом дальнейшего роста профессионального мастерства коллектива, в деле постоянного совершенствования учебного и лечебного процессов.*

Ключевые слова: *военная медицина, хирургическая клиника, подготовка специалистов, ожоги мирного и военного времени, методы педагогической работы, факторы мотивации, теория и практика лечения ожогов, цифровые технологии в учебном процессе, обратная связь, личный пример и авторитет преподавателя, совершенствование педагогического процесса.*

Введение. Одним из направлений модернизации системы высшего медицинского образования в нашей стране является активное внедрение и использование в педагогическом процессе современных компьютерных, цифровых видео- и информационных технологий, передовых образцов медицинского имущества и техники [7, 8]. Все большее распространение получает создание и постоянная модификация тематических учебных модулей. Последние могут включать теоретическую часть в виде лекций, контроль входного и итогового уровня знаний с помощью компьютерной оценки по теме занятия, изучение всего спектра существующего в настоящее время специализированного оборудования, отработку практических навыков по его применению на различных манекенах, в том числе с моделированием различных трудностей [3]. Естественным продолжением рассматриваемого процесса стало открытие 30 августа 2014 г. симуляционного центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА) – первого в структуре Министерства обороны Российской Федерации. Его структура и оснащение позволяют успешно решать вопросы подготовки всех обучаемых контингентов в профильных анестезиологическом, педиатрическом и хирургических модулях. Таким образом, учебные технологии рассматриваются как одно из средств обучения и контроля качества подготовки и уровня предметных достижений обучающихся [1]. Все это создает объективные предпосылки для решения одной из задач государственной важности – освоения будущими и уже дипломированными представителями военно-медицинской службы новейших образцов медицинского имущества.

Однако холодный расчет, прагматичность, формальное выполнение своих обязанностей, смещение акцента на технические, вспомогательные методы и явное сокращение удельного веса человеческого фактора — явления если не характерные, то довольно часто встречающиеся сегодня в клинической практике и педагогике [2, 9]. Кроме того, в настоящее время имеет место определенный дисбаланс между возросшим уровнем технического оснащения учебного процесса и изучением структуры ценностных ориентаций в процессе формирования будущих медицинских специалистов [4]. В связи с этим актуальным является вопрос: «…насколько эффективно преподаватели ис-

пользуют имеющиеся оценочные средства, которые способствуют мотивации студентов на прогресс в обучении, и не являются ли они «убийцами» их адекватной самооценки и хороших профессиональных амбиций?» [5, 6].

Цель исследования. Совершенствование методики преподавания раздела «Термические поражения» дисциплины «Хирургические болезни» на факультетах подготовки врачей.

Задача исследования. Поиск перспективных решений для повышения эффективности учебного и клинического потенциала кафедры в ходе подготовки всех контингентов обучаемых к будущей профессиональной деятельности.

Объект исследования. Процесс военно-профессиональной подготовки слушателей и студентов на кафедре термических поражений ВМА им. С.М. Кирова.

Материалы и методы. В период 2010–2014 учебных годов у 453 слушателей и студентов 6 курса факультетов подготовки врачей после завершения цикла обучения на кафедре проводился добровольный анонимный опрос по совершенствованию методических возможностей учебного процесса на кафедре термических поражений. В письменной форме предлагалось ответить на два вопроса: 1) Что положительного было в учебном процессе на кафедре и в клинике? 2) Какие отмечались недостатки в процессе обучения на кафедре и в клинике? Для исключения любых объективных и субъективных факторов опрос проводили после принятия зачета. Ответы систематизировались, анализировались и обсуждались с профессорско-преподавательским составом кафедры.

Результаты и их обсуждение. Из 453 анкет в 321 ответы были положительные (первая группа), в 132 анкетах были отрицательные ответы (вторая группа). Обследуемые первой группы наиболее часто отмечали активное привлечение курсантов и студентов к повседневной клинической работе на кафедре. В целом, распределение ответов было следующим:

– самостоятельная работа обучающихся под руководством преподавателя в составе перевязочных и операционных бригад; ротация по функциональным подразделениям клиники, что давало возможность ознакомиться со всеми категориями пострадавших, находящихся на лечении, – 112 (34,9%);

– отношение медицинского персонала клиники к обучающимся в соответствии с принятыми нормами этики и деонтологии – 66 (20,6%);

– хорошая организация учебного процесса, удачное сочетание теории и практики, изучение темы занятия на примере тематических больных с учетом динамики их состояния, сбалансированная по содержанию программа цикла – 44 (13,7%);

– проведение подробного клинического разбора обожженных, поступивших в клинику по скорой помощи; демонстрации пострадавших с учетом динамики их состояния и определившегося исхода – 35 (10,9%);

– высокий уровень подготовки и эрудиция преподавателей; четкость, конкретность, доступность изложения и восприятия сложных учебных вопросов – 34 (10,6%);

– мультимедийное сопровождение учебных конференций и клинических демонстраций; обширный иллюстративный материал в учебных пособиях, подготовленных сотрудниками кафедры, – 17 (5,3%); комплексный разбор темы с учетом знаний по смежным дисциплинам – 12 (3,7%); хорошие бытовые условия на кафедре – 1 (0,3%).

Распределение ответов второй группы обучающихся таково:

– необходимость выполнения ремонта одного из учебных классов, находящегося в подвальном помещении, – в 63 (47,7%);

– недостаточная организация учебного процесса (короткие перерывы); нехватка помещений (по причине чего большая по численности учебная группа занимается в одном классе); одновременная самостоятельная работа в перевязочной курсантов и слушателей ординатуры (в связи с чем комментарии преподавателей не всегда соответствовали изучаемой теме занятия); отсутствие на кафедре библиотеки; в перевязочной – хирургических перчаток маленьких размеров – 12 (9,1%);

– неуважительное отношение отдельных представителей среднего и младшего медицинского персонала клиники к обучающимся – 10 (7,6%);

– очень короткий по учебному времени цикл – 9 (6,8%);

– затянувшиеся сроки издания учебника и необходимость обновления внешнего вида ряда демонстрационных таблиц и схем – 8 (6,8%);

– жесткие требования со стороны преподавателей к 100% посещаемости занятий, прибытию на кафедру слушателей в военной форме одежды – 6 (4,5%);

– маленький гардероб для курсантов; отсутствие буфета и автомата по продаже горячего кофе и чая для обучающихся – 5 (3,8%);

– высокие требования к отработкам пропущенных занятий; написание реферата по пропущенной теме занятия как одной из форм отработки – 4 (3,0%);

– необходимость отрабатывать опоздания на занятия – 3 (2,3%);

– на учебных утренних конференциях демонстрируются фотографии только обожженных пациентов и практически не демонстрируются поступившие для выполнения пластических операций – 3 (2,3%);

– невозможность всем желающим ассистировать в составе хирургических бригад – 3 (2,3%);

– отсутствие трансляций из операционной в режиме реального времени и точки доступа к wi-fi – 2 (1,5%);

– отсутствие на кафедре цикла обучения по «Термическим поражениям» в интернатуре и ординатуре – 2 (1,5%);

– отсутствие баз кафедры в других профильных лечебных учреждениях города – 1 (0,8%).

Таким образом, целенаправленное использование обратной связи с обучающимися позволяет в определенной степени персонализировать процесс оценки эффективности учебного процесса на кафедре. Например, по мнению слушателей, необходимо чаще использовать мультимедийные технологии для представления разнообразных форм информации: фото, таблицы, полноцветный анимированный видеоряд и т. д. Кроме того, мультимедийные технологии являются обязательным атрибутом при разборе теоретических вопросов, необходимы для ознакомления учебных групп с наиболее интересными клиническими случаями при обсуждении поступивших больных или наиболее тяжелых контингентов пострадавших, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии и реанимации, способствуют психологической подготовке будущих врачей к самостоятельной работе с весьма сложным контингентом больных. В в качестве основных положительных моментов преподавания цикла «Термические поражения» слушатели отметили его практическую направленность, доброжелательное отношение коллектива кафедры и сотрудников клиники к слушателям, курсантам и студентам, а также высокую профессиональную подготовку профессорско-преподавательского состава, его умение использовать те оценочные факторы, которые в наибольшей степени способствуют мотивации на прогресс в обучении. В преддверии выпуска у многих обучающихся появляется четкое представление о персональных возможностях, о степени усвоения практических навыков, готовности к самостоятельной профессиональной деятельности вдали от стен академии. Особенно эта мысль начинает доминировать во время практической части занятий, когда, пусть и под контролем преподавателя, но все же самостоятельно приходится работать с обожженными в перевязочных, зачастую принимать лично решения при моделировании конкретных клинических случаев. Среди недостатков при прохождении цикла отмечены: короткий по продолжительности цикл (9 дней), отсутствие возможности пройти практику в ожоговых отделениях городских больниц и возможность продолжить совершенствование своего профессионального мастерства в интернатуре и ординатуре. Руководству кафедры следует обратить внимание на внешний вид учебных и служебных помещений, на наличие в клинике бытовых приборов, которые являются необходимым атрибутом современной жизни (аппараты по продаже горячих напитков, точки доступа к бесплатному wi-fi и др.).

При подготовке квалифицированного специалиста в академии не должно быть неучтенных мелочей.

Выпуск нового учебника и сборника проверочных задач в 2012–2014 гг., введение в программу последипломного образования цикла «Термические поражения и пластическая хирургия» позволили устранить ряд негативных недостатков. Планируемый переезд клиники к 2020 г. в новое здание, разъяснительная и воспитательная работа со средним и младшим медицинским персоналом, более детальное планирование учебного времени позволит в будущем свести к минимуму количество критических замечаний.

Заключение. Проведение регулярных анонимных опросов в завершающий день цикла позволяет оценить планирование и организацию учебной работы на клинических кафедрах. Это дает возможность определенной объективизации эффективности проведения практической и теоретической части занятий как с больными в палатах, перевязочных и операционных, так и разбору теоретических вопросов с использованием современных учебных технологий. Кроме того, проведенная работа выявила большую значимость человеческого фактора во взаимосвязи «преподаватель (сотрудник кафедры) – обучающийся». Профессиональная и общеобразовательная подготовка наставника, воспитание и доброжелательность сотрудников клиники играют важную роль в процессе успешной мотивации слушателей при усвоении учебной программы. Практическая реализация предложенной и апробируемой на кафедре термических поражений и пластической хирургии методики, по мнению педагогического коллектива, способна содействовать повышению качества подготовки специалистов и росту квалификации педагогических кадров Военно- медицинской академии им. С.М. Кирова.

