

ISSN 1819-94-96



Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Май-июнь 2013 **3** (81)





Конкурс лучших студенческих работ имени проф. И. И. Гительзона.

ИТОГИ СТУДЕНЧЕСКОЙ НАУКИ

В апреле этого года в Красноярском государственном медицинском университете имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого прошла 77-я итоговая студенческая научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 90-летию со дня рождения профессора П. Г. Макарова и 90-летию со дня рождения доцента Б. М. Зельмановича.

В ее работе приняли участие 1850 студентов из 14 медицинских вузов России и ближнего зарубежья, занимающихся научно-исследовательской работой. В рамках конференции на клинических и теоретических базах КрасГМУ состоялось заседание 32 секций по актуальным проблемам медицинской науки, на которых были заслушаны 445 докладов. На итоговой студенческой конференции студентами КрасГМУ были представлены на традиционно высоком уровне результаты научно-исследовательских работ.

Подобные ежегодные итоговые студенческие конференции в Красноярском государственном медицинском университете имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого дают возможность в студенческие годы молодому исследователю представить результаты своей научной работы и проявить себя.



Совет студенческих научных обществ КрасГМУ.



Секция «Детская хирургия».

Сибирское медицинское обозрение

ВЫХОДИТ ШЕСТЬ
НОМЕРОВ В ГОД



Основан в 1918 году

Май-Июнь 2013 **3** (81)

Учредители:

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Научно-исследовательский Институт медицинских проблем Севера СО РАМН

Главный редактор

д.м.н., профессор И.П. Артюхов

Зам. главного редактора:

д.м.н., профессор М.М. Петрова

д.м.н., профессор Л.М. Куртасова

Первый номер журнала «Сибирское медицинское обозрение» вышел в свет в 1918 году. Это был первый медицинский журнал в Сибири. У истоков его стояли известные деятели области клинической медицины, общественного здоровья и здравоохранения Красноярска В.М. Крутовский, П.И. Мажаров, Р.К. Пикок, П.Н. Коновалов и другие. Журнал возрожден в 2001 году по решению Ученого совета КрасГМА.

С июля 2007 года журнал «Сибирское медицинское обозрение» включен в «Перечень изданий ВАК в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук».

Журнал зарегистрирован Министерством РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций ПИ № 77-12037 от 11 марта 2002 г.

Адрес редакции:

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Тел. (391) 220-11-73, факс (391) 223-78-35

E-mail: rector@krasgmu.ru, sibmed-obozenie@yandex.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:
Пресса России: годовой — 79794, полугодовой — 41043.

Допечатная подготовка ООО «Издательский дом «Новый Енисей»

Тел.(391) 291-62-52, e-mail: novenisey@mail.ru

Отпечатано в типографии ООО «Версо»

Тел./факс (391) 235-04-89

Подписано в печать 10.06.2013 г. Формат 60+84/8, п.л. 9,5.

Печать офсетная. Заказ № 593. Тираж 1000 экз.

Фотография на 1-й стр. обложки А.В. Мищенко.

Редакционная коллегия:

В.В. Алямовский д.м.н., профессор
Ю.С. Винник д.м.н., профессор
М.Ю. Галактионова д.м.н., доцент
А.И. Грицан д.м.н., профессор
Н.А. Горбач д.м.н., профессор
И.В. Демко д.м.н., доцент
Н.А. Ильенкова д.м.н., профессор
В.И. Кудашов д.ф.н., профессор
В.Т. Манчук член-корр. РАМН
Н.Н. Медведева д.м.н., профессор
Л.А. Михайлова д.б.н., профессор
С.В. Прокопенко д.м.н., профессор
В.И. Прохоренков д.м.н., профессор
А.Б. Салмина д.м.н., профессор
П.А. Самотесов д.м.н., профессор
В.А. Шульман д.м.н., профессор
А.В. Шульмин к.м.н., доцент
В.Б. Цхай д.м.н., профессор

Редакционный совет

Ачкасов Е.Е. (Москва) – д.м.н., профессор
Воевода М.И. (Новосибирск) – член-корр. РАМН
Калиниченко А.В. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Карпов Р. С. (Томск) – акад. РАМН
Каспаров Э.В. (Красноярск) – д.м.н., профессор
Куимов А.Д. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Левицкий Е.Ф. (Томск) – д.м.н., профессор
Маринкин И.О. (Новосибирск) – д.м.н., профессор
Модестов А.А. (Москва) – д.м.н., профессор
Марков В.А. (Томск) – д.м.н., профессор
Новиков А.И. (Омск) – д.м.н., профессор
Оганов Р.Г. (Москва) – акад. РАМН
Подзолков В.П. (Москва) – акад. РАМН
Подкорытов А.В. (Красноярск) – д.м.н.
Пузин С.Н. (Москва) – акад. РАМН
Пузырев В.П. (Томск) – акад. РАМН
Разумов А.Н. (Москва) – акад. РАМН
Шпрах В.В. (Иркутск) – д.м.н., профессор

Siberian medical review

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Моргун А. В., Овчаренко Н. В., Таранушенко Т. Е., Устинова С. И., Окунева О. С., Антонова С. К., Гилязова Д. Ф., Успенская О. А., Салмина А. Б. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей 3
- Галонский В. Г., Тарасова Н. В., Елисеева О. А. Обоснование психолого-педагогических приемов к проведению «Уроков стоматологического здоровья» у детей с сенсорной депривацией слуха 11

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Черкашина И. И., Никулина С. Ю., Шестовицкий В. А., Воевода М. И., Максимов В. Н., Чупахина В. А., Разводовская А. В. Особенности полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких 17
- Аксютин Н. В., Никулина С. Ю., Шульман В. А., Назаров Б. В., Максимов В. Н., Россовская М. Л., Козлов В. В., Поплавская Е. Е., Беспалов А. В. Взаимосвязь полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета с развитием кардиоэмболического инсульта в семьях больных с фибрилляцией предсердий 21
- Платунова И. М., Никулина С. Ю., Черкашина И. И., Воевода М. И., Орлов П. С., Максимов В. Н., Никулин Д. А., Прокопенко С. В. Ассоциация полиморфизма RS699 гена ангиотензиногена (AGT) с геморрагическим и ишемическим инсультами 26
- Агеева Е. С., Штыгашева О. В. Роль TNF-а в развитии *Helicobacter pylori*-ассоциированного хронического атрофического гастрита 30
- Гринштейн И. Ю., Савченко А. А., Гринштейн Ю. И., Савченко Е. А., Петрова М. М. Активность НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов у аспирирезистентных больных стабильной стенокардией 33
- Франциянц Е. М., Джабаров Ф. Р., Розенко Л. Я., Позднякова В. В. Агрессивность свободнорадикальных процессов в перифокальной зоне – фактор рецидивирования меланомы кожи 37

АНТРОПОЛОГИЯ И ЭТНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Черненко О. Н., Дыхно Ю. А., Новиков О. М. Эпидемиологические и диагностические аспекты рака молочной железы в Республике Хакасия 40
- Галантюк И. Г., Петров К. Б., Прокопенко С. В., Шанина Е. Г. Клинические особенности детского церебрального паралича у коренного населения и европеоидов Республики Хакасия 44
- Горбунов Н. С., Нарогов А. А., Ерахтин Е. Е., Залевский А. А. Конституциональный подход в лечении больных с опухолями головного мозга 47
- Смыкова А. Н., Прохоренков В. И., Яковлева Т. А., Максименко В. Г. Зависимость динамики реакции микропреципитации у больных разных типов телосложения с ранними формами сифилиса 52

ЗДОРОВЬЕ, ОБРАЗ ЖИЗНИ, ЭКОЛОГИЯ

- Михайлова Л. А., Кимяева С. И. Показатели центральной гемодинамики у старшеклассников, имеющих повышенные учебные и двигательные нагрузки 55
- Фурцев В. И. Продолжительность грудного вскармливания в зависимости от социально-бытовых факторов 59
- Корецкая Н. М. Заболеваемость туберкулезом и динамика ее структуры у детей Красноярского края 63

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Козлов Е. В., Петрова М. М., Поликарпов Л. С., Деревянных Е. В. Интерстициальное поражение лёгких, ассоциированное приемом амиодарона 67

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Яхонтов Д. А., Орловецкая Е. В. Блокаторы рецепторов ангиотензина в лечении больных артериальной гипертензией с нарушениями пуринового и углеводного обмена 72
- Нестерова Е. А., Гоголашвили Н. Г., Протопопов А. В., Новгородцева Н. Я. Динамика желудочковых нарушений ритма сердца до и после рентгенэндоваскулярного лечения пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца 76
- Грицан А. И., Грицан Г. В., Цхай В. Б., Полстяной А. М., Сивков Е. Н., Полстяная Г. Н. Анализ эффективности акушерской тактики, интенсивной терапии и тяжести состояния при осложненных формах гриппа А (H1N1) у беременных 79
- Маисеенко Д. А., Егорова А. Т., Виноградов К. А. Репродуктивный анамнез и экстрагенитальные заболевания у беременных женщин с туберкулезом легких 86
- Тушкова К. В., Бундало Н. Л. Реактивная и личностная тревожность у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве различной степени тяжести 89
- Тарасова Н. В., Галонский В. Г., Алямовский В. В. Определение и обоснование показаний к удалению временных и постоянных зубов у детей-инвалидов с различной степенью умственной отсталости 93

МЕНЕДЖМЕНТ И ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

- Гатиатулин Р. Р., Чижакова Г. И., Ковалевский В. А., Карлов Г. П. Концепция комплексной реабилитации детей и подростков с патологией опорно-двигательного аппарата 98
- Гецманова И. В., Виноградов К. А. О реформировании уголовно-правовых норм, связанных с дефектами профессиональной медицинской деятельности 102

ЛЕКЦИИ

- Зуков Р. А. Лечение почечно-клеточного рака: возможности, проблемы, перспективы 105

ЗАЩИЩЕННЫЕ ДИССЕРТАЦИИ

- Кочетова Л. В. Обзор тематики диссертаций, рассмотренных в 2012 году советом по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 по специальности 14.01.07 – глазные болезни 111

АННОТАЦИИ, РЕЦЕНЗИИ

- Куртасова Л. М. Рецензия на монографию Г. В. Булыгина, В. Г. Булыгина, В. А. Дугарева, Н. А. Аксеновой «Структурно-метаболические параметры ткани печени при хроническом гепатите В у детей» 115

Научные обзоры



© МОРГУН А. В., ОВЧАРЕНКО Н. В., ТАРАНУШЕНКО Т. Е., УСТИНОВА С. И., ОКУНЕВА О. С.,
АНТОНОВА С. К., ГИЛЯЗОВА Д. Ф., УСПЕНСКАЯ О. А., САЛМИНА А. Б.

УДК 616 – 092

МАРКЕРЫ АПОПТОЗА И НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ БЕЛКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

А. В. Моргун, Н. В. Овчаренко, Т. Е. Таранушенко, С. И. Устинова,

О. С. Окунева, С. К. Антонова, Д. Ф. Гилязова, О. А. Успенская, А. Б. Салмина

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра педиатрии ИПО,
зав. – д. м. н., проф. Т. Е. Таранушенко; кафедра биологической химии с курсом медицинской,
фармацевтической и токсикологической химии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина;
НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, зав. – д. м. н., проф. А. Б. Салмина.

Резюме. *Анализируются современные данные о применении в клинической практике оценки уровней молекул-маркеров повреждения головного мозга, в т.ч. маркеров апоптоза и нейроспецифических белков, у новорожденных детей.*

Ключевые слова: *перинатальное поражение головного мозга, биомаркеры, маркеры апоптоза, NSE, GFAP, MBP, S-100, КК, КК-ВВ.*

Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных имеют значительный удельный вес в структуре заболеваемости и смертности детей в неонатальном периоде и в раннем возрасте [3, 4, 54, 60]. Современная неонатология и перинатальная неврология испытывают значительные трудности в диагностике, прогнозировании исходов и терапии ишемических повреждений ЦНС у новорожденных [26, 27, 37].

В последние два десятилетия актуальность проблемы прогнозирования перинатальных гипоксических поражений мозга у новорожденных различного гестационного возраста стала более очевидной в связи с ростом числа детей, родившихся раньше срока, и увеличением их выживаемости [1, 2, 6, 17]. Применение методов интенсивной терапии в периоде новорожденности повысило шансы на выживание детей с тяжелыми поражениями ЦНС. Доказано, что даже среди крайне незрелых новорожденных с экстремально низкой массой тела, выживаемость может достигать 70-80%. Однако эти успехи создали новые проблемы, связанные с последующими тяжелыми отклонениями в состоянии здоровья и развитии этих детей [1, 5].

Повреждения мозга, связанные с церебральной гипоксией, встречаются у 4,8% новорожденных. При асфиксии плода и новорожденного частота поражений мозга составляет 20-40%, у детей, родившихся с низкой массой тела, – 60-70%. Основной контингент детей с низкой массой тела при рождении составляют недоношенные [1]. Наиболее частыми неблагоприятными исходами развития недоношенных детей являются поражения нервной системы, включающие детский церебральный паралич, слепоту, глухоту, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию [5, 16].

Механизмы, по которым развивается гипоксическое повреждение, реализуются в результате сложного каскада патофизиологических процессов, конечным исходом которых является гибель нейронов и повреждение глиальных клеток. В последнее время растет число данных свидетельствующих о том, что гибель клеток нейрональной и глиальной природы при ишемии мозга происходит в результате, как некроза, так и апоптоза [18, 38]. В настоящее время выделяют еще один вариант клеточной гибели – некроптоз [56].

Изучение нейрохимических аспектов патогенеза гипоксического поражения головного мозга у новорожденных позволила выделить проапоптотические факторы в патогенезе гипоксически-ишемических изменений [1]. Большой интерес представляет изучение компенсаторных механизмов, влияющих на течение и исходы гипоксического поражения мозга у детей, а также определение состояния системы трофической защиты мозга в неонатальном периоде. В экспериментальных работах доказано, что именно баланс в системе трофических и ростовых факторов обеспечивает сохранение ткани мозга в критические моменты [9, 32, 38, 44].