Литература

1. Абдулгалимова, Г.Н. Компьютерная система подготовки студентов медицинских вузов к будущей профессиональной деятельности: дисс. … канд. пед. наук. – Махачкала, 2010. – 181 с.
2. Алипов, Н.Н. Контроль знаний в медицинских вузах: проблемы и пути решения / Н.Н. Алипов, А.В. Соколов, О.В. Сергеева // Мед. образование и проф. развитие. – 2013. – № 4. – С. 55–63.
3. Андреенко, А.А. Применение современных образовательных технологий в процессе обучения анестезиологов – реаниматологов по программе учебного модуля «Трудные дыхательные пути» / А.А. Андреенко [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2015. – № 1 (49). – С. 221–226.
4. Бороева, О.П. Ценностная составляющая в подготовке будущего медицинского специалиста. Ученые записки Забайкальского государственного университета / О.П. Бороева // Профессиональное образование, теория и методика обучения. – 2009. – № 6. – С. 120–125.
5. Васильева, Е.Ю. Стандарты контроля качества обучения в медицинском вузе: учебное пособие / Е.Ю. Васильева [и др.]. – Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2012. – 283 с.
6. Гетман, Н.А. Подготовка преподавателя медицинского ВУЗа к оцениванию результатов освоения Федерального образовательного стандарта / Н.А. Гетман, Е.Н. Котенко, Е.В. Усачева // Современные наукоемкие технологии. – 2015. – № 5. – С. 53–57.
7. Ермолаева, О.Ю. Применение компьютерных технологий в учебном процессе на кафедре ботаники ЮФУ / О.Ю. Ермолаева // Вестн. Новосиб. гос. пед. ун-та. – 2013. – № 3. – С. 59–64.

8. Мирошниченко, Ю.В. Проблемы и перспективы инновационного развития технического оснащения военной медицины / Ю.В. Мирошниченко [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2016. – Т. 337, № 6. – С. 13–17.

9. Эльгаров, А.А. Организация учебно-образовательного процесса на кафедре пропедевтики внутренних болезней на современном этапе / А.А. Эльгаров [и др.] // Клин. мед. – 2014. – № 8. – С. 65–70.

V.A. Sokolov, I.V. Chmyrev, P.A. Kabanov, A.V. Samarev

Methodical possibilities of improving the educational process at the Department of thermal injuries

Abstract. *It was discussed the methodical possibilities of improving the educational process in the clinical departments of the Academy. It was shown that the introduction of various technical devices helps develop students' sustainable theoretical knowledge and practical skills. It was revealed that in the clinic, experience and authority of the teacher, a clear lesson planning time are crucial factors in determining the motivation of students to study a particular discipline. In this work, the role of the teaching staff, especially its ability to respond promptly to requests of students. Furthermore, one of the ways to identify students' interests and difficulties encountered during the training cycle is a feedback system. In this respect it is enhances the role of the teaching staff, especially its ability to respond quickly to requests for students. Given that, for several years, on the last day of staying the group at the department, a voluntary anonymous survey of students and students on improvement methodological possibilities of the educational process at the Department of thermal injuries was carried out. The study of both positive and negative answers given faculty chair of objective data to analyze the effectiveness of teaching methods «thermal injury» in the conditions of daily operation of the surgical clinic. It was found that the educational process is not possible without the combination of analysis of theoretical issues with the presence of students in the clinical analyzes of their independent work with patients in the wards, in the dressing rooms, operating while performing surgery. According to students, these factors are the most significant in terms of the training of future medical practice. It emphasizes the importance of training teachers of the department, medical clinics and nursing staff, their human qualities, related to cadets and students. It is shown that the prompt elimination of certain defects helps to strengthen military discipline and labor collective of the department and clinic serves as a guarantor of professional skill of the team for further growth in the continuous improvement of the educational and therapeutic processes.*

Key words**:** *military medicine, surgical clinic, training, peacetime and wartime burns, methods of pedagogical work, motivation factors, the theory and practice of the treatment of burns, digital technology in the learning process, feedback, personal example and authority of teachers, improving the educational process.*

Контактный телефон: +7-905-271-23-32; e-mail: vsokolov60@mail.ru

УДК 083:615.1:355.724.3

А.А. Будко[1], Н.Ю. Бринюк[2]

Уникальное свидетельство об организации медицинского обеспечения русской армии в Первой мировой войне

[1]Военно-медицинский музей, Санкт-Петербург
[2]Военная академия Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации, Санкт-Петербург

Резюме. *Представлены основные вехи организаторской и медицинской деятельности Н.А. Вельяминова во время Первой мировой войны, которые отражены академиком в хранящейся в Военно-медицинском музее уникальной рукописи – «Очерки военно-санитарного дела в Отечественной войне 1914–1917 гг. и воспоминания академика Вельяминова». Николай Александрович Вельяминов (1855–1920) – опытный врач, ученый, участник пяти войн, организатор военно-медицинской службы, руководитель ряда медицинских учреждений и врачебных организаций – имел высокий авторитет в медицинском сообществе. Представитель аристократического рода, он общался с деятелями высшего военного командования и правительства, вращался в великосветских кругах, хорошо знал всю императорскую семью. В годы войны Н.А. Вельяминов более года состоял инспектором хирургической помощи в армии при Ставке Верховного главнокомандующего, затем в 1916 г. возглавлял санитарный отдел гвардейской армии и одновременно являлся при ней особоуполномоченным Российского общества Красного Креста, а в 1917 г. был главным полевым санитарным инспектором Русской армии. Осведомленность Н.А. Вельяминова в лечебно-эвакуационных вопросах была огромной и нашла воплощение в его рукописи, где подробно и достоверно отражены состояние лечебно-эвакуационного дела в армии, работа Главного Военно-санитарного управления, деятельность благотворительных организаций и множество других вопросов. Составление труда было начато автором в конце Первой мировой войны на основе документов и дневниковых записей. В настоящее время планируется научная публикация рукописи, что станет для российского исторического сообщества заметным событием, позволит открыть целый ряд неизвестных страниц организации медицинского обеспечения Русской армии в 1914–1917 гг., поможет вернее оценить итоги деятельности медицинской службы, значительная часть которых до сих пор вызывает вопросы историков.*

Ключевые слова: *Первая мировая война, Русская армия, медицинское обеспечение, Н.А. Вельяминов, рукопись, воспоминания, документы.*

Результаты работы военно-санитарной службы Русской армии в Первой мировой войне в значительной степени остались неопределёнными. Подсчитанные санитарные итоги войны весьма приблизительны, многие оценки были сделаны в годы советской власти, под влиянием жесткого идеологического давления. Воспоминания, оставленные рядовыми врачами, руководителями лазаретов, госпиталей, эвакуационных пунктов и т. п., не могут претендовать на широту и объективность изложения.

В фондах Военно-медицинского музея, насчитывающих более 450 тыс. единиц хранения, на протяжении уже нескольких десятилетий хранится уникальный труд, принадлежащий перу видного деятеля отечественной военной медицины, одного из крупнейших медиков-участников Первой мировой войны – академика Николая Александровича Вельяминова (1855–1920).

«Вестник Российской военно-медицинской академии» уже подробно освещал на своих страницах личность и научные достижения этого выдающегося отечественного ученого [2]. Н.А. Вельяминов был участником пяти войн конца XIX – начала XX вв. В годы последней для империи войны, как указывает советский историк медицины В.М. Корнеев [4], в Русской Императорской армии не было другого военно-медицинского деятеля, который бы обладал столь «многосторонним боевым опытом», как Николай Александрович.

С 1895 г. Н.А. Вельяминов преподавал в Императорской военно-медицинской академии (ИВМА), а с 1910 по 1912 гг. являлся её начальником. Однако в 1912–1914 гг. из-за принципиальных разногласий с руководством Главного военно-санитарного управления (ГВСУ) и Военного министерства он был удалён из ИВМА, а затем и из состава Военно-медицинского ученого комитета [1]. Таким образом, «один из самых опытных хирургов, прекрасный организатор, был полностью устранен из русской армии» [4], и за ним осталась лишь небольшая должность директора Мариинской для бедных и Александринской женской больниц.

Начало Первой мировой войны Н.А. Вельяминов встретил в отпуске в своём имении Гарболово под Санкт-Петербургом. Опытный врач не смог остаться в стороне от событий. Он писал впоследствии: «… я почувствовал всеми фибрами моей души, что мое место, как одного из старейших русских хирургов, имевшего за спиной опыт четырех кампаний – там, в рядах нашей армии» [3]. Николай Александрович

немедленно предложил свои услуги обществу Красного Креста.

В начале Первой мировой войны Н.А. Вельяминов принял участие в работе Главного управления Российского общества Красного Креста (РОКК). Ему удалось провести в жизнь предложения об оборудовании и отправке на фронт первой партии подвижных рентгеновских станций, организации на театре войны помощи душевнобольным и, что тогда имело наибольшее значение, о введении на фронте института хирургов-консультантов.

В августе 1914 г. Н.А. Вельяминов был приглашен великим князем Николаем Николаевичем «состоять при Верховном Главнокомандующем для инспектирования постановки хирургического дела в армии». В критические моменты он командировался Ставкой на ответственные участки фронта.

В 1916 г. Николай Александрович был назначен начальником санитарного отдела Войск гвардии, а также, по договоренности с командиром гвардии генералом В.М. Безобразовым, одновременно занял при его штабе и должность особоуполномоченного РОКК. За несколько месяцев пребывания в гвардейских войсках Н.А. Вельяминову удалось на практике реализовать свой богатый опыт военного врача-администратора, достичь единства государственной и общественной помощи войскам [3].

В конце августа 1916 г., после полученной на фронте контузии, в связи с переформированием Гвардейского отряда и сменой в нем командования Н.А. Вельяминов уехал в Петроград, а 3 сентября был отчислен из Военного ведомства. На исходе того же года он выступил с критикой состояния медицинской службы и предложениями по ее реорганизации на заседаниях Петроградского общества врачей военного ведомства, в медицинской печати и на XIV съезде Русского хирургического общества Н.И. Пирогова [4], после чего был вновь призван в Ставку для составления штатов Управления Главного полевого санитарного инспектора, во главе которого должен был встать сам.

Казалось, что Февральская революция, свергнувшая слабый режим последнего императора, позволит Н.А. Вельяминову реализовать решения XIV Пироговского съезда в полной мере. Однако из-за всеобщей анархии в армии и тылу, а также дискредитации лиц, заподозренных в сотрудничестве с царским режимом, в июне 1917 г. Николай Александрович покинул службу.