Изучение апоптоза у недоношенных детей остается открытым вопросом и представляет определенные трудности. Закономерными становятся вопросы о возможности оценки выраженности апоптоза, поскольку патобиохимические и морфологические процессы протекают внутриклеточно [18].

Клиническое обследование новорожденных, особенно преждевременно родившихся, в первые часы, дни и месяцы жизни не всегда позволяет выявить четкую и ясную картину неврологического дефекта. Это связано с недостаточной зрелостью и дифференцированностью ЦНС недоношенных, когда при различных по характеру и локализации патологических процессах в нервной системе определяется

ограниченный набор ответных реакций; их однотипность и генерализованность не позволяют клиницисту судить о тяжести и локализации церебральных повреждений. Целый ряд состояний, связанных с явлениями постнатальной адаптации у новорожденных малого гестационного возраста, осложняют возможности клинической диагностики [1].

Современные инструментальные методы диагностики перинатальных интракраниальных повреждений, такие как нейросонография, доплерография, компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография мозга, электроэнцефалография, транскраниальная спектроскопия не дают исчерпывающую информацию, необходимую для качественной оценки степени тяжести повреждения ЦНС новорожденных и надежной дифференциальной диагностики с различными соматическими нарушениями [1, 13, 14, 15, 41, 47]. Данные методы диагностики позволяют выявить лишь последствия гипоксии, грубую патологию головного мозга (изменения мозговой гемодинамики, очаги ишемии, кровоизлияния), нарушения функциональной активности отдельных зон мозга [26]. Кроме того, существующие методы обследования не всегда дают возможность своевременно диагностировать поражение ЦНС, особенно на ранних этапах заболевания.

Типовые патобиохимические процессы, формирующие основу ишемически-гипоксического перинатального поражения ЦНС, включают в себя нарушение нейротрансмиттерной и нейротрофической сигнализации, электровозбудимости, окислительный стресс, мисфолдинг белков, нарушение нейрон-глиальных взаимодействий и энергетического метаболизма, апоптоз и некроз, реактивный глиоз, нейровоспаление, дисрегуляцию нейрогенеза.

Прижизненная оценка изменений, возникающих в клетках нервной ткани в постнатальном периоде, остается мало изученной проблемой. В настоящее время ведется поиск ранних маркеров повреждения головного мозга, исследуются возможные пути защиты от повреждающих агентов, а также способы активации репарации [4, 7, 8, 22-24, 30, 34, 42]. Поскольку причины хронизации нейродегенеративного процесса, являющегося определяющим для течения и исхода гипоксически-ишемических поражений ЦНС, недостаточно изучены, необходимо проводить верификацию нейродегенеративного процесса и состояния гематоэнцефалического барьера [1].

Большой практический интерес представляет изучение органоспецифической энзимодиагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных с определением биохимических маркеров повреждений клеток мозга в сыворотке крови, моче, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [3, 40, 43, 48]. К основным нейроспецифическим белкам (НСБ), экспрессия которых актуальна при гипоксических поражениях головного мозга у новорожденных, относятся нейронспецифическая енолаза (NSE) [49], глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) [28, 29], основной белок миелина (MBP) и белок астроцитарной глии S-100 [34, 36, 45, 49, 53]; а также ряд других ферментов (например, креатинкиназа (КК), её изофермент – КК-ВВ). С целью определения

глубины и тяжести перинатального поражения центральной нервной системы идентификация в крови и ликворе маркеров апоптоза и нейроспецифических белков оправдано и достаточно информативно.

Маркеры апоптоза в диагностике гипоксически-ишемических поражений головного мозга

Апоптоз запускается двумя путями, внешним и внутренним. Внешний путь активируется в ответ на внеклеточные сигналы, такие как Fas- и TNF-опосредованные сигналы и путем активации рецепторов смерти. Внутренний путь активируется в ответ на повреждение ДНК или клеточный стресс (активные формы кислорода), в том числе и недостаток энергетического обеспечения клеток, что наблюдается при гипоксии и ишемии [20]. Хотя каждый путь имеет уникальные компоненты, оба механизма сходятся на уровне митохондрий, в которых меняется проницаемость и в цитозоль выходят проапоптогенные факторы, включая апоптоз-индуцирующий фактор (AIF), эндонуклеазу G (endo G), цитохром C (cyt C) и Smac/Diablo. Последний блокирует действие X-связанного ингибитора апоптоза (XIAP), то есть предотвращает ингибирующее действие по отношению к каспазам, обеспечивая тем самым активацию каспаз и развитие апоптоза. При сильном повреждении проницаемость митохондрий усиливается необратимо и развивается гибель клетки [51, 55]. Таким образом, несмотря на различные варианты начала апоптоза ключевая роль принадлежит повреждениям на уровне митохондрий.

1. Индукторы апоптоза

1.1. Фактор некроза опухоли - альфа (TNF α)

Фактор некроза опухоли – альфа (TNF α) — внеклеточный белок, многофункциональный провоспалительный цитокин, образующийся, в основном, моноцитами и макрофагами. Известно, что TNF α способен «запускать» каскад синтеза провоспалительных цитокинов, а также вызывать экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток, активировать лейкоциты, участвовать в регуляции апоптоза.

При изучении особенностей изменения экспрессии членов суперсемейства TNF α было установлено, что вследствие гипоксии ЦНС значительно усиливается экспрессия TRAIL лиганда (член суперсемейства TNF) на клетках микроглии, а в крови повышается содержание TNF α [39].

Увеличение концентрации TNF α в пуповинной крови может служить ранним диагностическим признаком гипоксических изменений в организме новорожденного ребенка и свидетельствует об участии данных цитокинов в патогенезе транзиторных нарушений гемодинамики в раннем периоде адаптации. Причинно-следственная связь между высокой концентрацией TNF α в сыворотке пуповинной крови новорожденных детей и последующими нарушениями гемодинамики остается не до конца ясной [25].

Показано, что у доношенных новорожденных с гипоксически-ишемической энцефалопатией уровень TNF α в ликворе выше (14,7 пг/мл), чем в контрольной группе (0,16 пг/мл) [52].

1.2. Fas-лиганд (FasL) и Fas-рецептор (FasR)

FasL является цитокином и относится к семейству TNF. FasL экспрессируется преимущественно в активированных лимфоцитах и естественных киллерах (NK). Он существует в двух формах — нерастворимый или мембраносвязанный FasL (mFasL) и растворимый FasL (sFasL), отщепляющейся от мембраны с помощью металлопротеиназы. FasR экспрессируется на поверхности многих типов клеток: тимоцитов, фибробластов, гепатоцитов, кератиноцитов, активированных Т- и В-лимфоцитов, клеток головного мозга.

Известно, что при различных поражениях мозга экспрессия системы FasR-FasL оказывается повышенной. Фетальные астроциты в культуре постоянно экспрессируют FasR и FasL и их экспрессия повышается под воздействием целого ряда цитокинов — IL-6, TNF α или IFN- γ [55, 59]. Система FasR-FasL опосредует эффекты цитотоксических иммунокомпетентных клеток и может быть ответственна за апоптоз клеток нейрональной и глиальной природы при нейровоспалении [21].

Показано, что в периферической крови новорожденных с перинатальными гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС уровень лимфоцитов, экспрессирующих FasR, достоверно ниже ($13,66 \pm 1,10$ %), а содержание FasL-позитивных клеток — достоверно выше ($18,3 \pm 1,25$ %), чем у детей контрольной группы ($17,71 \pm 1,48$ % и $12,02 \pm 0,80$ %, соответственно) [24].

По данным других авторов, при определении уровня sFasL в плазме периферической крови не обнаружено достоверного увеличения этого показателя в группе новорожденных, перенесших перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. В целом, признается, что определение уровня sFasL не является специфическим (диагностическим или прогностическим) критерием степени тяжести повреждения головного мозга у новорожденных с церебральной ишемией [26].

1.3. «Рецептор смерти» DR5

DR5 представляет собой протеин, который содержит сигнальный пептид, два псевдоповтора, характерные для членов семейства TNF-рецепторов, богатых цистеином; трансмембранный домен-участок и внутриклеточный домен «смерти». Экспрессия DR5 индуцируется ДНК-повреждающими агентами и обладает способностью запускать апоптоз, участвуя в формировании очагов повреждения ткани. Доказано, что гипоксия и ишемия усиливают экспрессию DR5 на нейронах и глиальных клетках в первые 24 часа, что сопровождается интенсификацией апоптоза [39].

Анализ сывороточных концентраций DR5 в интервале от 24 до 48 часов жизни (что соответствует максимуму активности апоптотических процессов в клетках ЦНС) установил нормальные значения равные $1,24 - 8,67$ мкг/л; интервалы контрольных показателей не имели достоверных различий у доношенных и недоношенных новорожденных [1].

Установлено, что во всех группах детей, перенесших при рождении асфиксию как со структурными изменениями мозга, так и без них, уровень сывороточной

концентрации белка DR5 был выше нормативных показателей, с наличием обратной зависимости от возраста гестации. Однако в подгруппах со структурными нарушениями, по данным нейросонографии (НСГ), концентрация маркера апоптоза превышала значения показателей из подгруппы без таковых нарушений в 3-4 раза. Максимальные значения уровня антигена были зафиксированы у детей с изменениями на НСГ на 26-й — 31-й недели гестации и составили — $102,98 \pm 32,75$ мкг/л, при норме от 1,2 до 8,67 мкг/л [1].

1.4. Активированная молекула лейкоцитарной клеточной адгезии ALCAM

ALCAM (CD166) является членом надсемейства иммуноглобулинов и принадлежит подгруппе с пятью внеклеточными подобными иммуноглобулину доменами (VVC2C2C2). Присутствует во многих тканях организма, но обычно экспрессия ограничивается клетками, участвующими в динамичном росте и/или миграции, включая развитие нервной системы, кроветворение, иммунные реакции и опухолевую прогрессию. Последние данные структурно-функционального анализа ALCAM говорят о том, что он может регулировать сложные свойства клеток: адгезия, рост и миграция.

В контрольной группе значения ALCAM находились в пределах $0,013-0,06$ мкг/л, и достоверно не различались у доношенных и недоношенных новорожденных за весь период наблюдения. Максимальные значения ALCAM были отмечены у всех наблюдаемых детей в первые 48 часов жизни. У новорожденных с гестационным возрастом 26-31 неделя средние значения сывороточной концентрации ALCAM составляли $3,53 \pm 3,4$ мкг/л, у детей с гестационным возрастом 32-37 недель — $2,62 \pm 1,34$ мкг/л, а у доношенных новорожденных — $1,49 \pm 0,32$ мкг/л. Однако у детей с тяжелой асфиксией в родах концентрация в первые 48 часов жизни была выше в 1,72 раза, чем у новорожденных с оценкой 5-7 баллов [1].

Показано, что у новорожденных без структурных изменений в ткани мозга средние значения ALCAM в первые 48 часов жизни составили $0,65 \pm 0,21$ мкг/л, а у детей со структурными изменениями (формирование ПВЛ) $2,05 \pm 0,3$ мкг/л. К первой неделе жизни у всех новорожденных концентрация ALCAM в сыворотке крови снижалась. К 12-14 дню жизни у новорожденных без структурных изменений головного мозга концентрация ALCAM составляла $0,14 \pm 0,09$ мкг/л, у детей с ПВЛ снизилась по сравнению с исходными значениями в 3 раза и равнялась $0,76 \pm 0,16$ мкг/л [1].

1.5. Активные формы кислорода (АФК)

Еще одним активатором апоптоза являются активные формы кислорода и цитокины, образование которых в избыточном количестве наблюдается при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Установлена прямая корреляция между их концентрацией и апоптотическим индексом клеток ЦНС [31]. Вместе с тем, необходимо учитывать, что редокс-чувствительность каспаз способствует подавлению их активности (и, следовательно, апоптоза) при действии сверхвысоких концентраций АФК. Модулирующий эффект цитокинов

в отношении апоптоза клеток глиальной и нейрональной природы описан во многих работах, однако эти молекулы не могут специфическим образом маркировать выраженность повреждения ЦНС.

2. Ингибиторы апоптоза – нейротрофические факторы

К наиболее важным физиологическим ингибиторам апоптоза относятся мозговой фактор роста нервов (BDNF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF).

Однако информативность указанных маркеров остается весьма дискутабельной, так, в исследовании [9] показано, что у здоровых детей все антигены, кроме CNTF, присутствуют в сыворотке крови в норме. Вместе с тем, определение отдельных пептидных факторов роста в крови может помочь при анализе степени повреждения ЦНС.

2.1. Мозговой фактор головного мозга BDNF

Молекула BDNF экспрессируется в фибробластах, астроцитах, нейронах различного фенотипа и локализации, мегакариоцитах/тромбоцитах, шванновских клетках (в районах повреждения) и, возможно, в клетках гладкой мускулатуры. В период развития BDNF участвует в дифференцировке нейронов, созревании, выживании и формировании синапсов [9, 33]. Есть данные, свидетельствующие о нейропротективной функции BDNF – защите нейронов головного мозга от ишемических атак и мотонейронов от гибели, индуцируемой удалением аксонов [9].

При анализе сывороточного уровня BDNF была выявлена тенденция к повышению показателей к 48 ч жизни у детей без структурных изменений в мозге [27]. При развитии внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) концентрация нейротрофина резко возрастала (до 4 раз), у новорожденных с тяжелым ишемическим поражением (ПВЛ) и сочетанным поражением (ПВЛ + ВЖК) средние значения уровней BDNF существенно снижались и были практически равны между собой: $0,53 \pm 0,42$ мкг/л и $0,47 \pm 0,64$ мкг/л, соответственно [9]. У детей с ВЖК концентрация BDNF достоверно снижалась (в среднем на 50%) и составила $6,14 \pm 5,5$ мкг/л, но оставалась увеличенной по сравнению с верхней границей нормы более чем в 2 раза; у детей с ишемическими структурными нарушениями и сочетанной формой поражения ЦНС (ПВЛ + ВЖК) сывороточный уровень BDNF увеличивался по сравнению с исходными данными в 4 – 5 раз, составлял $2,28 \pm 1,96$ мкг/л и в среднем становился равным норме [9].