Октябрьской революции Н.А. Вельяминов не принял. В голодавшем, охваченном тифом Петрограде он испытывал нужду и лишения, жил в темной холодной квартире, был одинок и морально подавлен разразившимся хаосом.

В годы, последовавшие за Октябрьской революцией, профессиональная деятельность Н.А. Вельяминова не прервалась: он занимался преподавательской работой в Женском медицинском институте, записью воспоминаний, составлением фундаментального труда, материалы для которого ученый собирал более 30 лет, «Учение о болезнях суставов с клинической точки зрения», вышедшего уже после его смерти; положил начало работе над книгой «Основы военно-полевой хирургии» [2].

В последние годы жизни Николай Александрович отдал много времени и сил созданию сочинения, обобщающего опыт российской медицинской службы в последней войне империи, которое он назвал «Очерки военно-санитарного дела в Отечественной войне 1914–1917 гг. и воспоминания академика Вельяминова». Этот труд был начат хирургом в сентябре 1917 г. и вот уже сто лет ждёт своего читателя – историка отечественной военной медицины, врача-организатора медицинской службы и просто любителя российской истории.

Рукопись Н.А. Вельяминова поступила в Военно-медицинский музей во второй половине XX в. в составе фонда крупного отечественного хирурга И.И. Джанелидзе, который в 1921 г., наряду с председателем С.В. Гольдбергом и членами Н.Н. Петровым, Н.В. Вихревым и А.В. Мельниковым, состоял в комиссии Русского хирургического общества Н.И. Пирогова для рассмотрения личных бумаг и материалов, принадлежавших при жизни почетному члену Н.А. Вельяминову и имеющих историческое значение, – с целью передать наиболее ценные из них в музей общества.

«Очерки ...» представляют собой глубокий анализ деятельности лечебно-эвакуационных учреждений, описание работы военно-санитарного ведомства и общественных организаций по обеспечению эвакуации и медицинской помощи в армии, рассказ о страданиях раненых и больных, о жизни населения, бытовых и боевых перипетиях Великой войны; рисуют портреты встретившихся на пути учёного медиков, военных и общественных деятелей.

Н.А. Вельяминов планировал создание труда из 4-х частей, 1-я из которых посвящалась автором деятельности при Ставке Верховного главнокомандующего в 1914–1915 гг., вторая – руководству санитарным отделом Гвардейской армии, третья – пребыванию на посту Главного полевого санитарного инспектора, четвертая – подведению итогов и выводов войны. К сожалению, из планировавшихся Н.А. Вельяминовым четырех частей в музее хранятся только две, – очень обширные, содержащие более 1000 страниц текста, сложенных в 7 пухлых папок. Возможно, «Очерки ...» не были закончены автором, однако существует и другая вероятность: недостающие части могли оказаться в распоряжении остальных членов комиссии Пироговского общества. Во всяком случае, нельзя терять надежды, что и они когда-нибудь будут выявлены и опубликованы.

Надо отметить, что Николай Александрович писал свой обширный труд лично, не прибегая к чьей-либо помощи. Поэтому почерк ученого, терпящего голод, работавшего в холодной и темной квартире, иногда теряет свою прежнюю отчетливость, от усталости появляются описки...

Первая часть «Очерков ...» под заголовком «Первый год войны. В распоряжении Верховного Глав-

нокомандующего» разделена автором на 14 глав в соответствии с разнообразием функций и заданий, выполненных в этот период. Кроме «инспектирования постановки хирургического дела в армии», что первоначально вверялось Н.А. Вельяминову Ставкой, в критические моменты командование направляло его на ответственные участки фронта, где он руководил упорядочением эвакуации, противоэпидемической работой, проверял качество оказания медицинской помощи и условия содержания раненых в госпиталях, военно-санитарных поездах и лазаретах, оказывал методическую помощь сотням и тысячам врачей и военных деятелей, оперировал…

Нередко автор упоминает о тяжести и неопределённости своего положения в Ставке; третировании и противодействии, выказываемыми ему – тайному советнику и академику! – со стороны высших офицеров штаба Верховного главнокомандующего – генералов Н.Н. Янушкевича (начальника штаба) и Н.А. Данилова (квартирмейстера).

В главах первой части описываются многочисленные путешествия автора, совершённые как по собственной инициативе, так и по поручению великого князя Николая Николаевича – по дорогам Белоруссии, Польши, Галиции; посещения хирургом городов и местечек – Ковны, Вильны, Варшавы, Лукова, Ивангорода, Люблина, Львова, Тарнова, Ярослава, Перемышля, Брест-Литовска и многих других… Осмотренные автором лечебные и эвакуационные заведения оцениваются им по пятибалльной шкале. Периоды посещения того или иного района предваряются описанием военно-стратегической обстановки, завершаются впечатлениями и наблюдениями, занесенными ученым в свою записную книжку.

В повествовании находят отражение особенно драматичные эпизоды войны: например, положение Варшавы осенью 1914 г., когда во время наступления германских войск она превратилась в «пробку» на путях эвакуации – место скопления огромных масс раненых. В этот период автор тесно общается с уполномоченным РОКК А.И. Гучковым и руководителями города, вместе с которыми ему удается принять ряд мер для упорядочения приема раненых в передовые лечебные учреждения и организации их эффективной эвакуации в тыл.

В следующих главах рассказано о сложившейся в войсках Северо-Западного фронта тяжелой эпидемической обстановке, о неустроенности инфекционных госпиталей во время боев русской армии на реках Бзуре и Равке. Здесь же автор вспоминает, как «с большим трудом и немалыми неприятностями» [3] организовал хирургическую помощь в госпитале на станции Тересин.

Весной 1915 г. Н.А. Вельяминов был командирован в Галицию и Карпаты. Эта командировка проходила для немолодого хирурга в тяжелых условиях, по горным дорогам и перевалам. Он застал войска 3-й и 8-й армий завязшими в снегах, лишенными тыловых путей эвакуации, размещенными в грязных и полуразрушенных сельских местечках… Н.А. Вельяминову удалось внести значимый вклад в организацию противоэпидемической защиты в 8-й армии, командующий которой, генерал А.А. Брусилов, с должным вниманием отнесся к выполнению рекомендаций опытного военного врача.

Середина лета 1915 г. застала Н.А. Вельяминова в Ковеле и Холме во время отступления 3-й, 5-й и 13-й армий. Вместе с войсками в направлении тыла двигались волны беженцев. Повсюду свирепствовала холера. Критическая обстановка побудила Николая Александровича вернуться в Ставку с экстренным докладом.

Последняя командировка Вельяминова состоялась в сентябре 1915 г.; затем, после вступления императора Николая II на пост Верховного главнокомандующего, Николай Александрович осознал бесполезность своих усилий на прежней должности и вернулся в Петроград. Резюмируя события, происходившие с ним в Ставке в 1914–1915 гг., он записал в «Очерках …»: «В сущности, этот первый год войны было одно сплошное душевное волнение и нравственное мучение, одна сплошная борьба… за право одного из старейших русских хирургов быть только полезным родной армии…» [3].

Вторая часть рукописи, «Второй год войны. При войсках Гвардии», была разделена Н.А. Вельяминовым всего лишь на 2 главы; такая структура была выбрана им не случайно, ведь 1916 г. стал периодом кропотливой будничной работы по организации медицинского обеспечения целой армии, обустроенного им в тылу (1 глава) и проверенного в военных условиях (2 глава 2 части).

Вельяминов – сын офицера-преображенца, в свое время послуживший младшим врачом Семеновского и старшим врачом Преображенского полка, уделил много страниц своих воспоминаний судьбам Гвардии в годы Первой мировой войны. Десятки строк воспоминаний Н.А. Вельяминова посвящены характеристике личных качеств командующего Гвардией – генерала от кавалерии Владимира Михайловича Безобразова и подчиненных ему офицеров штаба. С особой пронзительностью звучит в воспоминаниях Н.А. Вельяминова описание эпизода высочайшего смотра Гвардии в декабре 1915 г.

Николай Александрович чрезвычайно подробно, почти в форме отчета, пишет о тех мерах, которые были предприняты им для организации медицинского обеспечения войск Гвардии как в период стоянки в тылу, так и при выдвижении на фронт. И, когда войска вступили в военные действия, именно принятые им меры позволили в экстренных условиях обеспечить эффективную эвакуацию и успешное оказание медицинской помощи раненым в боях гвардейцам.

Бездарное использование Гвардии в боях на р. Стоход, ее массовая гибель стали трагедией для Н.А. Вельяминова. Он ставит это в вину Ставке и командующему Юго-Западным фронтом генералу А.А. Брусилову. Боль Н.А. Вельяминова за русскую

Гвардию вполне понятна: до самого конца он чувствовал себя её детищем, гордился принадлежностью к ней и даже испытывал счастье, что ему удалось стать единственным начальником санитарного отдела штаба войск Гвардии, «где я начал свою службу России и где через 40 лет почти ее кончил; я счастлив и тем, что я был единственный врач в Русской армии, достигший того, что я проповедовал 40 лет, т[о] е[сть] объединивший в своих руках как военно-санитарное дело, так и частную помощь и поставленный совершенно самостоятельно, будучи подчинен только одному командующему войсками» [3].

«Очерки ...» Н.А. Вельяминова являются уникальным, ценнейшим для современного историка документом. При отсутствии медицинского отчета Русской армии в Первой мировой войне «Очерки ...» существенно восполняют пробелы в историческом освещении особенностей работы в этой войне военно-санитарной службы, способов помощи ей со стороны общественности и даже оценке размеров санитарных потерь армии. В рукописи приведены не только описания осмотров сотен госпиталей и лазаретов с замечаниями и выводами автора, но и систематизированные в таблицы статистические сведения, отражающие особенности эвакуации, организации медицинской помощи, заболеваемости и т. д.

Автором отражены вопросы комплектования армии медицинским составом, медикаментами, транспортом; описаны обстоятельства авиационных налетов на медицинские учреждения, условия их развертывания и эвакуации, первые шаги по организации противохимической защиты и лечению отравленных боевыми отравляющими веществами и целый ряд других вопросов, стоявших перед медиками во время Первой мировой войны. Немало страниц уделено автором проблемам взаимоотношений военной власти и благотворительных организаций, энтузиазма общественности, стремящейся оказать посильную помощь Русской армии против сильного врага. Так, исполненные теплой благодарности страницы посвящены Н.А. Вельяминовым польскому «Обществу санитарной помощи», немало сделавшему для спасения русских солдат, боровшихся с германскими войсками на польской земле.

Таким образом, «Очерки ...» являются не только богатейшим источником для изучения условий работы медиков, но и своеобразной энциклопедией жизни и деятельности фронта и тыла, общественных настроений и военной повседневности Первой мировой войны.

Ценность «Очерков ...» определяется как масштабом личности автора, являвшегося признанным светилом российской медицины, так и его осведомленностью. Н.А. Вельяминов неделями жил в Ставке Верховного главнокомандующего, делал доклады императору Николаю II, великому князю Николаю Николаевичу, общался с Верховным Начальником санитарной и эвакуационной части принцем А.П. Ольденбургским, пользовался дружбой и доверием императрицы Марии Федоровны и др. Конечно, воспоминания врача, карьера которого всегда была окружена недоброжелательством завистников, холодностью карьеристов, пренебрежением власть имущих, не лишены определенной пристрастности... Однако, на наш взгляд, некоторые острые оценки, сделанные Н.А. Вельяминовым современникам, вносят дополнительные цвета в историческую палитру повествования, позволяют нам более ярко увидеть сложность межличностных отношений, неоднозначность происходивших в российском обществе начала XX в. процессов и политических течений...

Деятельность Н.А. Вельяминова – военного врача, отличавшегося твердостью и принципиальностью в отстаивании своих убеждений, – всегда, а в особенности в годы Первой мировой войны, была направлена на облегчение положения жертв военных действий, улучшение условий жизни войск и населения. Кроме того, он настаивал на повышении в армии роли врачей, остававшихся традиционно бесправными в армии почти до конца Первой мировой войны, на создании планомерной системы эвакуации, а не беспорядочного «вывоза» раненых в тыл, на системной подготовке и научном консультировании медицинского персонала и многих других принципах, которые впоследствии найдут осуществление в советской системе «этапного лечения с эвакуацией по назначению». Все эти идеи, исповедуемые Н.А. Вельяминовым, не раз настойчиво отражены автором в «Очерках ...».

Тема борьбы с пороками, присущими военно-санитарной службе Русской армии, а отчасти и деятельности благотворительных организаций, красной нитью проходит перед читателем на страницах рукописи. Николай Александрович приложил немало усилий к исправлению недостатков и созданию эффективной системы лечения и эвакуации раненых и больных воинов. Высказывая актуальную критику по вопросам медико-санитарного обеспечения армии и бедственного положения беженцев, обнаружив независимость суждений и представив ряд конкретных предложений по улучшению ситуации, Н.А. Вельяминов мешал самоуспокоению и инертности руководства, а потому вызывал резкое недовольство со стороны представителей военного командования и верхов ГВСУ. Его принципиальная позиция раздражала многих, встречала со стороны бюрократических кругов массу препон и интриг и создала ему немало врагов, о чем он с горечью упоминал в своих воспоминаниях.

«Очерки ...» Н.А. Вельяминова написаны живым литературным языком. Факты и перипетии судеб тысяч раненых солдат и офицеров, спасающих их жизни врачей и медсестер, которые выдающийся хирург описывает скупыми и точными красками, за долгие годы привыкнув оценивать происходящее с профессиональной точки зрения, иногда вызывают даже у него, видевшего немало бесчеловечных зрелищ войны, чувство ужаса. Свидетельство выдающегося хирурга, очевидца и участника событий позволяет нам по-новому увидеть панораму Первой мировой во-

йны, оценить роль в событиях её участников, осознать масштабы разрушавшей страну трагедии.

Умер Н.А. Вельяминов в бедности и забвении 9 апреля 1920 г. На могиле ученого на Волковском кладбище в Санкт-Петербурге пожертвованиями сослуживцев и учеников в 1931 г. был сооружен памятник работы скульптора И.В. Крестовского. Еще одним памятником ученому, как мы надеемся, станет публикация его труда, написанного автором для того, чтобы потомками не был забыт опыт страшной и разрушительной войны, не были повторены прежние ошибки, а главной ценностью навсегда оставалась человеческая жизнь...

Сам академик Н.А. Вельяминов оценку своей деятельности на поприще военно-полевого хирурга и врача-организатора предоставил суду потомков. «... Теперь я спрашиваю себя, <...> стоило ли бороться и принес ли я армии какую-либо пользу? Не знаю, это должны сказать мои читатели. Я знаю лишь одно, что поступать, как я поступал, повелевали мне моя совесть и моя горячая любовь к Родине...» [3] Несомненно, современный читатель по достоинству оценит неутомимую и принципиальную деятельность выдающегося русского хирурга на пользу своей стране, во благо страждущим на войне защитникам Родины.

Литература

1. Будко, А.А. «Единственный врач в Русской армии, поставленный совершенно самостоятельно...» Организатор, теоретик и практик военно-полевой хирургии Н.А. Вельяминов / А.А. Будко, Н.Ю. Бринюк // Воен.-истор. журн. – 2016. – № 4. – С. 60–65.
2. Будко, А.А. Н.А. Вельяминов – хирург, организатор и историк медицины (к 100-летию начала Первой мировой войны) / А.А. Будко, Ю.В. Ивановский // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2013. – № 4 (44). – С. 256.
3. Вельяминов, Н.А. Очерки военно-санитарного дела в отечественной войне 1914–1917 гг. и воспоминания академика Вельяминова / Н.А. Вельяминов. – Рукопись. – ВММ МО РФ. – Предисловие. Папка 1. – Л. 5, 47; 51. – Ч. II. Папка 5. – Л. 125.
4. Корнеев, В.М. Н.А. Вельяминов / В.М. Корнеев. – Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, 1962. – С. 6, 62, 67.

A.A. Budko, N.Yu. Brinyuk

The unique testimony about the organization of medical support of the russian army in the World War I

Abstract. *The article presents the main milestones of organizational and medical activities of N.A. Velyaminov at the time of the World War I, which are reflected in the unique manuscript – «Essays on the military-sanitary service in the patriotic war of 1914–1917 and memories of the academician Velyaminov», which is stored in the Military Medical Museum (Saint-Petersburg). It belongs to the pen of the outstanding Russian doctor, surgeon, academician of the Imperial Military-Medical Academy – Nikolay Aleksandrovich Velyaminov (1855–1920). The representative of aristocratic family, he talked with the leaders of senior military leadership and the government, moved in high society circles, knew all the imperial family. During the war, N.A. Velyaminov at first was the Inspector of the organization of surgical care in the army at the Headquarters of the Supreme Commander, then in 1916 he was the chief of the sanitary department and the special plenipotentiary of the Russian Red Cross Society in the Guards, in 1917 he was the chief field sanitary inspector of the Russian Army. He had a high prestige among the makers of the domestic medicine. Author of manuscript reflected the state of the medical care in Russian army during the war, the work of the Main Military-Sanitary Administration, the activities of charitable organizations, and many other issues. The manuscript was begun in the end of the World War I. Currently it is planned scientific publication of this document. It would be a significant event for the Russian Historical Society, will make open up a number of unknown pages of organization of the medical-evacuation support in the Russian Army in 1914–1917, it possible to correctly assess the results of the medical service activity, much of which still remains unknown to historians.*

Key words**:** *World War I, Russian Army, medical support, N.A. Velyaminov, manuscript, memories, documents.*

Контактный телефон: 8 (812) 315-53-58; e-mail: medar@milmed.spb.ru

УДК 616.31.000.93(092):617:378.4(47–1)

В.А. Соколов, П.А. Кабанов, М.Ю. Гусев, Д.К. Якимов

Фронтовой путь военного врача А.Н. Орлова: 1942—1945 гг. К 100-летию со дня рождения начальника кафедры термических поражений Военно-медицинской академии

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. *Кратко освещается фронтовой путь выпускника Куйбышевской военно-медицинской академии Алексеz Николаевича Орлова. Рассматриваются основные вехи его становления как военного врача, как офицера, как человека. Установлены малоизвестные факты из жизни и службы старшего врача 713-го стрелкового полка 171-й стрелковой дивизии А.Н. Орлова, а также личного состава медико-санитарной роты этого полка. Именно здесь впервые А.Н. Орлов проявил себя как врач-организатор, сумевший в короткое время сформировать медицинскую службу части. Последующая служба на фронте, постоянно накапливаемый опыт медицинского обеспечения части, личное мужество, честное выполнение своего долга, умелое руководство боевыми действиями подчиненных, ранение – были отмечены награждением Орденом Красной Звезды и назначением командиром приемно-сортировочного взвода 119-го отдельного медико-санитарного батальона 171-й стрелковой дивизии. Рассмотрены принципиально новые задачи, которые решал А.Н. Орлов на новом месте службы. Приведены статистические данные, свидетельствующие о значительном числе раненых, поступавших в отдельный медико-санитарный батальон с поля боя. Изложены основные задачи, решаемые при проведении медицинской сортировки в условиях массового поступления пострадавших: выявление лиц, нуждавшихся в направлении по жизненным показаниям в операционную, в палатку для лечения шока, в перевязочную, подлежащих дальнейшей эвакуации и т. д. Именно в этот период жизнь А.Н. Орлова еще в большей степени сблизилась с хирургией, тем разделом медицины, которому он посвятил свою дальнейшую жизнь. В годы войны молодой врач получил свой бесценный фронтовой, врачебный и жизненный опыт. Тот опыт, который закалил его характер, позволил стать клиницистом, ученым, примером для молодых врачей.*

Ключевые слова**:** *военная медицина, Великая Отечественная война, полковой врач, формирование части, санитарная служба войскового района, эвакуация раненых, отдельный медико-санитарный батальон, медицинская сортировка, медицинское обеспечение войсковых операций.*

22 марта 2017 г. исполняется 100 лет со дня рождения полковника медицинской службы, доктора медицинских наук, профессора Алексея Николаевича Орлова (1917–2003 гг.) – начальника кафедры термических поражений Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМА), лауреата Государственной премии Союза Советских Социалистических Республик (1984) [28].