2.2. Цилиарный нейротрофический фактор CNTF

CNTF представляет собой одноцепочечный полипептид, он локализован в шванновских клетках и астроцитах типа 1, относится к ограниченному семейству нейропозитических цитокинов. CNTF рассматривается как ключевой фактор дифференцировки для развивающихся нейронов и глиальных клеток, обеспечивает трофику и участвует в защите поврежденных или аксонотомированных нейронов. Кроме того, CNTF предположительно участвует в дифференцировке глии. Интерес к изучению CNTF вызван его свойством обеспечивать жизнеспособность нейронов.

Установлено, что у новорожденных без структурных изменений головного мозга и у детей с постгипоксической

ПВЛ CNTF не определялся в сыворотке крови [9]. Возможно, это связано с тем, что CNTF не проникает через гематоэнцефалический барьер; у детей с комбинированными формами постгипоксических изменений головного мозга (ВЖК и сочетание ВЖК и ПВЛ) CNTF определялся в сыворотке крови уже в первые 48 ч жизни, что может служить ранним маркером ВЖК. Сравнение концентрации CNTF в сыворотке крови новорожденных с изолированным и сочетанным поражением ЦНС свидетельствует о том, что при обширном поражении головного мозга экспрессия CNTF угнетается в большей степени [9].

2.3. Сосудисто-эндотелиальный фактор VEGF

Фактор роста эндотелия сосудов представляет собой белок, изначально открытый как ангиогенный. В настоящее время известно, что кроме влияния VEGF на развитие новых кровеносных сосудов (ангиогенез) и выживание незрелых кровеносных сосудов (сосудистая поддержка), он обладает плеiotропными эффектами в ЦНС, в частности, способствует нейрогенезу, непосредственно регулирует электровозбудимость нейронов и астроцитов, оказывает трофическое воздействие на нейроны и клетки глии в центральной и периферической нервной системе, стимулирует миграцию клеток-предшественников олигодендроцитов и нейронов в развивающемся мозге, а также является нейропротектором у взрослых особей [50].

Показано, что у новорожденных со структурными изменениями головного мозга отмечалась тенденция к повышению среднего сывороточного уровня VEGF к 28-м суткам жизни, а у новорожденных с ВЖК наблюдалось снижение концентрации VEGF к 4-й неделе жизни [9]. У детей с тяжелыми ишемическими поражениями головного мозга начальные уровни VEGF в сыворотке соответствовали нормативным, затем наблюдалось достоверное снижение средних значений сывороточной концентрации VEGF к 28-м суткам жизни [18]. Уровень VEGF в ликворе коррелирует с тяжестью и глубиной перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС [57].

Нейроспецифические белки (НСБ) в диагностике перинатальной церебральной ишемии и внутрижелудочковых кровоизлияний

1. Белок глиальной природы S-100

Протеин глиальной природы S-100 является одним из самых ранних НСБ в формирующемся мозге и обнаруживается уже на 3 месяце пренатального периода в варолиевом мосту, среднем мозге, мозжечке и затылочной доле, а к 6 месяцу наблюдается синтез белка во фронтальной коре. Функции ЦНС, в которых участвует S-100, начинают появляться на 12-15-й неделе эмбриогенеза, и уже хорошо сформированы к моменту рождения.

Уровень белка S-100 повышается после обратимого ухудшения внутриутробного состояния при развитии гипоксии. Его концентрация в различных биологических жидкостях повышается за 48-72 ч до каких-либо клинических, лабораторных или ультразвуковых признаков внутрижелудочкового кровоизлияния у недоношенных новорожденных и гипоксически-ишемической энцефало-

патии у доношенных новорожденных [35, 46]. Предлагается использовать определение белка S-100 наряду с активином и адреномедулином в слюне и моче в качестве маркера повреждения ЦНС [48].

Несмотря на то, что S-100 обычно ассоциируют с функцией астроцитов, повышение уровней S-100 в сыворотке крови и ликворе при нарушениях мозгового кровообращения обусловлено, как правило, активацией микроглии. Было показано, что в ранней фазе церебральной ишемии микроглиальные клетки в перинфарктной зоне экспрессируют белок S-100 и активно пролиферируют. Этот белок является критерием оценки состояния в первые часы и дни жизни пациентов, а также является прогностически значимым по развитию необратимых структурных повреждений мозговой ткани [12].

Уровень белка S-100 в сыворотке крови здоровых новорожденных составляет 0,18-0,3 мкг/л. Достоверных различий между показателями у доношенных и недоношенных новорожденных не установлено [12]. Показаны достоверно более высокие уровни S-100 в сыворотке крови новорожденных детей, перенесших асфиксию в первые 24 часа, что коррелирует с исходами заболевания [49, 53].

Оценка динамики изменения концентрации S-100 у новорожденных в зависимости от гестационного возраста, состояния при рождении и при различных типах структурных поражений головного мозга, определяемых методом нейросонографии, показала, что исходные уровни сывороточной концентрации белка S-100, определенные в первые сутки жизни, были максимальными у всех обследованных пациентов [1, 37]. Максимальные значения уровня этого белка во всех группах регистрировались в первые 48 часов жизни, в это время отмечалось увеличение сывороточной концентрации S-100 от 3 до 12 раз, затем наблюдалось их постепенное снижение. Самые высокие уровни S-100 были у недоношенных детей со сроком гестации до 32 недель со структурными изменениями (перивентрикулярная лейкомаляция – ПВЛ) в головном мозге. Наиболее высокие уровни исследуемого антигена прямо коррелировали с неблагоприятным неврологическим прогнозом и формированием структурных изменений [1, 49, 53].

При поражении ЦНС одновременно с повышением содержания S-100 в крови отмечается увеличение его выделения с мочой. При этом наблюдается четкая корреляция с клинической классификацией гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Пороговым значением предлагается 0,47 мкг/л на 3 сутки. При этом чувствительность метода составляет 90%, а специфичность – 92%. Для отношения лактат/креатинин пороговое значение составляет 0,55 при высокой чувствительности (92%) и специфичности (90%), а при одновременном использовании двух этих маркеров отмечается усиление чувствительности и специфичности до 99% и 97%, соответственно [43].

Однако недавние исследования обнаружили транзиторное повышение уровня белка S-100 в сыворотке крови при отсутствии признаков повреждения нейронов и глиальных клеток, в связи с чем возник вопрос о тканеспецифичности S-100 [54, 58].

2. Нейронспецифическая енолаза (NSE) и креатинкиназа (КК)

NSE – это димер нейроспецифического белка 14-3-2, содержится преимущественно в цитоплазме и дендритах нейронов, и на сегодняшний день считается одним из наиболее специфических маркеров их поражения. В нейронах он выполняет ферментативную функцию, участвуя в процессах гликолиза. Отмечено очень быстрое нарастание концентрации во внеклеточном пространстве при массовой деструкции нейронов [19, 49].

Креатинкиназа-BB (КК-BB) является изоферментом креатинкиназы (КК) – фермента, участвующего в энергетическом метаболизме и поддерживающего постоянство уровня АТФ и креатинфосфата в клетках. Существует 3 цитоплазматических изофермента КК (КК-ММ, КК-МВ, КК-BB), состоящих из двух типов молекулярных субъединиц: М (мышечная) и В (мозговая). В головном мозге человека, по сравнению с другими органами и тканями, преобладает содержание КК-BB [3].

При изучении концентрации NSE и КК в сыворотке крови у доношенных новорожденных получены результаты, свидетельствующие о том, что у детей с тяжелым поражением ЦНС в 1-5 дни жизни активность данных ферментов выше, чем у детей с легкими повреждениями ЦНС. По мере стабилизации гемодинамики и восстановления микроциркуляции происходит снижение исходно повышенных значений указанных ферментов. При этом у новорожденных с тяжелыми повреждениями ЦНС процессы адаптации идут гораздо медленнее: у них вплоть до 15 - 45 дней жизни общая активность КК и уровень NSE в сыворотке крови остаются весьма высокими [3].

Исследования ферментов в ЦСЖ показали четкую зависимость их значений от тяжести перенесенной внутриутробной гипоксии. У детей с тяжелым поражением ЦНС в 1-5 дни жизни общая активность КК была в 12 раз, уровень КК-BB – в 5 раз, уровень NSE – в 3,8 раза выше, чем у детей с легкими повреждениями ЦНС. К 6-14 дням жизни исходно повышенные ферментативные показатели в ЦСЖ у новорожденных с повреждениями ЦНС снижались, однако при тяжелой степени церебральных нарушений общая активность КК, уровни КК-BB и NSE оставались достоверно выше по сравнению с другими группами новорожденных вплоть до 15-45 дней жизни. При этом уровень NSE в ЦСЖ коррелирует с исходами гипоксически-ишемической энцефалопатией в возрасте 12 месяцев [57]. Это даёт основания полагать, что длительность патологических процессов, сопровождавшихся структурными нарушениями /плазматических мембран клеток мозга, может исчисляться несколькими неделями жизни, захватывая грудной возраст [3].

Ранее были исследованы концентрации мозгоспецифической КК (КК-BB), белка S-100 и NSE в пуповинной крови и через 2, 6, 12 и 24 часа после рождения. Установлено, что через 2 ч после рождения средняя активность сывороточной КК-BB составила 16,0 Ед/л у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ) легкой степени и 36 МЕ/л у детей с ГИЭ средней степени тяжести и 46,5 Ед/л у детей

с ГИЭ тяжелой степени. Сывороточный уровень белка S-100 через 2 ч после рождения составил 2,9 мкг/л у младенцев с ГИЭ легкой степени, 3,9 мкг/л у детей с ГИЭ средней степени и 17,9 мкг/л у детей с ГИЭ тяжелой степени, в то время как не обнаружено значительной разницы в сывороточных уровнях NSE у детей с ГИЭ легкой, средней и тяжелой степени через 2 ч и 6 ч после рождения, что не подтверждает роль NSE в качестве раннего предиктора ГИЭ [54]. Повышение уровня NSE в сыворотке крови новорожденных может служить дополнительным критерием ранней диагностики и степени тяжести гипоксического поражения головного мозга [11].

Анализ полученных результатов исследования показал, что комбинация определения уровней сывороточного белка S-100 (пороговое значение 8,5 мкг/л) и активности КК-ВВ в сыворотке крови (пороговое значение 18,8 U/L) через 2 ч после рождения имеет самую высокую прогностическую ценность (83%) и специфичность (95%) для прогнозирования средней и тяжелой ГИЭ. Необходимо отметить, что рН пуповинной крови (пороговое значение <6,9) и дефицит оснований в пуповинной крови (пороговое значение > – 17 ммоль/л) увеличивают прогностическую ценность такого сочетанного определения маркеров. Таким образом, повышенная активность КК-ВВ и уровня S-100 надежно указывает на ГИЭ средней и тяжелой степени уже через 2 ч после рождения [46, 54].

3. Глофибрилярный кислый протеин (GFAP)

GFAP – это цитоплазматический белок, входящий в состав микрофиламентов, образующих цитоскелет астроцитарных глиоцитов. В зрелой нервной ткани GFAP обнаруживается внутри микрофиламентов протоплазматических астроцитов серого вещества и в фиброзных астроцитах белого вещества. Большое количество GFAP содержится также в субэпендимальных астроцитах в перивентрикулярных областях. Кроме того, данный НСБ был выявлен в незначительных количествах в эпифизе, нейрогипофизе и незрелых олигодендроглиоцитах [19].

Установлено, что среднее значение уровня GFAP в группе новорожденных с гипоксически-ишемическим повреждением головного мозга статистически значимо превышает среднее значение в группе здоровых новорожденных ($0,032 \pm 0,15$) и составляет $0,362 \pm 0,15$ нг/мл [26], что, вероятнее всего, манифестирует развитие реактивного астроглиоза. Таким образом, увеличение значений GFAP в сыворотке крови новорожденных следует рассматривать как маркер тяжести церебральной ишемии [11].

4. Комплекс основных белков миелина (MBP)

MBP представляет собой набор мембранных белков, функцией которых является адгезия цитоплазматических мембран миелинового слоя. По мнению ряда исследователей, вследствие специфических биофизических свойств MBP может обуславливать неспецифическую адгезию к мембранам некоторых органелл, а в олигодендроглиоцитах существует механизм для транспорта MBP в отростки созревающих клеток олигодендроглии. Процессы формирования и созревания миелиновых оболочек сопровождается постепенным снижением концентрации MBP в сыворотке крови у детей от момента рождения к концу

неонатального периода. Напротив, разрушение миелина или олигодендроглиоцитов, то есть демиелинизация, возникающая вследствие повреждения белого вещества головного и спинного мозга, сопровождается повышением концентрации MBP в сыворотке крови более 2 нг/мл [19].

Таким образом, несмотря на некоторый прогресс, достигнутый в определении диагностической значимости биохимических маркеров повреждения ЦНС у новорожденных, в литературе представлены лишь единичные работы по исследованию маркеров апоптоза и НСБ у недоношенных новорожденных, отсутствуют сведения о комплексном исследовании маркеров перинатальных повреждений ЦНС в ликворе, моче и сыворотке крови, особенно в группе недоношенных новорожденных. Весьма ограничены данные об уровне нейротрофической обеспеченности, а также не определена степень ее влияния на динамику показателей НСБ [18]. Применение новых методов, в том числе протеомного анализа, позволит идентифицировать новые молекулы-маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС.

Анализ существующих данных свидетельствует о том, что одиночный биохимический маркер не должен становиться основой в диагностике гипоксических поражений ЦНС у новорожденных, только одновременное определение совокупности показателей имеет высокую информативность и прогностическую значимость [43, 49].

Наиболее оптимальным у новорожденных детей, особенно с низкой массой и очень низкой массой тела, является определение биохимических показателей в сыворотке крови с помощью стандартизированных тест-систем, преимуществом которых является возможность использования для исследования крайне малых объемов сыворотки крови (0,2-0,5 мл) [10, 19, 46]. Недостатком определения маркеров в моче является то, что у детей с асфиксией часто имеется олигурия, и отбор проб мочи может оказаться невозможным. Проведение люмбальной пункции этически сомнительно у некоторых пациентов, и противопоказано пациентам с отеком мозга.

Все вышеизложенное определяет актуальность исследований, направленных на идентификацию и внедрение в клиническую практику новых молекул-маркеров гипоксически-ишемического поражения развивающегося мозга, что обеспечит разработку новых стратегий диагностики и терапии.

MARKERS OF APOPTOSIS AND NEUROSPECIFIC PROTEINS IN THE DIAGNOSIS OF PERINATAL LESIONS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN NEWBORNS

A. V. Morgun, N. V. Ovcharenko, T. E. Taranushenko, S. I. Ustinova, O. S. Okuneva, S. K. Antonova, D. F. Giljazova, O. A. Uspenskaja, A. B. Salmina
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In the paper are analyzed the current data about using in clinical practice the evaluation of marker molecules levels of brain lesions, including markers of apoptosis and neurospecific proteins in newborns.

Key words: perinatal brain lesions, biomarkers, markers of apoptosis, NSE, GFAP, MBP, S-100, KK, KK-BB.

Литература

1. Албагачиева Д.И. Проапоптотические факторы в структуре патогенеза гипоксически-ишемического поражения ЦНС у новорожденных детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 31 с.
2. Антонов, А.Г. Принципы интенсивной терапии неврологических нарушений у новорожденных // Перинатальная неврология. — М.: Наука, 2001. — С. 8-12.
3. Баканов М.И., Алатырцев В.В., Подкопаев В.Н. Новые биохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей // Медицинский научный и учебно-методический журнал. — 2001. — № 1. — С. 126-141.
4. Бархатова В.П., Суслина З.А. Основные направления нейропротекции при ишемии мозга: Обзор // Неврологический журнал. — 2002. — № 4. — С. 42-50.
5. Вельтищев Ю.Е., Зелинская Д.И. Детская инвалидность: медицинские и социальные аспекты, меры профилактики. Лекция для врачей // Приложение к журналу «Российский вестник перинатологии и педиатрии». — М., 2000. — 68 с.
6. Владимирская Е.Б. Апоптоз в регуляции клеточного равновесия и формировании роста // Вопросы гематологии и иммунопатологии в педиатрии. — 2003. — № 1. — С. 5-11.
7. Голосная Г.С. Роль ингибиторов апоптоза в диагностике и прогнозировании исходов перинатальных гипоксических поражений головного мозга у новорожденных // Педиатрия. — 2005. — № 3. — С. 30-35.
8. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Терентьев А.А. и др. Нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) в ранней диагностике внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции у новорожденных детей // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — Т. 4, № 3. — С. 13-18.
9. Голосная Г.С., Петрухин А.С., Красильщикова Т.М. Взаимодействие нейротрофических и проапоптотических факторов в патогенезе гипоксического поражения головного мозга у новорожденных // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 20-25.
10. Гурина О.И. Моноклональные антитела к нейроспецифическим антигенам. Получение, иммунохимический анализ, исследование проницаемости гематоэнцефалического барьера: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2005. — 45 с.
11. Демьянова И.М., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б. и др. Маркеры повреждения нейронов и астроцитов в плазме крови новорожденных при церебральной ишемии разной степени тяжести // Сибирское медицинское обозрение. — № 2. — 2008. — С. 27-31.
12. Маркевич К.А. Прогностическое значение структурного белка S-100 при гипоксических поражениях мозга в неонатальном периоде: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
13. Нагибина Н.С., Горбик Л.Г., Нароган М.В. Факторы риска и гемодинамические нарушения при перинатальном поражении центральной нервной системы у новорожденных // Клиническая медицина. — 2001. — № 2. — С. 21-23.
14. Нагибина Н.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Особенности психомоторного развития недоношенных детей, рожденных с массой тела менее 1000 г // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — № 4. — С. 20-23.
15. Неврология детского возраста / Под ред. А. С. Петрухина. — М.: Медицина, 2004. — 784 с.
16. Недоношенные дети в детстве и отрочестве (медико-психосоциальное исследование) к IX съезду педиатров России / Под ред. А. А. Баранова, В.Ю. Альбицкого, С.Я. Волгиной и др. — М., 2001. — 184 с.
17. Перинатальная неврология / Под ред. Ю.И. Барашнева. — М.: Триада — X, 2001. — 640 с.
18. Попова Ю.Ю. Нейротрофические факторы и ионный гомеостаз у недоношенных новорожденных с гипоксическим поражением центральной нервной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2007. — 23 с.
19. Рогаткин С.О., Володин Н.Н., Дегтярева М.Г. и др. Современный подход к церебропротекторной терапии недоношенных новорожденных в условиях отделения реанимации интенсивной терапии // Журнал неврологии и психиатрии. — 2011. — № 1. — С. 27-32.
20. Салмина А.Б., Фурсов А.А., Михуткина С.В. и др. Развитие апоптоза и изменение активности АДФ-рибозилциклазы при ишемическом повреждении головного мозга // Сибирское медицинское обозрение. — 2006. — № 4. — С. 22-27.
21. Серкина Е.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. Церебролизин облегчает состояние больных с перинатальным поражением ЦНС через модуляцию аутоиммунитета и антиоксидантную защиту // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2008. — № 11. — С. 62-66.
22. Скворцова В.И., Платонова И.А., Островцев И.В. и др. Влияние гормонов стресс-системы на течение острого ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2000. — Т. 100, № 4. — С. 22-27.
23. Скворцова В.И., Маслова М.В., Маклакова А.С. и др. Пренатальный гипоксический стресс: физиологические и биохимические последствия, коррекция регуляторными пептидами // Успехи физиологических наук. — 2002. — Т. 33, № 2. — С. 56-67.
24. Скворцова В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Врач. — 2004. — № 6. — С. 26-32.
25. Таболин В.А., Володин Н.Н., Дегтярева М.В. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии // Детская иммунология. — 2004. — № 1. — С. 1-14.
26. Таранушенко Т.Е., Окунева О.С., Демьянова И.М. и др. Уровни белков нейрональной и глиальной природы в крови новорожденных при церебральной ишемии // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 25-31.
27. Черняховский О.Б. Клинические и метаболические нарушения у новорожденных при внутрижелудочковых кровоизлияниях. Обоснование коррекции, критерии диагностики и прогноза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Уфа, 2009. — 45 с.
28. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б. и др.

Иммуноферментный анализ NSE и GFAP как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — № 9. — С. 299-303.

29. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Блинов Д.В. и др. Патогенетическая роль нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера для нейроспецифических белков при перинатальных гипоксически-ишемических поражениях центральной нервной системы у новорожденных // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2004. — Т. 3, № 2. — С. 50-61.

30. Ahand P. Neurotrophic factors and their receptors in human sensory neuropathies // Prog. Brain Res. — 2004. — № 146. — P. 477-492.

31. Alonso-Alconada D., Hilario E., Álvarez F.J. et al. Apoptotic cell death correlates with ROS overproduction and early cytokine expression after hypoxia-ischemia in fetal lambs // Reprod. Sci. — 2012. — Vol. 19, №7. — P. 754-763.

32. Bennett D.L. Neurotrophic factors: important regulators of nociceptive function // Neuroscientist. — 2000. — Vol. 7, № 1. — P. 13-17.

33. Cheng Q. PLC-gamma signaling underlies BDNF potentiation of Purkinje cell responses to GABA // Neuroreport. — 2005. — Vol. 16, № 2. — P. 175-178.

34. Florio P., Abella R., Marinoni E. et al. Biochemical markers of perinatal brain damage // Front. Biosci. (Schol Ed). — 2010. — № 2. — P. 47-72.

35. Gazzollo D., Di Lorio R., Marinory E. et al. S-100B protein is increased in asphyxiated term infants developing intraventricular hemorrhage // Cri. Care Med. — 2002. — Vol. 30, № 6. — P. 1356-1360.

36. Gazzolo D., Abella R., Marinoni E. et al. Circulating biochemical markers of brain damage in infants complicated by ischemia reperfusion injury // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. — 2009. — Vol. 7, № 2. P. 108-126.

37. Giuseppe D., Sergio C., Pasqua B. et al. Perinatal asphyxia in preterm neonates leads to serum changes in protein S-100 and neuron specific enolase // Curr. Neurovasc. Res. — 2009. — Vol. 6, № 2. — P. 110-116.

38. Hill C.A., Fitch R.H. Sex differences in mechanisms and outcome of neonatal hypoxia-ischemia in rodent models: implications for sex-specific neuroprotection in clinical neonatal practice // Neurol. Res. Int. — Vol. 2012, Article ID 867531, 9 pages, 2012. doi:10.1155/2012/867531.

39. Huang Z., Song L., Wang C. et al. Hypoxia-ischemia upregulates TRAIL and TRAIL receptors in the immature rat brain // Dev. Neurosci. — 2011. — Vol. 33, № 6. — P. 519-30.

40. Johnston M.V., Trescher W.H., Ishida A. et al. Neurobiology of Hypoxic- Ischemic Injury in the Developing Brain // Ped. Res. — 2001. — № 49. — P. 735-741.

41. Laerhoven H., de Haan T.R., Offringa M. et al. Prognostic tests in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: a systematic review // Pediatrics. — 2013. — Vol. 131, № 1. — P. 88-98.

42. Lessmann V., Gottmann K., Malcangio M. Neurotrophin

secretion: current facts and future prospects // Prog. Neurobiol. — 2003. — Vol. 69, № 5. — P. 341-374.

43. Liu L., Zheng C.X., Peng S.F. et al. Evaluation of urinary S-100B protein level and lactate/creatinine ratio for early diagnosis and prognostic prediction of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy // Neonatology. — 2010. — Vol. 97, № 1. — P. 41-44.

44. Lobner D., Golner S., Hjelmhaug J. Neurotrophic factor effects on oxidative stress-induced neuronal death // Neurochem. Res. — 2003. — Vol. 28, № 5. — P. 749-756.

45. Moresco L., Bellissima V., Colivicchi M. et al. Markers of brain injury in non-invasive biological fluids // Minerva Pediatr. — 2010. — Vol. 62, № 3. — P. 141-143.

46. Nagdyman N., Komen W., Ko H.K. et al. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia // Pediatr. Res. — 2001. — Vol. 49, № 4. — P. 502-506.

47. Polat M., Simşek A., Tansuğ N. et al. Prediction of neurodevelopmental outcome in term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy // Eur. J. Paediatr. Neurol. — 2013. — Vol. 17, №3. — P. 288-293.

48. Risso F.M., Sannia A., Gavilanes D.A. et al. Biomarkers of brain damage in preterm infants // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2012. — Vol. 4. — P. 101-104.

49. Roka A., Kelen D., Halasz J. et al. Serum S-100B and neuron-specific enolase levels in normothermic and hypothermic infants after perinatal asphyxia // Acta Paediatr. — 2012. — Vol. 101, № 3. — P. 319-323.

50. Rosenstein J.M., Krum J.M., Ruhrberg C. VEGF in the nervous system // Organogenesis. — 2010. — Vol. 6, № 2. — P. 107-114.

51. Rousset C.I., Baburamani A.A., Thornton C. et al. Mitochondria and perinatal brain injury // J. Matern. Fetal Neonatal. Med. — 2012. — Suppl. 1. — P. 35-38.

52. Silveira R.C., Procianoy R.S. Levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in the cerebrospinal fluid of full-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy // J. Pediatr. — 2003. — Vol. 143, № 5. — P. 625-629.

53. Sofijanov A., Piperkova K., Al Khalili D. Predicting outcome after severe brain injury in risk neonates using the serum S-100B biomarker: results using single (24h) time-point // Prilozi. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 147-156.

54. Soliman A.M., Al-Gendy R.A., Abdel-Moety H. Hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates: early biochemical indicators // Australian J. Basic and Applied Sci. — 2011. — № 5. — P. 82-87.

55. Thornton C., Rousset C.I., Kichev A. et al. Molecular Mechanisms of Neonatal Brain Injury // Neurology Research International. — Vol. 2012, Article ID 506320, 16 pages, 2012. doi:10.1155/2012/506320

56. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T. et al. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion // Nature Reviews Molecular Cell Biology. — 2010. — Vol. 11, № 10. — P. 700-714.

57. Vasiljevic B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M. et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // Pediatr. Int. — 2011. — Vol. 53, № 4. — P. 454-462.

58. Vijlbrief D.C., Benders M.J., Kemperman H. et al. Use of cardiac biomarkers in neonatology // *Pediatr Res.* – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 337-343.

59. Youn Y.A., Kim S.J., Sung I.K. et al. Serial examination of serum IL-8, IL-10 and IL-1Ra levels is significant in neonatal seizures induced by hypoxic-ischaemic encephalopathy // *Scand. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 76, № 3. – P. 286-293.

60. Zhang X., Song L., Cheng X. et al. Carnosine pretreatment protects against hypoxia-ischemia brain damage in the neonatal rat model // *Eur. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 667, № 1-3. – P. 202-207.

Сведения об авторах

Моргун Андрей Васильевич – к. м. н., ассистент кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: a_morgun@mail.ru.

Овчаренко Наталья Васильевна – клинический ординатор кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: glory-n@ya.ru.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – г. м. н., проф., зав. кафедрой педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: tetar@rambler.ru.

Устинова Светлана Ивановна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии ИПО КрасГМУ; e-mail: ustinova.swetlana@yandex.ru.

Окунева Олеся Сергеевна – к. м. н., старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, н. с. НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ; e-mail: okunevaolesya@gmail.com.