Поступив в 1949 г. в звании подполковника медицинской службы в ВМА и окончив ее в 1951 г., Алексей Николаевич становится ее сотрудником. Сначала он служит старшим врачом-ординатором клиники госпитальной хирургии (1951). Работая под руководством ее начальника – академика Академии медицинских наук СССР генерал-лейтенанта медицинской службы С.С. Гирголава, А.Н. Орлов начинает заниматься научной разработкой различных аспектов термической травмы, накапливает личный опыт лечения больных с данным видом патологии. Благодаря своему трудолюбию и склонности к проведению научно-исследовательских работ, в 1956 г. он становится старшим ординатором ожогового отделения клиники госпитальной хирургии, а в 1960 г. – преподавателем впервые созданной в Советском Союзе кафедры термических поражений, которую он в последующем возглавил и оставался ее начальником с 1972 по 1975 гг. Многие сослуживцы и ученики помнят его человеческие качества, поступки врача и офицера. Но в его жизни был период, который можно реконструировать только по документам, – тяжелое время войны.

Великую Отечественную войну Алексей Николаевич встретил слушателем Куйбышевской военно-медицинской академии [2]. После ее окончания, в конце декабря 1941 г., он был направлен в распоряжение Военного Совета Уральского военного округа. В то время на территории округа, согласно Постановлению Государственного Комитета Обороны №-459/сс от 11 августа 1941 г., шло формирование 14 стрелковых и 6 кавалерийских дивизий. И уже через месяц, 27 января 1942 г., молодой военврач 3 ранга получает назначение на должность старшего врача 713-го стрелкового полка (СП) 171-й стрелковой дивизии (СД).

Согласно штату № 04/751 от 6 декабря 1941 г., численность части составляла 2957 красноармейцев

и командиров. Старший врач полка отвечал за организацию медицинской помощи военнослужащим, проведение санитарно-противоэпидемических мероприятий в местах дислокации подразделений и повседневную военную службу личного состава санитарной роты. В его непосредственном подчинении находились три врача-офицера, 11 фельдшеров и 40 лиц рядового состава. Для их вооружения, исключая старшего врача, полагалось иметь 4 пистолета и 27 винтовок, также в распоряжении роты имелись 13 повозок, 9 грузовых автомобилей и полевая кухня.

Комплектование дивизии личным составом и техникой проходило с декабря 1941 г. в городах Златоуст и Куса Челябинской области. В это время молодой военврач и его подчиненные решали большое число сложных задач. В кратчайшие сроки требовалось принять командование над вверенным А.Н. Орлову подразделением, оснастить его всем необходимым, включая оружие, боеприпасы, табельное медицинское и санитарное имущество, отработать служебную документацию, организовать работу медицинской службы полка, приступить к санитарной обработке и медицинскому освидетельствованию постоянно прибывающего для прохождения службы личного состава и т.д. Немало времени занимали осуществление постоянного контроля за санитарным состоянием войск во время учебно-боевой и повседневной деятельности, качеством водоснабжения и питания, организация противоэпидемической защиты и проведение профилактических санитарно-противоэпидемических мероприятий. Отдельной задачей являлось проведение практических занятий с личным составом санитарной роты и полка по обучению военнослужащих правилам само- и взаимопомощи, методам эвакуации раненых с поля боя. Кроме того, в обязанности командира санитарной роты входило снабжение личного состава полка индивидуальным медицинским имуществом, отработка вопросов лечебно-эвакуационного обеспечения в бою с командованием части и вышестоящим медицинским руководством и т.д. [3].

Интенсивная работа проводилась в чрезвычайно ограниченном интервале времени – 2 месяца, при отсутствии реального опыта практической работы у вчерашнего слушателя академии! Однако тяжелые бои, которые вела Красная армия с вооруженными силами Германии и ее союзников, постоянно требовали прибытия пополнений. 23 февраля 1942 г. дивизии было вручено Боевое Знамя, и она была отправлена на фронт. Свой первый бой воины соединения приняли 7 мая 1942 г. в составе 34-й армии Северо-Западного фронта под деревней Кириловщиной с полуокруженной в районе города Демянска стотысячной группировкой войск 16-й немецкой армии, в которую входили подразделения дивизии СС «Мертвая голова» [4, 5].

Начиная с мая 1942 по февраль 1943 г. войска Красной армии провели в этом районе 9 наступательных операций с целью окружения противника и 2 оборонительные операции для отражения вражеского наступления [6]. Врачи, фельдшеры и санитары роты А.Н. Орлова во главе с командиром находились в непосредственной близости от мест ведения боевых действий и, оказывая раненым, поступающим из батальонных медицинских пунктов, а также с поля боя, первую врачебную помощь на полковом медицинском пункте, организуя их дальнейшую эвакуацию в отдельный медико-санитарный батальон дивизии, постоянно рисковали своими жизнями [7]. Успешной работе санитарной роты способствовало не только грамотное руководство подчиненными, заблаговременная подготовка личного и медицинского состава части, но и дисциплина, исполнительность, чувство долга старшего врача полка – военврача 3 ранга и его подчиненных, понимание ими значимости выполняемой работы и поддержка командованием полка и дивизии. Вот какие воспоминания о событиях февраля 1943 г. приводит полковник Н.К. Дьячков в своей работе «На Рамушевском тракте» [8]: «Под покровом ночи началась эвакуация раненых. Вывозили организованно, на самодельных брезентовых волокушах, чему благоприятствовал подмерзший снег. Дорог здесь никаких не было, и каждого раненого везли по кратчайшему пути, туда, где не стреляют и не светятся немецкие ракеты. И с вечера, и теперь, при переходе в 713-й полк нам навстречу и несколько в стороне от нас виднелись волокущие что-то за собой фигуры. При вспышках вражеских ракет они моментально исчезали. Так продолжалось всю ночь. Для эвакуации раненых использовались все свободные люди из штабов и тылов, не исключая и дивизионных».

Важность этой работы, проводимой в дивизиях, начальник Главного военно-санитарного управления Красной армии, корпусной врач Е.И. Смирнов неоднократно подчеркивал уже с первых дней Великой Отечественной войны. Так, в телеграфном распоряжении № 452320 от 10 июля 1941 г., отданном начальникам медицинской службы армий Северного, Южного, Юго-Западного, Западного и Северо-Западного фронтов, он указывал: «…главной задачей санитарной службы войскового района является своевременное оказание доврачебной помощи, быстрый вынос раненых с поля боя и немедленная эвакуация их…» [9, 10].

Однако не везде даже в 1942 году это было организовано так, как сумел сделать А.Н. Орлов. И не случайно И.Т. Леонов в своей монографии «Ефим Иванович Смирнов» приводит выдержку из директивы Генерального штаба Красной армии: «Имеют место случаи, когда командиры частей и соединений не выделяют людей для выноса раненых с поля боя…» [11]. В одном предложении дана исчерпывающая характеристика безответственности, отсутствия исполнительности, заботы о личном составе, взаимоотношений между командирами и врачами некоторых частей.

О жестоком и кровопролитном характере боев, значительном числе санитарных потерь говорит тот факт, что до ноября 1943 г. части 171-й стрелковой дивизии потеряли 2/3 личного состава [12]. И все это время А.Н. Орлов находился вместе с бойцами и командирами полка. Об этом свидетельствует ранение

в голову и левую руку (1942 г.). Однако он остался в строю и продолжал выполнять свой воинский и врачебный долг. 29 августа 1942 г. был подписан приказ командующего Северо-Западным фронтом № 010775 о награждении Алексея Николаевича орденом Красной Звезды.

В апреле 1943 г. Алексей Николаевич получает назначение на должность командира приемно-сортировочного взвода 119-го отдельного медико-санитарного батальона (ОМедСБ) 171-й стрелковой дивизии 3-й ударной армии (Приказ от 09.04.1943 г.). Эти события были не только радостными. Возросла сложность и значимость задач, которые предстояло решать А.Н. Орлову и его подчиненным: 1 хирургу, 1 терапевту, 1 военфельдшеру, 1 регистратору, 2 медсестрам, 6–10 санитарам-носильщикам, 2–3 санитарам по уходу. Дело в том, что в период Великой Отечественной войны за сутки наступательного боя полк терял 2–20% личного состава. То есть в медицинский пункт части могло поступить до 500, а в медико-санитарный батальон дивизии – до 1000–2000 раненых в сутки соответственно. И среди поступивших с поля боя 65–75% военнослужащих нуждались в выполнении различных оперативных вмешательств [13, 14]. Неудивительно, что в годы войны ОМедСБ стал центром оказания квалифицированной, прежде всего хирургической помощи и играл роль главной операционной войскового района [15, 16]. Однако тех, кого требовалось срочно направить для выполнения хирургического вмешательства, необходимо было еще определить в огромном потоке людей, постоянно прибывающих с поля боя. Для этого и была организована медицинская сортировка. Ее основными задачами являлись экспресс-диагностика общего состояния раненых с целью выявления лиц, нуждающихся в направлении по жизненным показаниям в операционную, в палатку для лечения шока, в перевязочную, подлежащих дальнейшей эвакуации и т.д. [17, 18]. Не зря со знанием дела Е.И. Смирнов в своей работе «Вопросы организации и тактики санитарной службы» (1942) привел слова основоположника русской военно-полевой хирургии Н.И. Пирогова: «Хорошо организованная сортировка раненых на перевязочных пунктах и военно-временных госпиталях есть главное средство для оказания правильной помощи и к предупреждению беспомощности и вредной по своим следствиям неурядицы». А выдающийся советский специалист в области военно-полевой хирургии М.Н. Ахутин, один из организаторов и руководителей оказания хирургической помощи раненым во время боев у озера Хасан (1938 г.), в районе реки Халхин-Гол (1939 г.), в Советско-финской войне (1939–1940 гг.), в 1941 году писал: «…хирург-сортировщик, помимо опыта, должен обладать большой энергией, высокими волевыми качествами и живым, подвижным характером» [20].

В наступательных операциях личный состав медсанбата должен был неотрывно следовать за боевыми порядками частей, громивших противника. При этом требовалось в кратчайшие сроки суметь развернуть функциональные отделения для приема и лечения раненых на только что освобожденных территориях. Там, где зачастую отсутствовали жилые помещения, водопровод, канализация, а в окрестностях находились остатки разбитых немецких частей, пытавшихся вырваться из окружения [21].

Темпы наступления Красной армии постоянно возрастали. Так, если в ходе Лубанско-Мадонской фронтовой наступательной операции советского 2-го Прибалтийского фронта 1–28 августа 1944 г. продвинулись до 90 км, из них 50 – по непрерывным болотам Лубанской низменности (3,3 км ежесуточного продвижения) [22], то в ходе Варшавско-Познанской фронтовой наступательной операции (14 января – 3 февраля 1945 г.) войска 1-го Белорусского фронта продвинулись на глубину 500 км, освободив в своей полосе всю западную часть Польши (ежесуточное продвижение – 25 км) [23]. И во всех указанных выше боевых действиях самое активное участие принимали воины 171-й стрелковой дивизии и медики ее 119-го отдельного медико-санитарного батальона.