Антонова Светлана Константиновна – старший преподаватель кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ; тел. 8(391) 2280769.

Успенская Ольга Александровна – аспирант кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ, e-mail: kdb1@krasgma.ru.

Гилязова Динара Фаритовна – аспирант кафедры педиатрии ИПО, КрасГМУ, e-mail: kdb1@krasgma.ru.

Салмина Алла Борисовна – г. м. н., проф., зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ; e-mail: allasalmina@mail.ru.

© ГАЛОНСКИЙ В. Г., ТАРАСОВА Н. В., ЕЛЕСЕЕВА О. А.

УДК 616.31:613.95:616.28 – 008.14:371.32

ОБОСНОВАНИЕ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ПРИЕМОВ К ПРОВЕДЕНИЮ «УРОКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ» У ДЕТЕЙ С СЕНСОРНОЙ ДЕПРИВАЦИЕЙ СЛУХА

В. Г. Галонский^{1,2}, Н. В. Тарасова¹, О. А. Елесева¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника стоматологии детского возраста и ортодонтии, зав. – д. м. н., доц. Е. А. Бриль; ²ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор – член-корр. РАМН, проф. В. Т. Манчук.

Резюме. В обзоре представлен анализ литературных данных по проблеме обоснования психолого-педагогических приемов к проведению «Уроков стоматологического здоровья» у детей с сенсорной депривацией слуха. Указаны специфические образовательные потребности и выделены принципы коррекционной учебно-воспитательной работы у данной категории индивидов. Показано, что на современном этапе существуют научно обоснованные и апробированные методики обучения и воспитания детей с вышеуказанной патологией слухового аппарата, ориентированные на первичное нарушение. Обоснована целесообразность использования известных сурдопедагогических приемов при разработке адаптированных вариантов «Уроков стоматологического здоровья» для детей с сенсорной депривацией слуха с учетом их когнитивных и коммуникативных особенностей, а также функциональных возможностей детского организма.

Ключевые слова: дети, сенсорная депривация слуха, санитарное просвещение, гигиеническое воспитание.

Дети и подростки с сенсорной депривацией слуха относятся к категории учащихся с особыми образовательными потребностями. Роль обучения в силу имеющегося ущерба, нанесенного нормальному развитию ребенка, лишенного слуха, для него более значима, чем для слышащего. Обучение – это единственный способ формирования у таких детей устной и письменной речи, без чего невозможно их полноценное развитие и социальная адаптация в обществе [27, 28, 42, 43].

Специальные школы для детей с нарушениями слуха (школы I и II вида) должны реализовывать, наряду с общеобразовательной, еще одну важную цель – коррекционную. У не слышащих детей в первую очередь страдает речь, во всех ее формах и проявлениях: дефекты произношения слов, ограниченность словарного запаса, неумение самостоятельно образовывать новые грамматические формы,

трудность понимания учебных и художественных текстов, нарушение логики и формы речевых высказываний, трудность восприятия устной речи собеседника и педагога. Сурдопедагогика подтверждает положение о необходимости работы по развитию речи учащихся с нарушениями слуха не только на специальных уроках и общеобразовательных предметах, но и при обучении всему, без исключения. Дефицит лексики оказывает негативное влияние на грамотность и межличностные взаимоотношения глухих детей. Для детей с нарушениями слуха языковая и общая культура педагога, являющегося у них основным источником информации, – необходимое условие успешного становления их речи и эффективности обучения в целом [10, 11, 13, 32, 39, 45].

Говоря о развитии слухового восприятия у глухих, необходимо различать три категории. Первую составляют

дошкольники, которые еще не получили специального воспитания. У этих детей отсутствует речь, а также соответствующие слуховые и кинестетические образы, не сформирован механизм слухового восприятия речи. Ко второй категории относятся те глухие, которые были обучены устной речи на зрительно-тактильно-кинестетической основе и не получили необходимой тренировки в восприятии элементов речи с помощью имеющихся у них остатков слуха. Эти глухие обладают сформированной речевой функцией, у них сложились зрительные и кинестетические речевые образы, имеются навыки зрительного восприятия речи посредством чтения с губ, но так же, как у глухих первой группы, у них отсутствуют соответствующие слуховые образы и не сформирован механизм речевого слуха. Третью категорию составляют оглохшие, у которых до наступления глухоты уже полностью сложились как речевая функция, так и механизм речевого слуха, включающий полноценные слуховые и кинестетические речевые образы. Указанные психофизиологические особенности, отличающие каждую из трех категорий, должны быть проанализированы и приняты во внимание при подходе к задачам, содержанию, методам и организации работы по развитию слухового восприятия глухих [1, 24, 30]. Однако в настоящее время образовательные программы для детей со сложными нарушениями слуха зачастую недостаточно ориентированы на их социальную адаптацию и развитие индивидуального жизненного опыта ребенка [5].

Для построения научно обоснованной системы обучения детей с недостатками слуха важно знание биологических и социальных факторов их развития. Своеобразие взаимодействия ребенка с окружающим миром определяется тем, что у него не развита речь как средство общения и орудие мышления. Социальная среда по-разному воздействует на процесс развития ребенка. В этой связи для него необходимо создать такие специальным образом организованные условия, которые бы способствовали его развитию. Состояние слуха оказывает решающее влияние на речевое и психологическое становление ребенка, при нарушении слухового анализатора у детей в первую очередь и в наибольшей мере страдает речь, а так же появляется ряд вторичных нарушений в развитии мышления и познавательной деятельности. У детей с нарушениями слуха мышление не продвигается в своем развитии от наглядно-образного к словесно-логическому. На основе классификации детей с нарушением слуха следует осуществлять дифференцированное специальное образование. Рекомендации для детей того или иного вида специальной школы учитывают не только характер и степень нарушения слуха, но состояние речевого развития. Социокультурная адаптация детей с нарушениями слуха часто осложняется эмоциональными и поведенческими расстройствами, которые формируются как вторичные за счет сенсорной и социальной депривации, возникающей при неадекватных условиях воспитания ребенка в семье и детском учреждении. Такие дети, в большинстве случаев замкнуты, предпочитают общение с себе подобными, болезненно реагируют на случаи обнаружения их дефекта. Их речь характеризуется количественной недостаточностью

и качественным своеобразием. Часто отмечаются нарушения звуко-буквенного состава слов: некоторые звуки ребенок не улавливает, другие воспринимает неправильно, отчетливо слышит только ударные части слова, недостаточно ясно дифференцирует на слух приставки и окончания слов. Глухой ребенок искаженно слышит слово, искаженно запоминает, произносит и пишет его. Все это обуславливает необходимость раннего начала коррекционной учебно-воспитательной работы, целью которой должна выступать ориентация на всестороннее развитие аномального ребенка как обычного, попутно осуществляя исправление и сглаживание его недостатков [3, 6, 22, 35, 37, 38, 44].

Коррекция и компенсация нетипичного развития могут эффективно осуществляться лишь в процессе развивающего обучения, при максимальном использовании сенситивных периодов и опоре на зоны актуального и ближайшего развития личности. Процесс образования в целом основан не только на сформировавшихся функциях, но и на формирующихся. В этой связи, важной задачей коррекционного обучения является — постепенный и последовательный перевод зоны ближайшего развития в зону актуального развития ребенка. Реализация коррекционно-компенсаторных процессов развития ребенка с особенностями возможна только при постоянном расширении зоны ближайшего развития, которая должна выступать ориентиром деятельности учителя, воспитателя, социального педагога и социального работника. Необходимо систематическое, повседневное качественное совершенствование и приращение уровня ближайшего развития [8, 43]. Этой задаче в полной мере соответствует введение адаптированных образовательных «Уроков стоматологического здоровья» в программу обучения коррекционных школ.

С учетом онтогенетических особенностей детей с проблемами в развитии выделяют ряд принципов коррекционной учебно-воспитательной работы: 1) принцип единства диагностики и коррекции развития; 2) принцип коррекционно-развивающей направленности обучения; 3) принцип комплексного подхода к диагностике и реализации возможностей детей в процессе образования; 4) принцип ранней интервенции, подразумевающий медико-психолого-педагогическое корригирование пораженных систем и функций организма, по возможности с младенческого возраста; 5) принцип опоры на сохранные и компенсаторные механизмы организма с целью повышения результативности проводимой системы психолого-педагогических мер; 6) принцип индивидуального и дифференцированного подхода в рамках коррекционного образования; 7) принцип непрерывности, преемственности дошкольного, школьного и профессионально-технического специального коррекционного образования и медико-социального сопровождения данной категории индивидуумов [9, 30].

Восприятие речи в затрудненных условиях (слуховое восприятие, чтение, чтение с губ) вызывает активизацию моторного отдела речевой системы. В процессе акустических упражнений неполноценность акустических впечатлений стимулирует компенсаторное проговаривание слов.

Это ведет к укреплению слухокинестетических связей, благодаря чему даже фрагментарное восприятие звуковой структуры слов в ряде случаев оказывается достаточным, чтобы актуализировать их кинестетические образы в поддержку слуховым. При этом в связи с использованием глухими дактильной речи следует иметь в виду не только артикуляционные, но и пальцевые кинестетические образы, роль которых в восприятии речи на основе остаточного слуха пока совершенно не изучена [33].

Говоря о слуховом восприятии речи глухими, следует ясно представлять различия тех условий, которые характерны для тех, кто еще не обучен речи, кто обучен ей, но преимущественно на зрительно-тактильно-кинестетической основе, и для тех, кто потерял слух после того, как на его основе уже полностью сложилась речь. Очевидно, развитие слухового восприятия у первой из упомянутых категорий глухих возможно лишь на фоне формирования речи и расширения познаний об окружающем мире. Только при этом условии специальные упражнения по развитию слухового восприятия и тренировка, сопряженная с его использованием в дополнение к зрительному восприятию устной речи посредством чтения с губ, могут обеспечить формирование необходимых вербальных образов, их связи с соответствующими кинестетическими и визуальными (произносительными, а также дактильными) образами, формирование всех тех компонентов встречной активности, без которых невозможно восприятие речевого материала на базе остаточного слуха. Для второй категории глухих, имеющих достаточное речевое и умственное развитие и опыт зрительного восприятия устной речи путем чтения с губ, т.е. в условиях сенсорного дефицита, на первый план выступает необходимость формирования слуховых вербальных образов, установление их связи с кинестетическими и визуальными (произносительными, а также дактильными) вербальными образами. Наконец, глухие, относящиеся к третьей категории, характеризуются тем, что при сохранившейся речи и слуховых вербальных образах, надлежащем умственном развитии они испытывают специфические трудности слухового восприятия произносимых слов. Эти трудности связаны с искажением акустической структуры воспринимаемых ухом слов, обусловленным характером нарушения слуха, особенностями сохранившегося слухового поля. Подобное искажение приводит к несоответствию принимаемого глухим звукового облика слов, хранящихся в его памяти эталонам. Необходима известная тренировка для того, чтобы оглохший смог узнать искаженно звучащее слово, т.е. отождествить его звучание с эталоном, а в дальнейшем и перестроить самый эталон. Не имея достаточного опыта восприятия речи в условиях резко обедненной сенсорной основы, оглохшие нуждаются в мобилизации тех связей, которые в их прежнем речевом опыте сложились между, с одной стороны, слуховыми, с другой стороны, зрительными, кинестетическими образами произносимых слов. От них требуется значительное повышение встречной активности во всех ее проявлениях [1, 29, 36].

В любом педагогическом процессе важным условием успеха служит активность учащихся. И тем более это относится к сложному процессу формирования навыка восприятия устной речи с помощью остаточного, т.е. глубоко неполноценного слуха. Поэтому большую остроту приобретает психологическая проблема мотивации [12, 26, 46]. Благодаря развитию в среде слышащих, участию в их практической деятельности и накоплению личного практического опыта регулярных действий с предметами у глухих детей постепенно преодолевается ситуационный характер практических и наглядных обобщений. Выделяя предметы из ситуаций, они оказываются подготовленными к усвоению значений слов, обозначающих предметы, действия, признаки предметов, и относительно быстро усваивают их, так как речь уже оказывает воздействие на категориализацию мышления [1, 19].

У глухих детей отмечены специфические особенности запоминания словесного материала под влиянием мотивационного фактора (установок разного типа). Установлено, что особое значение в словесной активизации приобретает коммуникативная установка. Эффективность запоминания словесного материала (связный текст) глухими школьниками увеличивается при воздействии на операциональные структуры при поэтапной отработке его понимания с использованием средств разного типа (наглядных, вербальных), доступная учащимся мыслительная деятельность достигается в результате применения последовательной системы наглядных и вербальных видов работ с рассказом на стадии его запоминания. Такая система должна соответствовать принципу постепенного перехода от наглядного к вербальному. Эффективное преобразование запоминаемого материала осуществляется в условиях взаимосвязанного влияния установок и организации мыслительной деятельности учащихся с текстом при его запоминании [14, 16, 32].

Социальная среда и общество предъявляют ребенку с проблемами в развитии особые требования, касающиеся умения адекватного восприятия и понимания окружающих их людей и их деятельности. Кроме того, ему необходимо уметь по внешней экспрессии понимать поведение другого человека, оценивать людей, ориентироваться в конфликтных ситуациях, актуализировать и обобщать свой социальный опыт, принимать правильные решения в различных ситуациях. Существенную роль в общении, межличностном взаимодействии занимает невербальная коммуникация, от которой зависит характер взаимоотношений с другими людьми и их результат. Одним из наиболее значимых вербальных каналов при формировании человека как социальной единицы, включающих в себя полифункциональные невербальные модели (эмоции, паралингвистические знаки и др.), в детском возрасте является сказка. Образование на основе анализа жизненного опыта (витагенное знание) — это путь усвоения детьми максимального количества необходимой информации, в символической форме она заложена в сказках. Сказкотерапевтическая коррекция — систематическое усиление потенциальных и творческих способностей человека, которые позволяют преодолевать его психологические

проблемы. Проблемы восприятия и понимания невербальной информации детьми с интеллектуальной недостаточностью и сенсорной депривацией на основе сказкотерапии является одним из перспективных путей познания и их успешной социализации. Это создает условия для положительного отношения к процессу общения, включения детей в межличностное взаимодействие, оптимизирует процесс восприятия другого человека, способствует формированию адекватных социальной среде эталонов образования и коррекции поведения. Сказка, как средство коррекции психологических отношений, всегда имеет тройственную направленность: во-первых, она дидактически приемлема; во-вторых, она включает в действие основные, познавательные процессы, что способствует мягкому переходу от воображаемой ситуации к ситуации реальной; в-третьих, процесс трансформации из воображаемой ситуации в реальную, через игровую — как раз тот путь, который при помощи психологической коррекции позволяет добиться значительного повышения уровня оптимизации восприятия невербальной информации [13].

Широко распространено практическое использование в педагогическом процессе у детей младшего школьного возраста приема игры. Игра представляет собой воспроизведение детьми, при помощи взятых на себя ролей и использования различных игровых предметов деятельности, взрослых людей и их взаимоотношений. В играх дети реализуют свое стремление к активности, самостоятельности, проявляют инициативу и творчески действуют. Игры уточняют и углубляют представления детей об окружающем мире и расширяют их знания. Игры глухих детей, как и игры слышащих, отражают реальную действительность. Однако игры детей с сенсорной депривацией слуха однообразнее и проще, чем у слышащих сверстников, в силу того, что восприятие мира глухими детьми осуществляется в условиях ограниченного речевого общения, при минимальной познавательной роли речи. Без работы, направленной на расширение опыта глухих детей, задерживается общественно-мотивационный план игры, преобладают бытовые игры с ограниченным кругом отношений. Высокий риск спонтанного алогичного развития игровой деятельности обуславливают необходимость специального методического руководства со стороны взрослых [2, 17, 34]. В детской психологии и педагогике кроме сказкотерапии, проблема детского рисунка является одной из актуальных и обсуждаемых, поскольку изобразительная деятельность обеспечивает адаптацию личности ребенка, за счет подсознательной переработки поступающей информации. Изобразительная деятельность для глухих и слабослышащих детей — это одно не только из важнейших, но и наиболее доступных средств эстетического воспитания. Изобразительная деятельность для глухих и слабослышащих детей дает возможность контролировать понимание отдельных слов и словосочетаний, помогает обнаружить и определить формализм в речевом развитии, возможность развить собственное восприятие и отображение действительности, воссоздающее воображение, замысел, играет ведущую роль в эстетическом

воспитании глухого школьника, в формировании эмоционально окрашенного отношения к искусству [4, 23].

Введение информационных технологий в педагогический процесс у глухих детей должно быть подчинено задаче максимально возможного развития ребенка, преодоления уже имеющихся и предупреждения новых отклонений в развитии, вторичных по своей природе. Информационные технологии в значительной мере расширяют арсенал средств педагога, помогают выполнить развивающие и коррекционные задачи, которые не могут быть решены при помощи традиционно применяемых средств. Преимущества компьютера как инструмента обучения школьников с нарушениями развития состоят в том, что с его помощью становится возможным: мотивировать детей к трудным для них видам учебной деятельности; моделировать предметное содержание сложных и скрытых от непосредственного наблюдения объектов познания в любых необходимых знаковых формах, свободно переходя от одной к другой; осуществлять не только последовательное, но и параллельное моделирование одного и того же предметного содержания в наглядной форме и с помощью речи, переходить от одного способа к другому; моделировать продуктивные виды совместной и индивидуальной деятельности детей (конструирование, экспериментирование, прогнозирование и др.), необходимые для освоения поставленных развивающих и коррекционных задач; создавать дополнительные визуальные динамические опоры для анализа ребенком собственной деятельности в режиме реального и отсроченного времени; обеспечивать возможность продуктивной индивидуальной деятельности в условиях группового обучения; расширять возможности качественной индивидуализации специального обучения. Перспектива использования информационных технологий в области развития представлений о мире состоит в разработке специальных инструментов познавательной деятельности, адекватных возможностям детей с нарушениями развития и позволяющих им начать осмысливать сложные закономерности мироустройства посредством моделирования знакомых фрагментов действительности по заданным взрослым правилам. Таким образом, использование компьютерных технологий позволяет решить несколько важных задач: мотивировать детей к трудным для них видам деятельности; моделировать сложные и скрытые от непосредственного наблюдения объекты познания в любых необходимых знаковых формах, свободно переходя от одной к другой; осуществлять не только последовательное, но и параллельное моделирование одного и того же предметного содержания в наглядной форме и с помощью речи, переходить от одного способа к другому; моделировать продуктивные виды совместной и индивидуальной деятельности детей, необходимые для освоения поставленных развивающих и коррекционных задач; создавать дополнительные визуальные динамические опоры для анализа ребенком собственной деятельности в режиме реального и отсроченного времени; обеспечивать возможность продуктивной индивидуальной деятельности в условиях группового обучения; расширять возможности

качественной индивидуализации специального обучения. Компьютерные технологии позволяют разработать специальные инструменты познавательной деятельности для детей с нарушениями развития, адекватных их возможностям и позволяющих начать осмысливать сложные закономерности мироустройства посредством моделирования знакомых фрагментов действительности по заданным взрослым правилам [5, 7, 17, 18, 21, 36, 40, 41].

Известно, что процесс формирования навыков у детей (в том числе гигиенических) длительный. Постоянное сочетание его с речью гарантирует усвоение соответствующих выражений. Такой характер воспитания навыков в единстве с речью создает правильную установку и на специальных занятиях по речи, и на всех занятиях, проводимых с детьми. Важное значение для успешного обучения глухих детей имеет специальное развитие у них сенсорных процессов (ощущений, восприятий, представлений), воспитание внимания и умения подражать. Деятельность (учебная, игровая, трудовая), потребность в пище и одежде создают необходимость общения. Первоначальные умения и навыки в различных областях деятельности глухие, как и слышащие, приобретают на основе указаний и прямого показа со стороны взрослых. Для общения в процессе любого вида деятельности нужен словарь, включающий в себя доступные детям термины. Замена словесного общения только показом обедняет и ограничивает осуществление этой деятельности. В связи с этим стоит задача не только обучить детей различной деятельности, но и обеспечить им при этом усвоение специфических терминов. Учитывая, что среда глухих детей является лингвистически более бедной, чем у слышащих, обучая их деятельности, необходимо активизировать детскую речь, формировать навык словесного общения, в процессе которого закрепляется словарь и уточняется значение слов. Наглядное указание, пояснение, непосредственный показ следует сделать средством понимания соответствующего слова. В процессе формирования первичных навыков необходимо приучить детей воспринимать речь как указание к действию, воспитать отношение к речи как к средству общения. Обучение речи протекает в единстве с формированием у детей навыков и с организацией их поведения [4, 15, 20, 25, 38].

Таким образом, проведенный обзор литературы показывает, что на современном этапе существуют научно обоснованные и апробированные методики обучения и воспитания детей с сенсорной депривацией слуха, ориентированные на одно ведущее (первичное) нарушение. Тогда как категория детей с комплексными нарушениями крайне разнообразна по структуре, степени и характеру паталогических проявлений достаточно сложно выработать какие-либо единые подходы к обучению и сопровождению таких детей с учетом всех факторов. В данной связи необходим комплексный подход к обучению и сопровождению, систематическая длительная коррекционная работа, организованная на всех возрастных этапах усилиями разных специалистов: сурдопедагогов, воспитателей, сурдопсихологов и медиков [31]. Методика, разработанная

для гигиенического обучения детей с нарушениями слуха должна нести не только санитарно-просветительную роль, но и в полной мере соответствовать всем целям и задачам, которых необходимо достичь при обучении глухих и слабослышащих детей, таким как коррекция основного нарушения и предупреждение возможных вторичных нарушений, усиление слухового компонента в общем слухо-зрительном восприятии речи, формирование коммуникативной функции речи как средства общения детей с нарушениями слуха, развитие когнитивных способностей, совершенствование произносительной стороны речи, вариативность учебных программ для детей с различным психическим развитием, гибкость в подборе материала в связи с индивидуальными возможностями детей, организация речевой среды как условия овладения средствами общения, социальная и бытовая адаптация детей-инвалидов.

Все вышесказанное определяет целесообразность использования вышеперечисленного ряда сурдопедагогических приемов при разработке адаптированных вариантов «Уроков стоматологического здоровья» для детей с сенсорной депривацией слуха с учетом их когнитивных и коммуникативных особенностей, а также функциональных возможностей детского организма.

JUSTIFICATION OF PSYCHOLOGICAL AND PEDAGOGICAL METHODS FOR THE "DENTAL HEALTH LESSONS" IN CHILDREN WITH SENSORY HEARING DEPRIVATION

V. G. Galonsky ^{1,2}, N. V. Tarasova ¹, O. A. Eliseeva ¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky, Scientific-Research

²Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the RAMS, Krasnoyarsk

Abstract. The review presents an analysis of published data on the issue of justification of psychological and pedagogical methods for the "Dental Health Lessons" in children with sensory hearing deprivation. Were indicated the specific educational needs and identified the principles of correctional educational work in this category of individuals. It is shown that at the present time there are evidence-based and proven methods of training and educating the children with the above pathology of hearing, oriented to the primary disturbance. Is substantiated the expediency of the use of well-known surdopedagogical techniques in the development of adapted versions of "Dental Health Lessons" for children with sensory hearing deprivation in view of their cognitive and communicative features and functionality of the child's body.

Keywords: children, sensory hearing deprivation, health education, hygienic education.

Литература

1. Богданова Т.Г. Сурдопсихология: учеб. пособие для студентов высших пед. учеб. заведений. — М.: Академия, 2002. — 203 с.
2. Выгодская Г.Л. Обучение глухих дошкольников сюжетно-ролевым играм. — М.: Просвещение, 1975. — 174 с.

3. Выготский Л.С. Проблемы дефектологии. – М.: Просвещение, 1995. – 527 с.
4. Естина Е., Третьякова Н.Ю. Особенности овладения изобразительной деятельностью детьми старшего дошкольного возраста // Наука глазами студентов и школьников XXI века: матер.межрегион. студ. интернет-конф. – Шадринск, 2010. – С. 78-82.
5. Зайцев Д.В., Зайцева Н.В. Основы коррекционной педагогики. – Саратов // Пед. ин-т Саратовск. гос. ун-та им. Н. Г. Чернышевского, 1999. – 110 с.
6. Корсунская Б.Д. Обучение речи глухих дошкольников. – М.: Изд-во АПН РСФСР, 1960. – 168 с.
7. Королевская Т.К. К вопросу о восприятии устной речи глухими дошкольниками // Дефектология. – 1985. – № 5. – С. 51 – 53.
8. Кукушкина О.И. Использование информационных технологий в различных областях специального образования: автореф. дис. ... д-ра пед. наук. – М., 2005. – 58 с.
9. Лауткина С.В. Основы коррекционной педагогики: курс лекций. – Витебск: УО «ВГУ им. П.М. Машерова», 2008. – 211 с.
10. Никольская И.А. Коррекционный аспект урока математики в школе для глухих детей // Фестиваль «Открытый урок». – 2008. [<http://festival.1september.ru/articles/513507/>]
11. Рау Ф.Ф. Психологические вопросы использования остаточного слуха для формирования произношения у глухих детей // Дефектология. – 1976. – № 1. – С. 3-13.
12. Рау Ф.Ф. О психологических основах развития слухового восприятия речи у глухих детей // Дефектология. – 1991. – № 1. – С. 81-88.
13. Семенченко И.В. Психолого-педагогическая коррекция средствами сказкотерапии восприятия и понимания невербальной информации младшими школьниками с интеллектуальной недостаточностью: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – Бийск, 2003. – 16 с.
14. Ситкина Е. Ю. Психолого-педагогические условия активизации словесной памяти глухих школьников: автореф. дис. ... канд. пед. наук. – М., 1999. – 16 с.
15. Специальная педагогика / Под ред. Н.М. Назаровой. – М.: Изд. центр «Академия», 2005. – 400 с.
16. Alloway T.P., Rajendran G., Archibald L. Working Memory in Children With Developmental Disorders // J. Learn Disabil. – 2009. – Vol. 42, № 4. – P. 372-382.
17. Antia S.D., Dittillo D.A. A Comparison of the Peer Social Behavior of Children Who are Deaf / Hard of Hearing and Hearing // Communication Disorders Quarterly Spring. – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 1-10.
18. Arai K., Oda M. Effects of pronunciation practice system based on personalized CG animations of mouth movement model // (IJACSA) Int. J. Adv. Comp. Sci. Applicat. – 2012. – Vol. 3, № 6. – P. 125-130.
19. Archibald L., Joannis M., Edmunds A. Specific language or working memory impairments: A small scale observational study // Child Lang. Teach. Ther. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 294-312.
20. Barker L.J. Computer-Assisted Vocabulary Acquisition: The CSLU Vocabulary Tutor in Oral-Deaf Education // J. Deaf Stud. Deaf Education. – 2003. – Vol. 8, № 2. – P. 187-198.
21. Beikler T., Flemmig T.F. Implants in the medically compromised patient // Crit. Rev. Oral. Biol. Med. – 2003. – Vol. 14, № 4. – P. 305-316.
22. Baskent D., Bazo D. Audiovisual asynchrony detection and speech intelligibility in noise with moderate to severe sensorineural hearing impairment // Ear Hear. – 2011. – Vol. 32, № 5. – P. 582-592.
23. Berlinski B. Differences in developmental art of deaf children and hearing children: a discovery of important differences in the art of deaf children when compared to the art of hearing children. – Lambert Acad. Publ., 2010. – 104 p.
24. Blatto-Vallee G., Kelly R.R., Gaustad M.G. et al. Visual – Spatial Representation in Mathematical Problem Solving by Deaf and Hearing Students // J. Deaf Stud. Deaf Educ. – 2007. – Vol. 12, № 4. – P. 432-448.
25. Boudreau D., Costanza-Smith A. Assessment and Treatment of Working Memory Deficits in School-Age Children: The Role of the Speech-Language Pathologist // Lang. Speech Hear. Serv. Sch. – 2011. – Vol. 42. – P. 152-166.
26. Brouwer K.L. Writing motivation of students with language impairments // Child Lang. Teach. Ther. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 189-210.
27. Busch C., James C., Stanfield S. et al. Guide to education of children who are deaf or hard of hearing. – Kansas: Spec. Educ. Serv, 2009. – P. 89-101.
28. Cherow E., Dickman D., Epstein S. Organization resources for families of children with deafness or hearing loss // Pediatr. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 46, № 1. – P. 153-162.
29. Dodd B. The phonological systems of deaf children // J. Speech Hear. Dis. – 1976. – Vol. 41, № 2. – P. 185-197.
30. Easterbrooks S.R. Using a Visual Tool to Increase Adjectives in the Written Language of Students Who Are Deaf or Hard of Hearing // Comm. Dis. Quarterly. – 2006. – Vol. 27, № 2. – P. 95-109.
31. Easterbrooks S.R. Knowledge and skills for teachers of individuals who are deaf and hard of hearing: Advanced set development // Comm. Dis. Quarterly. – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 37-48.
32. Figueras-Costa B., Harris P. Theory of mind development in deaf children: a nonverbal test of false-belief understanding // J. Deaf Stud. Deaf Educ. – 2001. – Vol. 6, № 2. – P. 92-102.
33. Galbraith G. An Interactive Computer System for Teaching Language Skills to Deaf Children // Am. Ann. Deaf. – 1978. – Vol. 123, № 6. – P. 706-711.
34. Markey C., Power D., Booker G. Using structured games to teach early fraction concepts to students who are deaf or hard of hearing // Am. Ann. Deaf. – 2003. – Vol. 148, № 3. – P. 251-258.
35. Meltzer E., Gallagher J., Suppes A. et al. Lip-reading and the ventilated patient // Crit. Care Med. – 2012. – Vol. 40, № 5. – P. 1529-1531.
36. Nickerson R.S., Stevens K.N. Teaching speech to the deaf: can a computer help // ACM '72 Proceedings of the ACM annual conference. – 1972. – Vol. 1. – P. 240-251.