В ноябре 1943 г. 171-я СД была передислоцирована в район города Невель и вошла в состав 79-го стрелкового корпуса 3-й ударной армии 2-го Прибалтийского фронта.

С июля по ноябрь 1944 г. личный состав соединения принимает участие в освобождении южной части Псковской области и Латвии. За эти бои дивизия была награждена орденом Красного Знамени, а Алексею Николаевичу приказом Командующего 2-го Прибалтийского фронта (Приказ № 0442 от 23.06.1944 г.) присваивают очередное воинское звание – майор медицинской службы. Кроме того, за успешные действия по обеспечению прорыва обороны противника и освобождению населенного пункта Идрица, превращенного противником в мощный узел обороны, приказом Верховного Главнокомандующего всему личному составу соединения была объявлена благодарность, а в Москве дан салют 20 артиллерийскими залпами из 224 орудий, также Приказом Верховного Главнокомандующего № 207 от 23 июля 1944 г. дивизии присвоено почётное наименование «Идрицкой» [24]. Тем самым Родина высоко оценила смелость и героизм всего личного состава соединения, тех солдат и офицеров, кто грамотно и решительно громил врага, умело выносил раненых с поля боя и эвакуировал их в медсанбаты и госпитали, оказывая при этом необходимую медицинскую помощь, кормил, одевал, снабжал боеприпасами солдат и офицеров, заправлял горючим грозную боевую технику, обеспечивал связь между командованием и подразделениями и т.д.

В декабре 1944 г. 3-я ударная армия вошла в состав 1-го Белорусского фронта и приняла активное участие в Висло-Одерской операции и освобождении Варшавы. За медицинское обеспечение этих боев А.Н. Орлов был награжден медалью «За освобождение Варшавы» (09.06.1945 г.). О кровопролитном характере боев говорит тот факт, что за период с 12 января по 3 февраля 1945 г. санитарные

потери фронта составили 60310 человек [25]. И этому огромному числу людей была оказана медицинская помощь. Многие из них в последующем вернулись в строй и продолжили разгром врага. Однако личному составу медсанбатов в те дни приходилось заниматься не только своей профессиональной деятельностью. Были случаи, когда врачи, медицинские сестры и легкораненые с оружием в руках вступали в бой с группами немцев, пытавшихся выйти из окружения.

Продолжая успешное наступление, в конце февраля 1945 г. 171-я СД вышла к немецкому городу Зильбер, а в первых числах марта – к устью реки Одер и Балтийскому морю в районе города Кашмин. За эти бои дивизия 26 апреля 1945 г. была награждена орденом Кутузова II степени [12].

В рамках Берлинской наступательной операции 171-я СД в составе 79-го стрелкового корпуса, прорвав немецкую оборону, двинулась на Берлин и обошла его с северо-запада.

30 апреля 1945 г. в 21 час 45 мин части 171-й и 150-й стрелковых дивизий под командованием полковника А.И. Негоды и генерал-майора В.М. Шатилова начали штурм и овладели первым этажом Рейхстага. После ожесточенного боя внутри здания ранним утром 1 мая над ним был поднят штурмовой флаг 150-й стрелковой дивизии. Однако бой за Рейхстаг продолжался ещё весь день, и только в ночь на 2 мая немецкий гарнизон капитулировал [25]. В этот день по приказу полковника А.И. Негоды состоялся парад частей 171-й СД.

Смолкли канонады великих сражений. У воинов появилось больше времени, чтобы подумать о мирном будущем, о родных, близких, семьях и прежде всего о детях. Еще в период формирования 171-й дивизии на Урале на должность врача 713-го стрелкового полка, в непосредственное подчинение А.Н. Орлову, прибыла выпускница Свердловского медицинского института Елизавета Александровна Васильева [28]. Через несколько месяцев (13 августа 1942 г.) они стали мужем и женой и до начала 1943 г. вместе были в гуще военных событий, в самом пекле боев. В 1943 году, в ожидании рождения ребенка, будущая мама уехала к своим родителям на Урал, где и появился на свет первенец молодой семьи – Николай. И самым лучшим, самым долгожданным подарком для них, родителей и близких весной 1945 г. стало известие, что А.Н. Орлов жив. Жив, значит, семья будет вместе, вместе начнет строить новую, мирную жизнь, воспитывать детей, учиться, заниматься наукой, чтобы еще лучше лечить уже не раненых, а больных.

Коллектив авторов выражает благодарность Т.А. Орловой, сотрудникам Калининского районного и Городского военных комиссариатов, а также Военно-медицинского музея г. Санкт-Петербурга, музея 171-й стрелковой дивизии г. Москвы за помощь в сборе материалов для написания представленной статьи.

Литература

1. Ахутин, М.Н. Военно-полевая хирургия / М.Н. Ахутин. – М.: Медгиз, 1941. – 300 с.
2. Бабаджанян, А.Х. Танковые рейды 1941–1945 [воспоминания] / А.Х. Бабаджанян. – М.: Яуза; Эксмо, 2009. – 444 с.
3. Боевой устав пехоты Красной Армии. Ч. 2 (батальон, полк). – М.: Воениздат НКО СССР. – 1942. – 296 с.
4. Гуманенко, Е.К. Военно-полевая хирургия / Е.К. Гуманенко. – СПб.: Фолиант, 2004 – 464 с.
5. Дударенко, М.Л. Освобождение городов. Справочник по освобождению городов в период Великой Отечественной войны 1941–1945 / М.Л. Дударенко [и др.]. – М.: Воениздат, 1985. – 598 с.
6. Дьячков, Н.К. На Северо-Западном фронте. 1941–1943. Сборник / Н.К. Дьячков. – М.: Наука, 1969. – 448 с.
7. Еланский, Н.Н. Военно-полевая хирургия / Н.Н. Еланский. – М.: Медгиз, 1942. – 310 с.
8. Еременко, А.И. Годы возмездия. 1943-1945 / А.И. Еременко. – М.: Финансы и статистика, 1985. – 424 с.
9. Жуков, Г.К. Воспоминания и размышления / Г.К. Жуков. – М.: Олма-пресс, 2002. – 415 с.
10. Карель, П. Восточный фронт. Кн. 1. Гитлер идет на Восток. 1941–1943 / П. Карель – М.: Эксмо, Изографус, 2003. – 560 с.
11. Козлов, М.М. Великая Отечественная война 1941–1945: энциклопедия / М.М. Козлов с соавт. – М.: Сов. энциклопедия, 1985. – 832 с.
12. Косачев, И.Д. Термические поражения / И.Д. Косачев, А.И. Левшанков // Ветераны Великой Отечественной войны (1941–1945) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. – СПб.: СпецЛит, 2015. – С. 381–393.
13. Кривошеев, Г.Ф. Великая Отечественная. Книга потерь. Новейшее справочное издание / Г.Ф. Кривошеев с соавт. – М.: Вече, 2014. – 384 с.
14. Кувшинский, Д.Д. Очерки истории советской военной медицины / Д.Д. Кувшинский, А.С. Георгиевский. – М.: Медицина, 1968. – 520 с.
15. Лавренов, С.Я. Крах Третьего рейха / С.Я. Лавренов, И.М. Попов. – М.: Изд-во act», 2000. – 608 с.
16. Леонов, И.Т. Ефим Иванович Смирнов / И.Т. Леонов. – М.: Квартет, 1995. – 192 с.
17. Памятная книжка Ветерана бывшей 171 Краснознаменной, Ордена Кутузова Идрицко-Берлинской стрелковой дивизии. 4-е издание. – Л.: Ленуприздат, 1968. – 96 с.
18. Рабинович, И.Б. Красные знамена над Берлином / И.Б. Рабинович. – Рыбинск: Рыбинск-Михайлов посад, 2004. – 48 с.
19. Рабинович, И.Б. На перекрестках войны: о боевом пути 171-й Идрицко-Берлинской стрелковой дивизии. Ярославль / И.Б. Рабинович. – Н. Новгород: Верхне-Волжское книжное издательство, 1967. – 186 с.
20. Русский архив: Великая Отечественная. Т. 13 (2–1). Приказы народного комиссара обороны СССР. 1937 – 21 июня 1941 г. – М.: ТЕРРА, 1994. – С. 282.
21. Симаков, А.П. Демянское побоище. Упущенный триумф Сталина или пиррова победа Гитлера? / А.П. Симаков. – М.: Яуза: Эксмо, 2013. – 416 с.
22. Смирнов, Е.И. Война и военная медицина. 1939–1945 годы / Е.И. Смирнов. – М.: Медицина, 1979. – 524 с.
23. Смирнов, Е.И. Вопросы организации и тактики санитарной службы / Е.И. Смирнов. – М. Медгиз, 1942. – 88 с.
24. Тыл советских Вооруженных сил в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг. – М.: Воениздат, 1977 г. – 559 с.
25. Указания по военно-полевой хирургии. – Изд. 2-е, перераб. – М., 2000. – 416 с.
26. Центральный архив Министерства обороны Российской Федерации. Ф. 1. СП. 35484, д. 86. – Л. 158.

27. Шатилов, В.М. Знамя над рейхстагом. – Изд. 3-е, испр. и доп. / В.М. Шатилов – М.: Воениздат, 1975. – 350 с.

28. Шевченко, Ю.Л. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998): справочник / Ю.Л. Шевченко [и др.] – СПб.: Наука, 1998. – 313 с.

29. Шелепов, А.М. Организация эвакуации раненых и больных в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. / А.М. Шелепов, А.В. Чумак, П.П. Коновалов. – СПб.: Воен.-мед. журн., 2004. – № 5. – С. 55–61.