37. Oller D.K., Kelly C.A. Phonological substitution processes of a hard-of-hearing child // J. Speech Hear. Disord. – 1974. – Vol. 39. – P. 65-74.
38. Oster A.M. Phonological assessment of eleven prelingually deaf children's consonant production // STL-QPSR. – 1991. – Vol. 32, № 2-3. – P. 11-18.
39. Quittner A.L., Leibac P., Marciel K. The impact of cochlear implantson young deaf children // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2004. – Vol. 130, №5. – P. 547-554.
40. Reitsma P. Computer-Based Exercises for Learning to Read and Spell by Deaf Children // J. Deaf Stud. Deaf Educ. – 2009. – Vol. 14, № 2. – P. 178-189.
41. Roberson L. Integration of computers and related technologies into deaf education teacher preparation programs // Am. Ann. Deaf. – 2001. – Vol. 146. – P. 60–66.
42. Schilling L., DeJesus E. Developmental issues in deaf children // J. Pediatr. Health Care. – 1993. – Vol. 7, № 4. – P. 161-166.
43. Tharp R.G., Gallimore R. Rousing minds to life: Teaching, learning, and schooling in social context. – New York: Cambridge Univ. Press. – 1988. – P. 35.
44. Venail F., Vieu A., Artieres F. et al. Educational and employment achievements in prelingually deaf children who receive cochlear implants // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. – 2010. – Vol. 136, № 4. – P. 366-372.
45. Wible B., Trent Nicol T., Kraus N. Correlation between brainstem and cortical auditory processes in normal and language-impaired children // Brain. – 2005. – Vol. 128, №. 2. – P. 417-423.
46. Yoon J., Kim M. The effects of captions on deaf students content comprehension, cognitive load, and motivation in online learning // Am. Ann. Deaf. – 2011. – Vol. 156, № 3. – P. 283-289.

Сведения об авторах

Галонский Владислав Геннадьевич – г. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ; ведущий научный сотрудник НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: gvg73@bk.ru.

Тарасова Наталья Валентиновна – к. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ, e-mail: tarasovatom@mail.ru.

Елсеева Олеся Андреевна – соискатель кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ; e-mail: leselis@mail.ru.

Оригинальные исследования



© ЧЕРКАШИНА И. И., НИКУЛИНА С. Ю., ШЕСТОВИЦКИЙ В. А., ВОЕВОДА М. И., МАКСИМОВ В. Н., ЧУПАХИНА В. А., РАЗВОДОВСКАЯ А. В.

УДК 575.174.015.3: [616.248 + 616.24-036.12]

ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА CCR2 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

И. И. Черкашина¹, С. Ю. Никулина¹, В. А. Шестовицкий¹, М. И. Воевода²,
В. Н. Максимов², В. А. Чупахина¹, А. В. Разводовская³

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Аргюхов; кафедра внутренних болезней № 1, зав. – д. м. н., проф. С. Ю. Никулина; ² ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск, директор – член-корр. РАМН М. И. Воевода; ³ МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск, гл. врач – Н. Д. Павлова.

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR2 среди больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. Проведено обследование 90 больных бронхиальной астмой и 72 больных хронической обструктивной болезнью легких. В контрольную группу были включены практически здоровые люди. Нами не выявлены статистически достоверные различия в распределении генотипов и аллелей гена хемокинового рецептора CCR2 между больными бронхиальной астмой и лицами контрольной группы. Наряду с этим, получены данные, свидетельствующие об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене CCR2 и хронической обструктивной болезнью легких, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V данного гена является протективным фактором в отношении развития хронической обструктивной болезни легких.
Ключевые слова: полиморфизм генов, ген хемокинового рецептора CCR2, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), по-прежнему, остаются актуальными проблемами медицины и продолжают привлекать внимание многих исследователей. В настоящее время

мало информативных диагностических маркеров, надежно дифференцирующих БА и ХОБЛ, поэтому их поиск продолжается [12]. Перспективными для этих целей являются исследования, посвященные изучению генетических основ

БА и ХОБЛ [2, 8, 9, 11]. Среди большого числа генов, которые могут принимать участие в формировании предрасположенности к развитию БА и ХОБЛ, внимание привлекает ген хемокинового рецептора *CCR2*. Белок, кодируемый геном хемокинового рецептора *CCR2*, принадлежит к семейству трансмембранных G-белок-сцепленных рецепторов. Ген хемокинового рецептора *CCR2* картирован на хромосоме 3p21.3 в составе кластера с геном хемокинового рецептора *CCR5* и занимает около 8 тысяч пар нуклеотидов [7]. В клетках синтезируются две изоформы рецептора – *CCR2A* и *CCR2B*. Обе изоформы рецептора связываются с моноцит хемотаксическими белками (MCP) 1, 2, 3 и 4. *CCR2* экспрессируется в моноцитах, макрофагах, и Т-лимфоцитах и регулирует привлечение воспалительных клеток и их функцию на участках воспалительного ответа [10, 13]. Для рецептора *CCR2* наиболее распространенным вариантом является нуклеотидная замена G-на-A в позиции 190, что приводит к замене аминокислоты валина на изолейцин в 64 позиции (*CCR2-64I*) в первичной последовательности белка-рецептора. Среди европеоидов аллельная частота *CCR2-64I* составляет 9,8%, афроамериканцев – 17,2%, монголоидов – 25% [1]. В группе этнических шорцев Таштагола частота нуклеотидной замены в гене *CCR2* встречается в 14,29%, у якутов в 40,1%, а у русских в 15,2% [7]. Исследования последних лет выявили ассоциацию этой мутации с атеросклерозом коронарных сосудов, сахарным диабетом, инфарктом миокарда, продолжительностью жизни [3], пневмонией [7] и саркоидозом [13]. Наличие в генотипе аллеля 64I на 2-4 года замедляет развитие симптомов СПИДа [10].

В литературе имеются единичные указания на вовлечение *CCR2* и их рецепторов в аллергическую астму, а данные о V64I полиморфизме гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ полностью отсутствуют.

Цель настоящей работы – изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале 90 больных БА, в том числе 19 мужчин (21,1%) и 71 женщина (78,9%) и 72 больных ХОБЛ. Медиана возраста больных БА составила 51,0 [43,0; 60,0] год, из них мужчин – 50,5 [25,3; 65,0] лет, женщин – 51,0 [43,5; 57,0] год. Среди больных ХОБЛ мужчин было 94,8%. Медиана возраста больных ХОБЛ составила 68,5 [59,8; 74,0] лет.

Все обследованные являлись европеоидами, постоянно проживали в г. Красноярске. Набор больных БА и ХОБЛ проводился во время их лечения в пульмонологическом отделении МБУЗ «ГКБ №20».

Исследование одобрено на заседании этического комитета КрасГМУ. Протокол обследования соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биоэтике КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого. Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Критерии отбора в основную группу:

1. Наличие подтвержденного диагноза БА и ХОБЛ;
2. Место основного проживания – г. Красноярск;

3. Способность больного выполнять необходимые процедуры;
4. Согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточненным диагнозом БА и ХОБЛ;
2. Больные БА и ХОБЛ с другими хроническими и острыми заболеваниями легких (рак легких, туберкулез, пневмония, ТЭЛА и др.);
3. Больные БА в сочетании с ХОБЛ;
4. Больные БА и ХОБЛ с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность и др.);
5. Жители, проживающие вне г. Красноярска;
6. Лица, не способные правильно выполнять дыхательный маневр при определении функции внешнего дыхания (ФВД).

Диагноз БА устанавливался в соответствии с Глобальной стратегией лечения и профилактики БА (GINA 2002 г. и 2007 г.) [4, 5] на основании жалоб на приступы затрудненного дыхания или приступообразный кашель, купирующиеся ингаляцией β_2 – агонистов, наличия обратимой бронхиальной обструкции, подтвержденной объективными методами обследования (суточный разброс пиковой скорости выдоха > 20%, прирост объема форсированного выдоха за 1-ю секунду > 12%). Степень тяжести и обострения БА определяли по общепринятым критериям (GINA 2002 г. и 2007 г.) [4, 5]. Среди наблюдавшихся больных диагностированы следующие формы БА (в соответствии с Международной классификацией болезней 10 – го пересмотра): аллергическая – у 74 (82,2%) чел., неаллергическая – у 16 (17,8%) чел. Степень тяжести БА у 40 (44,4%) больных была легкой, у 34 (37,8%) – среднетяжелой и у 16 (17,8%) – тяжелой. Среди обследованных легкое обострение БА регистрировалось у 12 (13,3%) чел., среднетяжелое – у 49 (54,4%) и тяжелое – у 9 (10,0%). Не было обострения у 20 (22,2%) больных. Средний стаж БА составил 12,3±6,1 лет.

Диагноз ХОБЛ устанавливали по рекомендациям, представленным программой GOLD (2007) [6] на основании жалоб на хронический кашель, выделение мокроты и нарастающую по своей интенсивности одышку, наличие факторов риска в анамнезе и результатов исследования функции внешнего дыхания (ОФВ1/ФЖЕЛ < 70% и постбронходилатационного значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду < 80% от должного). I стадия ХОБЛ диагностирована у 2 (2,8%) чел., II стадия – у 23 (31,9%), III стадия – у 38 (52,8%) и IV стадия – у 9 (12,5%). Длительность заболевания составила 13,66±0,84 лет.

Всем больным БА и ХОБЛ было проведено клиническо-инструментальное исследование по следующей программе: клинический осмотр, оценка параметров функции внешнего дыхания посредством компьютерной спирографии и молекулярно-генетические исследования. При оценке полиморфизма гена хемокинового рецептора *CCR2* у больных БА и ХОБЛ в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска (n = 464), медиана

возраста – 35,0 [29,0; 45,0] лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Для проведения молекулярно-генетического анализа были взяты образцы венозной крови в количестве 5-10 мл. Выделение ДНК проводили стандартным методом с фенол-хлороформной экстракцией. Генотипирование осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции по опубликованной методике [3].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием лицензионного пакета прикладных программ «SPSS-13». Различия в распределении частот аллелей и генотипов гена CCR2 между группами оценивали посредством критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Относительный риск (OR – odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ). Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле $OШ = a/b \times d/c$, где а и b – количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно, и d и c – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 среди больных БА и в контрольной группе представлены в табл. 1. Сравнительный анализ частот генотипов гена CCR2 не выявил статистически достоверных различий между выборками больных БА и контрольной группой (ОШ=0,999[95% ДИ 0,575-1,738], $p = 1,0$). При изучении данных по носительству аллелей V и I достоверных различий между больными БА и лицами контрольной группы также выявлено не было (ОШ=0,949[95% ДИ 0,572-1,575], $p = 0,899$).

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных бронхиальной астмой и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=464)		Больные БА (n=90)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,4
64V/I	88	19,0±1,8	18	20,0±4,2
64I/I	10	2,1±1,4	1	1,1±1,0
<i>p</i>	0,796			
Аллели: V	820	88,4±1,1	160	88,9±2,4
I	108	11,6±1,1	20	11,1±2,4
<i>p*</i>	0,899			
ОШ; 95% ДИ	0,949; 0,572-1,575			
Генотип 64V/64V	366	78,9±1,9	71	78,9±4,3
Генотипы V/I+I/I	98	21,1±1,9	19	21,1±4,3
<i>p*</i>	1,0			
ОШ; 95% ДИ	0,999; 0,575-1,738			

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера.