V.A. Sokolov, P.A. Kabanov, M.Yu. Gusev, D.C. Yakimov

Frontline way of a military doctor A.N. Orlov: 1942-1945 years. On the 100th anniversary of the chief of Department of Thermal Injuries of the Military Medical Academy

Abstract. *The front line of the graduate of the Kuibyshev Military Medical Academy Aleksey Nikolaevich Orlov is briefly described. Major milestones of its formation as a military physician, as an officer, as a person are discussed. It were revealed little known facts of life and service of A. Orlov, a senior doctor of 713th Infantry Regiment of 171th Infantry Division, as well as the personnel of the medical-sanitary company of this regiment. It was here, for the first time, that A.N. Orlov proved himself as a medical organizer, who managed in a short time to form part of the medical service. Follow-up service at the front, constantly accumulated experience of medical support part, personal courage, honest performance of his duty, his leadership fighting subordinates wounded - were marked by awarding the Order of the Red Star and the appointment of the commander of receiving and sorting platoon 119th individual Medical-Sanitary Battalion 171th Infantry division. Fundamentally new problems that are solved by A.N. Orlov at the new duty station were considered. Statistical data that testify to the significant number of wounded who entered the separate medical-sanitary battalion from the battlefield were provided. The main tasks solved during the medical sorting in the conditions of mass receipt of the victims are described: identification of persons who needed a direction according to vital indications in the operating theater, in a tent for treatment of shock, in a dressing room, subject to further evacuation, etc. It was during this period that A.N. Orlov became even closer to surgery, the division of medicine to which he dedicated his further life. During the war years, the young doctor received his invaluable front-line, medical and life experience. The experience that tempered his character, allowed him to become a clinician, scientist, an example for young doctors.*

Key words**:** *military medicine, World War II, regimental doctor, military unit formation, sanitary service of the district, evacuation of wounded, separate medical-sanitary battalion, medical sorting, medical support of military operations.*

Контактный телефон: +7-905-271-23-32; e-mail: vsokolov60@mail.ru

УДК 616.31–036.21

В.Н. Цыган[1], В.Я. Апчел[1], Л.Ю. Орехова[2]

Рецензия на монографию А.Н. Бельских, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили «Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии»

[1]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
[2]Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Резюме. *В монографии А.Н. Бельских, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили «Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии» представлен анализ особенностей стоматологической помощи при хронической болезни почек. Отмечается, что при проведении стоматологических лечебно-профилактических мероприятий у пациентов, страдающих хронической болезнью почек, важным является не только обеспечение эффективности проводимой терапии в связи с наличием соматической патологии, но и профилактики осложнений, обусловленных хроническими очагами одонтогенной инфекции. На основании клинического, лабораторного и экспериментального исследования, проведённого авторами, в доступной форме последовательно рассматривается частота встречаемости и интенсивность течения кариеса и некариозных поражений твёрдых тканей зубов у лиц, страдающих хронической болезнью почек, представляются сведения об их нуждаемости в лечении и протезировании зубов. Особое внимание уделено особенностям пародонтологического статуса и патологии слизистой оболочки полости рта у больных, страдающих хронической болезнью почек. Также приведены данные о морфологическом строении и химическом составе твёрдых тканей зубов, клинико-функциональной характеристике тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта у лиц, страдающих хронической болезнью почек. Подчёркивается, что характер минерализации твёрдых тканей зубов при хронической болезни почек отличается от таковых у здоровых людей, что требует проведения мероприятий, направленных на повышение их резистентности. При этом санация полости рта, проводимая по разработанной авторами методике, способствует повышению уровня стоматологического здоровья больных хронической болезнью почек и благоприятно влияет на состояние мукозального иммунитета.*

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, пиелонефрит, гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, кариес, пародонтит, заболевания слизистой оболочки полости рта, мукозальный иммунитет, стоматологическая патология.*

Монография А.Н. Бельских, О.А. Бельских, А.К. Иорданишвили «Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии» (СПб.: Нордмедиздат, 2016. – 122 с.) является первым в отечественной и зарубежной литературе научным изданием, освещающим стоматологические аспекты хронической болезни почек.

В предисловии монографии, написанном академиком Российской академии наук заслуженным деятелем науки Российской Федерации Лауреатом Государственной премии России Героем Социалистического труда доктором медицинских наук профессором Ф.И. Комаровым, отмечается, что в современной литературе не в полной мере раскрыты вопросы распространённости, особенности клинического течения и лечения стоматологических заболеваний у взрослых людей, страдающих хронической болезнью почек, чем и обусловливается актуальность и прикладное значение рецензируемой научной работы.

Монография состоит из введения, шести глав, заключения и списка литературы, насчитывающего 116 источников, в том числе 56 иностранных, и иллюстрирована 9 таблицами и 35 рисунками.

В первой главе «Стоматологический статус взрослых людей при заболеваниях внутренних органов» описаны основные стоматологические заболевания, встречающиеся при соматической патологии, современные представления о заболеваниях почек и их классификации, а также даны основные сведения об очаговой стоматогенной инфекции и особенности стоматологической реабилитации пациентов, страдающих заболеваниями внутренних органов и систем организма. Особое внимание уделено структуре и составу твёрдых тканей зубов и их изменениям при соматической патологии.

Во второй главе книги представлена методология проведённого авторами исследования, описан материал и методы клинического, лабораторного, экспериментального исследования, выполнение которых на лицах, страдающих хронической болезнью почек, было необходимо для уточнения влияния различных хронических заболеваний почек на состояние органов и тканей полости рта.

Третья глава «Стоматологический статус лиц, страдающих хронической болезнью почек» посвящена описанию особенностей патологии полости рта при хронической болезни почек. Авторами установлены особенности стоматологического статуса у больных, страдающих хронической болезнью почек. Показано, что у людей, страдающих хроническим пиелонефритом (ХП) и хроническим гломерулонефритом (ХГ), при удовлетворительном уровне стоматологической помощи возрастает частота встречаемости некариозных поражений и нуждаемость в протезировании зубов, а существенных различий в состоянии тканей пародонта, встречаемости заболеваний слизистой оболочки полости рта (СОПР) и нуждаемости в лечении зубов по сравнению со здоровыми лицами одной возрастной группы не выявлено. У лиц, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), независимо от проведения гемодиализной терапии, отмечается недостаточный уровень стоматологической помощи, увеличение до 40,8–43,9% некариозных поражений твердых тканей зубов, до 85,7–90,2 и 93,9–95,1% нуждаемости в лечении и протезировании зубов соответственно, а также до 15,9–18,7% интенсивности течения кариозного процесса. При этом у них хуже основные показатели пародонтологического статуса, чем у лиц контрольной группы, а тяжелые формы хронического генерализованного пародонтита, заболевания СОПР, губ и языка встречались значительно чаще.

В этой же главе авторами определены особенности функционирования СОПР у лиц, страдающих хронической болезнью почек. Отмечается, что при ХП и ХГ не выявляются нарушения болевой и вкусовой чувствительности СОПР, электрогустометрии и функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка. В то же время при ХПН независимо от проведения гемодиализной терапии у пациентов достоверно повышены пороги болевой чувствительности СОПР, электрогустометрии и вкусовой чувствительности языка, а также отмечаются выраженные нарушения функциональной мобильности вкусовых рецепторов языка.

В четвёртой главе «Информативность показателей цитокинового профиля сыворотки крови и слюнной жидкости у больных хроническими болезнями почек» подтверждена важная роль цитокиновых взаимодействий в патогенезе воспаления при хронической болезни почек, а также выявлены различия цитокинового профиля при разных вариантах хронической болезни почек.

В пятой главе «Морфологическое строение и химический состав твёрдых тканей зубов у взрослых людей, страдающих хроническими заболеваниями почек» описаны выявленные изменения морфологического строения твёрдых тканей зубов у лиц, страдающих хронической болезнью почек, которые были характерны для кариеса и некариозных поражений и определялись на фоне общего понижения уровня минерализации эмали и дентина, а также основных макроэлементов (кальций, фосфор) и Ca/P-коэффициента эмали зубов, что свидетельствовало о снижении их резистентности. Использование авторами реминерализующей терапии, включающей в себя комплекс мер общего и местного характера в течение 6 недель, значимо способствовало повышению Ca/P-коэффициента в эмали зубов больных с ХПН.

В заключительной шестой главе «Оптимизация стоматологических лечебно-профилактических мероприятий у больных, страдающих хронической болезнью почек» представлена в сравнительном аспекте эффективность разных методик проведения стоматологических лечебно-профилактических мероприятий по санации полости рта у больных, страдающих ХПН и находящихся на гемодиализной терапии. Показано, что для достижения хорошего клинического результата у таких больных необходимы санационные мероприятия, включая профессиональную гигиену полости рта и реминерализующую терапию, которые необходимо проводить два раза в год при общем и местном применении биокорректоров питания. Это способствует повышению эффективности лечения кариеса, некариозных поражений зубов, снижению воспалительных процессов в ротовой полости, а также благоприятно влияет на состояние мукозального иммунитета. Кроме того, в слюнной жидкости снижается концентрация провоспалительных цитокинов при неизмененном содержании противовоспалительных цитокинов на фоне усиления местного иммунитета СОПР, проявляющегося в повышении синтеза секреторного иммуноглобулина А. В то же время авторами показана незначительная эффективность эндодонтического лечения осложнённых форм кариеса зубов (пульпит, периодонтит), что может свидетельствовать о выраженных обменных и иммунных нарушениях в организме. Очевидна необходимость дальнейших научно-прикладных исследований в этом направлении.

В заключении монографии авторы подводят итог проведённого клинического, лабораторного и экспериментального исследования, показывая, что стоматологические лечебно-профилактические мероприятия у лиц, страдающих хронической болезнью почек, являются важным фактором в устранении хронических очагов стоматогенной инфекции и повышения качества жизни таких больных.

Принципиальных замечаний по рецензируемой монографии нет. В целом, знакомство с книгой «Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии» оставляет благоприятное впечатление. Она построена довольно логично, написана доступным и понятным языком. Большое количество иллюстраций, графиков и рисунков способствует лучшему восприятию и пониманию изложенного материала. Книга в первую очередь

рекомендуется врачам-стоматологам, нефрологам, а также широкому кругу специалистов, занимающихся коморбидной патологией или вопросами полиморбидности.

V.N. Tsygan, V.Ya. Apchel, L.Yu. Orekhova

Review of A.N. Belskykh, O.A.Belskykh, A.K. Iordanishvili monograph «Chronic illness of kidneys: features of dental pathology»

Abstract. *The analysis of features of the dental help at chronic illness of kidneys is submitted in A.N. Belsky monograph, O.A. Belsky, A. K. Iordanishvili «Chronic illness of kidneys: features of dental pathology». It becomes perceptible that when people getting dental treatment-and-prophylactic actions at the patients suffering from chronic illness of kidneys it is not important only providing efficiency of the carried-out therapy in connection with existence of somatic pathology, but also prophylaxis of the complications caused by the chronic focus of a odontogenous infection. The frequency of occurrence and intensity of a course of caries and noncarious lesions of firm tissues of teeth at the persons suffering from chronic illness of kidneys is considered based on the clinical, laboratory and pilot research by authors in an available form, data on their needs in treatment and denture treatment are submitted. Special attention is paid to features of the parodontal status and pathology of a mucosa of an oral cavity at the patients suffering from chronic illness of kidneys. Data on a morphological structure and chemical composition of firm tissues of teeth, the clinic-functional characteristic of tissues of a parodont and a mucosa of an oral cavity at the persons suffering from chronic illness of kidneys are also provided. It is emphasized that character of a mineralization of firm tissues of teeth at chronic illness of kidneys differs from those at healthy people that demands providing the actions referred on rising of their resistance, and the sanation of an oral cavity which is carried out by the technique developed by authors promotes rising of dental health level at patients with chronic illness of kidneys and favorably influences a condition of mucosal immunity.*

Key words**:** *chronic illness of kidneys, pyelonephritis, glomerulonephritis, chronic renal failure, hemodialysis, caries, periodontal disease, oral cavity mucosa diseases, mucosal immunity, dental pathology.*

Контактный телефон: 8 (812) 338-64-07; e-mail: terstomlo@mail.ru

УДК 616.89 (092)

А.Н. Бельских, В.Н. Цыган, А.К. Иорданишвили

Академик Российской академии наук профессор Юрий Леонидович Шевченко — выдающийся учёный, хирург, педагог, организатор отечественного военного и практического здравоохранения (к 70-летию со дня рождения)

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

7 апреля 2017 г. исполняется 70 лет со дня рождения выдающегося учёного, клинициста, педагога, государственного и общественного деятеля лауреата Государственной премии России, заслуженного деятеля науки России, академика Российской академии наук, доктора медицинских наук, профессора, генерал-полковника медицинской службы в отставке – Юрия Леонидовича Шевченко, внёсшего большой вклад в развитие военного и практического здравоохранения в России в сложный для страны период социально-экономических перемен и становления российской государственности, реформирования Вооруженных сил (ВС) и системы высшего профессионального образования в Российской Федерации (РФ).

Продолжительное время совмещая должности Министра здравоохранения РФ, начальника Главного военно-медицинского управления – начальника медицинской службы ВС РФ, а также начальника Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и начальника кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии им. академика П.А. Куприянова, Ю.Л. Шевченко концептуально обосновал и практически сформировал территориальную систему практического и военного здравоохранения, отдавая ведущую роль вопросам управления и экономики здравоохранения, в том числе при становлении системы медицинского страхования. При его непосредственном участии осуществлена разработка нового поколения единых госпитальных баз, а также начаты научные исследования по проблемным направлениям организации медицинского обеспечения войск и сил флота страны в локальных вооруженных конфликтах и при ликвидации последствий катастроф. Отдавая много сил вопросам организации практического и военного здравоохранения в стране, Ю.Л. Шевченко постоянно



продолжал заниматься клинической работой, оперировал и создал ведущую в России научную школу кардиохирургов. Защитив в 1978 г. кандидатскую диссертацию «Пластика дефекта межпредсердной перегородки аутоперикардом», а в 1986 г. – докторскую диссертацию на тему «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», Ю.Л. Шевченко не изменил приоритетный характер своих научных исследований и клинической работы, направленных на концептуаль-

ное обоснование гнойно-септической кардиохирургии как нового направления хирургической деятельности, внёс крупный вклад в разработку проблем диагностики и лечения септического эндокардита, абсцессов сердца, симультанной санации очагов инфекции, в том числе соматогенных, создал ведущую в стране научно-педагогическую школу специалистов-кардиохирургов, продолжающую развивать лучшие традиции отечественной клинической медицины. Совмещая воинскую службу с работой главного кардиохирурга Санкт-Петербурга и Ленинградской области, а также руководителя областного кардиохирургического центра, профессор Ю.Л. Шевченко много сделал для внедрения передовых технологий в практическое здравоохранение, пристальное внимание уделял анестезиологическому обеспечению оперативных вмешательств в условиях искусственного кровообращения, технике хирургической коррекции врожденных и приобретенных пороков сердца, трансплантологии. Использование метода комплексной санации камер сердца и санирующего эффекта экстракорпорального кровообращения позволило обеспечить кардинальное изменение ситуации в лечении инфекционных поражений сердца, улучшение прогноза и результатов хирургических вмешательств.

Будучи начальником Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, начальником кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии им. академика П.А. Куприянова, Ю.Л. Шевченко много сил отдал сохранению и дальнейшему развитию научно-педагогических школ, клинического и педагогического потенциала академии, а также вековых традиций крупнейшего в мире военно-медицинского вуза, придав ему статус «объекта национального достояния».

После завершения военной карьеры и работы в Правительстве РФ он руководит созданным им Национальным медико-хирургическим центром (НМХЦ) им. Н.И. Пирогова, являясь его Президентом, где продолжает свои старания по обеспечению возрастающей потребности населения страны в качественной, высокотехнологичной медицинской помощи, которая немыслима без единства с интеллектуальным, культурным и нравственным развитием новых поколений профессионалов врачей. При этом Юрий Леонидович проявляет заботу о непрерывности и многоуровневом образовании врачей в лоне тесной интеграции с мировой образовательной системой и уровнем медицины экономически развитых стран. Подтверждением этих слов является поддержка его коллег и учеников. Многие из них, несмотря на благополучие и житейскую обустроенность их в Санкт-Петербурге, по предложению профессора Ю.Л. Шевченко переехали в Москву, возглавив в НМХЦ им. Н.И. Пирогова и в созданном при нём Институте усовершенствования врачей различные отделы, лечебно-профилактические отделения, кафедры и клиники.

Ю.Л. Шевченко плодотворно занимается научной и общественной деятельностью. Он с заинтересованностью участвует в работе многих международных академий, состоит в редакционных коллегиях ряда научных и научно-практических журналов. С его именем связаны многие реализованные международные проекты в медицине и высшем медицинском образовании. Именно по инициативе профессора Ю.Л. Шевченко в 1996 г. в Санкт-Петербурге открыт памятник «Военным медикам мира, погибшим на войнах», он является инициатором международного движения «В защиту военных врачей». Юрий Леонидович Шевченко удостоен множества правительственных наград России и зарубежных государств, а также общественных организаций, в том числе государственной научной стипендии РФ для выдающихся учёных России, международного ордена святого Великого Константина и др.

Командование Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, учёный совет академии, редакционная коллегия журнала «Вестник Российской военно-медицинской академии», друзья, коллеги и ученики горячо и сердечно поздравляют академика Российской академии наук, профессора Юрия Леонидовича Шевченко с юбилеем, желают ему крепкого здоровья, активного и плодотворного долголетия, новых творческих успехов.

A.N. Belskikh, V.N. Tsygan, A.K. Iordanishvili

Academician of the Russian Academy of Sciences professor Yuri Leonidovich Shevchenko — an outstanding scientist, surgeon, educator, organizer of the the national military and practical health care (to the 70th anniversary)

Контактный телефон: 8-921-914-65-83; e-mail: mdgrey@bk.ru

Правила для авторов

В журнал «Вестник Российской военно-медицинской академии» принимаются статьи и сообщения по наиболее значимым вопросам учебной и учебно-методической, научной и научно-практической, лечебно-профилактической и клинической работы.

Работы для опубликования в журнале должны быть представлены в соответствии с данными требованиями.

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, с полуторными интервалами между строчками, со стандартными полями (слева – 3 см, справа – 1 см, сверху и снизу – 2,5 см), с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Страницы должны быть пронумерованы последовательно, начиная с титульной. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Присылать следует 1 распечатанный экземпляр и электронный вариант на CD-диске. Текст необходимо печатать в редакторе Word любой версии, шрифтом Times New Roman, 14 кеглем, без переносов.

3. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований, исторических статей – 10.

4. **В начале первой страницы указываются универсальный десятичный код (УДК)**, инициалы и фамилия автора и название статьи **(на русском и английском языках)**, наименование кафедры или лаборатории и учреждения, где выполнена работа, **телефонный номер и электронный адрес автора, ответственного за связь с редакцией**.

5. Первая страница должна содержать **резюме на русском и английском языках** (объемом не менее 200 и не более 250 слов). В резюме должны быть изложены основные результаты, новые и важные аспекты исследования или наблюдений. Резюме не должно содержать аббревиатур. Далее должны быть приведены **ключевые слова на русском и английском языках (8–10 слов)**.

6. Текст статьи должен быть тщательно выверен и не содержать орфографических, грамматических и стилистических ошибок.

7. Особенно тщательно следует описывать материалы и методы исследования, точно указывать названия использованных реактивов, фирму изготовителя и страну.

8. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

9. **Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением не менее 300 dpi и последовательно пронумерованы. Иллюстрации и подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах.**

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы в конце статьи. В начале списка в алфавитном порядке указываются отечественные авторы, затем – иностранные, также в алфавитном порядке.

11. Библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1–2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике: руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Алисиевич, В.Н. Теория зарубежной судебной медицины: учеб. пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Автореферат диссертации

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. – СПб.: ВМедА, 1997. – 34 с.

Из сборника

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения : тезисы докл. науч. конф. – СПб.: ВМедА, 1999. – С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». – М.: Наука, 2003. – С. 17–19.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии: учеб. пособие для студентов медвузов. – СПб.: ЭЛБИ, 1999. – Ч. 1., гл. 2. – С. 124–169.

Из журнала

Жукова, М.В. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с мальформацией Киари I типа / М.В. Жукова [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2011. – № 1 (33). – С. 50–55.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – № 8 (1332). – С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. – 1996. – 5 сент.

Статья из продолжающегося издания

Линденбратен, А.Л. Опыт использования процессуального подхода к оценке качества медицинской помощи / А.Л. Линденбратен // Бюллетень НИИ соц. гигиены, экон. и упр. здравоохранением. – 1993. – Вып. 1. – С. 36–45.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК A61H23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / М.А. Карамуллин, А.Н. Шутко, А.Е. Сосюкин и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

12. **Статья должна сопровождаться**:

– направлением руководителя организации в редакцию журнала;

– экспертным заключением о возможности опубликования в открытой печати.

13. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

14. Редакция имеет право вести переговоры с авторами по уточнению, изменению, сокращению рукописи.

15. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

16. Присланные материалы по усмотрению редколлегии направляются для рецензирования членам редакционного совета.

17. **Принятые статьи публикуются бесплатно.** Рукописи статей авторам не возвращаются.