При сравнении распределения частот генотипов полиморфизма V64I гена CCR2 среди больных ХОБЛ и контрольной выборки получены различия (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы	Контрольная группа (n=464)		Больные ХОБЛ (n=72)	
	n	%±m	n	%±m
64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,6
64V/I	88	19,0±1,8	21	29,2±5,3
64I/I	10	2,1±1,4	3	4,2±2,3
<i>p</i>	0,066			
Аллели: V	820	88,4±1,1	117	81,3±3,2
I	108	11,6±1,1	27	18,7±3,2
<i>p*</i>	0,021**			
ОШ; 95% ДИ	1,752; 1,102-2,787			
Генотип 64V/V	366	78,9±1,9	48	66,7±5,5
Генотипы 64V/I+64I/I	98	21,1±1,9	24	33,3±5,5
<i>p*</i>	0,033**			
ОШ; 95% ДИ	1,867; 1,09-3,199			

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

Нами, при изучении V64I полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 у больных ХОБЛ, установлено достоверное повышение частоты встречаемости носителей аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в сравнении с контрольной группой (18,7 ± 3,2% и 11,6 ± 1,0%, соответственно; $p = 0,021$) (табл. 2). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,102-2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/64V гена CCR2 в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7%, соответственно; ОШ = 0,54[95% ДИ 0,31-0,92], $p = 0,033$) (табл. 2).

Была проанализирована частота генотипов и аллелей гена CCR2 у больных с разными стадиями ХОБЛ (табл. 3).

У больных III стадией ХОБЛ отмечено достоверное повышение частоты встречаемости носителей гетерозиготного генотипа (64V/I) по сравнению с контрольной группой (34,2 ± 7,7% и 19,0 ± 1,8%; $p = 0,03$). Показатель отношения шансов, указывающий на риск развития тяжелой формы ХОБЛ, составил 0,411 (ОШ = 0,411[95% ДИ 0,206 - 0,817]). Частота вариантного аллеля I была достоверно выше у больных III стадией ХОБЛ, чем у здоровых (22,4 ± 4,8% и 11,6 ± 1,1%; ОШ = 0,457[95% ДИ 0,257 - 0,813], $p = 0,011$).

Таким образом, при сравнении частот генотипов и аллелей полиморфизма V64I гена хемокинового рецептора CCR2 в группе больных БА с популяционной контрольной группой различий не выявлено. Наряду с этим, нами установлено достоверное повышение частоты встречаемости

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма гена CCR2 у больных с разными стадиями ХОБЛ и в контрольной группе

Генотипы	Контроль, %±m (n=464)	ХОБЛ II ст., % ±m (n=23)	ХОБЛ III ст., %±m (n= 38)	ХОБЛ IV ст., %±m (n=9)
64V/V	78,9±1,9(366)	78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
64V/I	19,0±1,8(88)	17,4 ±7,9(4)	34,2±7,7(13)	44,4±6,6(4)
64I/I	2,2±1,4(10)	4,3 ±4,5(1)	5,3±3,6(2)	-
<i>p</i>		1,0	0,030**	0,153
Аллели: V	88,4±1,1(820)	87,0±5,0(40)	77,6±4,8(59)	77,8±9,8(14)
I	11,6±1,1(108)	13,0±5,0(6)	22,4±4,8(17)	22,2±9,8(4)
<i>p</i> *		0,813	0,011**	0,256
ОШ		0,878	0,457	0,461
95% ДИ		0,364-2,119	0,257-0,813	0,149-1,426
Генотип 64V/V		78,3±8,6(18)	60,5±7,9(23)	55,6±6,6(5)
Генотипы V/I+ I/I		21,7±8,6(5)	39,5±7,9(15)	44,4±6,6(4)
<i>p</i> *		1,0	0,014**	0,335
ОШ		0,964	0,411	0,088-1,270
95% ДИ		0,349-2,661	0,206-0,817	0,160-4,042

Примечание: *p* – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; *p** – уровень значимости, достигнутый точным критерием Фишера; ** – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты генотипов и аллелей с показателями группы контроля.

носителей аллеля 64I в группе больных ХОБЛ, в сравнении с контрольной группой ($18,7 \pm 3,2\%$ и $11,6 \pm 1,0\%$ соответственно, $p = 0,021$). Отношение шансов обнаружить носителя аллеля 64I в группе больных ХОБЛ в 1,8 раза выше, чем в контрольной группе (95% ДИ 1,102-2,787). Кроме того, выявлено преобладание числа носителей гомозиготного генотипа 64V/V гена CCR2 в контрольной группе в сравнении с больными ХОБЛ (78,9% и 66,7% соответственно, ОШ = 0,54[95% ДИ 0,31 - 0,92], $p = 0,033$). Полученные данные, свидетельствуют об ассоциации между наличием редкого аллеля 64I в гене CCR2 и ХОБЛ, а также о том, что носительство гомозиготного генотипа 64V/64V является протективным фактором в отношении развития ХОБЛ. Таким образом, на примере нашей выборки сравнительный анализ участия гена хемокинового рецептора CCR2 в развитии БА и ХОБЛ позволил раскрыть некоторые генетические аспекты этих заболеваний. В нашем исследовании полиморфизм гена хемокинового рецептора CCR2 связан с развитием ХОБЛ и не связан с развитием БА.

FEATURES OF GENE POLYMORPHISM CCR2 CHEMOKINE RECEPTOR IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

I. I. Cherkashina¹, S. J. Nikulina¹, V. A. Shestovitsky¹, M. I. Voivoda², V. N. Maksimov², V. A. Chupakhina¹, A. V. Razvodovskaya³

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; ² Scientific Research Institute for Therapy Division of Russian Academy of Medical Sciences;

³ City hospital № 6.

Abstract. The aim of this study was to investigate the frequency of genotypes and alleles of the chemokine receptor CCR2 in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The study involved 90 patients with bronchial asthma and 72 patients with chronic obstructive pulmonary disease. The control group included apparently healthy people. We have not found statistically significant differences in the distribution of genotypes and alleles of the chemokine receptor CCR2 between patients with asthma and those of the control group. Together with this, there is evidence suggesting about the association between the presence of rare alleles 64I in the gene CCR2 and chronic obstructive pulmonary disease, and that the carriage of the homozygous genotype 64V/64V of this gene is a protective factor against the development of chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: gene polymorphisms, gene chemokine receptor CCR2, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Литература

1. Амаржаргал Я., Рудко А.А. Полиморфизм генов CCR5, CCR2, SDF1 в популяции Монголии // Медицинская генетика – 2007. – Т. 6, №5. – С. 30-33.
2. Букреева Е.Б., Сеитова Г.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких // Генетика бронхолегочных заболеваний. – М.: Атмосфера. – 2010. – С. 104-122.
3. Воевода М.И., Устинов С.Н., Юдин Н.С. и др. Связь полиморфизма гена хемокинового рецептора CCR2 с инфарктом миокарда // Докл. РАН 2002. – Т. 385, №2. – С. 367-370.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2002. – 160 с.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2007. – 107 с.
6. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (COLD). Пересмотр 2007 г. / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: Атмосфера, 2008. – 100 с.
7. Егорова Н.Е., Логвиненко Н.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма некоторых макрофаг специфических генов у больных с тяжелой пневмонией в условиях Севера / Материалы 17-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. – Казань, 2007. – С. 288.
8. Наследственность и болезни легких: учебное пособие / Под ред. В.П. Пузырева. – Томск, 2007. – 79 с.
9. Огородова Л.М., Федорова О.С., Брагина Е.Ю. и др. Генетические маркеры бронхиальной астмы у детей, больных атопическим дерматитом // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 37-40.

10. Пузырев В.П., Степанов В.А., Фрейдин М.Б. Молекулярные основы распространенных мультифакториальных заболеваний / Под ред. В.И. Иванова, Л.Л. Киселева. — Геномика — медицине. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2005. — 79 с.

11. Фрейдин М. Б., Огородова Л. М., Цой А. Н. и др. Генетика бронхиальной астмы / Под ред. В. П. Пузырева, Л. М. Огородова // Генетика бронхолегочных заболеваний. М.: Атмосфера, 2010. — С. 78-104.

12. Шмелев Е.И. Различия в диагностике и лечении бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // Consilium Medicum. — 2002. — № 9. — С. 492-497.

13. Anthony W., O'Regan M.B., Jeffrey S. et al. The Gene for Acute Sarcoidosis? // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 168. — P. 1162-1166.

14. Gonzalez P., Alvares R., Batalla A. et al. Genetic variation at the chemokine receptor CCR5/CCR2 in myocardial infarction // Genes Immun. — 2001. — Vol. 2, №4. — P. 191-195.

Сведения об авторах

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nikulina@mail.ru.

Шестовицкий Владимир Андреевич — г. м. н., профессор кафедры терапии ИПО КрасГМУ; e-mail: shestovitzkij@yandex.ru.

Воевода Михаил Иванович — г. м. н., проф., член-корр. РАМН, директор НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: Mvoeova@ya.ru.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник НИИ терапии СО РАМН, Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Чупахина Вера Александровна — к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: verachupahina@mail.ru.

Развоговская Анастасия Владимировна — врач МБУЗ Городская поликлиника № 6, Красноярск; e-mail: asenochek@bk.ru.

© АКСЮТИНА Н. В., НИКУЛИНА С. Ю., ШУЛЬМАН В. А., НАЗАРОВ Б. В., МАКСИМОВ В. Н., РОССОВСКАЯ М. Л., КОЗЛОВ В. В., ПОПЛАВСКАЯ Е. Е., БЕСПАЛОВ А. В.

УДК 616.12-008.313.2-06:616.831-005.1-005.61.7:575.174.015.3

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА АЛЬФА-ЦЕПИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЛИКОПРОТЕИНА 1-БЕТА С РАЗВИТИЕМ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В СЕМЬЯХ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Н. В. Аксютин¹, С. Ю. Никулина¹, В. А. Шульман¹, Б. В. Назаров¹, В. Н. Максимов²,

М. Л. Россовская¹, В. В. Козлов¹, Е. Е. Поплавская¹, А. В. Беспалов¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н., проф. И. П. Артюхов; ² ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор — член-корр. РАМН М. И. Воевода.

Резюме. Цель — изучение ассоциации полиморфизма (-5 T>C) гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета (Gp1ba) с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в семьях больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Материалы и методы: основная группа — 43 чел. с хронической ФП и ОНМК в анамнезе и 54 их родственника 1-3 ст. родства. Группа контроля — 188 чел. без сердечно-сосудистой патологии. Средний возраст больных ОНМК — 63,7 ± 18,9 лет, их родственников — 53,6 ± 16,8 лет, группы контроля — 52,4 ± 16,4 года. Результаты: генотип СТ статистически значимо чаще встречался в группе с ФП и ОНМК (39,5% против 21,8%, p=0,026) и в группе родственников пробандов (37,0% против 21,8%, p=0,036) при сравнении с группой контроля. Генотип ТТ статистически значимо реже встречался в группе с ФП и ОНМК (58,1% против 76,1%, p=0,028) и в группе родственников пробандов (55,6% против 76,1%, p=0,006) при сравнении с группой контроля. Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта С (генотипы СС+СТ) была выше у больных с ФП и ОНМК (41,9% против 23,9%, p=0,028) и среди родственников пробандов (44,4% против 23,9%, p=0,006) по сравнению с группой контроля. Показано статистически значимое преобладание аллеля С у больных с ФП и ОНМК при сравнении с группой контроля (19,8% против 13,0%, p=0,049). В настоящем исследовании показана статистически значимая ассоциация генотипа СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba с ОНМК в семьях больных с ФП (p≤0,05).

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, ген альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета, одноступенчатые полиморфизмы.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной медико-социальной проблемой, встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, с возрастом его частота увеличивается. В России заболеваемость ОНМК в 2001-2003 гг. у лиц старше 25 лет составила 3,48 ± 0,21 на 1000 населения в год. В течение тридцати дней после ОНМК летальность составляет 35%, а в течение года умирает около 50% больных перенесших ОНМК [6]. По данным А.В. Фонякина, кардиоэмболический инсульт

составляет около 20% всех ишемических поражений головного мозга [5]. На сегодняшний день описано более 20 заболеваний сердечно-сосудистой системы, являющихся причиной эмболических осложнений. Наиболее частая причина кардиоэмболического инсульта — фибрилляция предсердий (ФП). По данным исследования ATRIA с фибрилляцией предсердий ассоциируется не менее 15% инсультов [1]. Профилактика тромбоэмболических осложнений ФП и, прежде всего, ишемического инсульта — важнейшая

проблема современной кардиологии. Тромбообразованию в ушке левого предсердия также могут способствовать некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования.

Созданы шкалы для оценки риска развития ОНМК у пациентов с ФП CHADS₂ и CHA₂DS₂VASc, в которых представлена количественная оценка различных факторов риска возникновения ишемического инсульта и даны соответствующие рекомендации по его профилактике [1]. Тромбообразованию в ушке левого предсердия также могут способствовать некоторые генетические факторы, молекулярные механизмы тромбообразования. Знание генетических предикторов могло бы способствовать расширению факторов риска тромбоэмболии при ФП и совершенствованию их профилактики. В крупных эпидемиологических исследованиях несколько генетических локусов, близких к генам PITX2 и ZENK3, ассоциировались с развитием ФП и кардиоэмболического инсульта [7, 8, 11].

Большую роль в образовании тромбов в ушке левого предсердия играет повышение степени активности тромбоцитов. В соответствии с имеющимися представлениями тромбоциты циркулируют в крови в относительно неактивном состоянии и не взаимодействуют с интактным эндотелием, выстилающим кровеносные сосуды. Повреждение стенки сосуда запускает каскад процессов, ведущих к образованию тромба из тромбоцитов и фибрина, для остановки кровотечения из поврежденного сосуда [2, 10].

Рецепторы тромбоцитов представляют собой гликопротеины мембраны, большинство из которых относятся к семейству так называемых интегринов – семейству рецепторов, имеющих близкую структуру и ответственных за взаимодействия между клетками, а также между клетками и белками. Посредством тромбоцитарного гликопротеина осуществляется взаимодействие тромбоцитов со стенкой поврежденного сосуда и атеросклеротической бляшкой, и, таким образом, повышается способность тромбоцитов к агрегации, что увеличивает риск инфаркта миокарда и инсульта [2].

Ген GpIba кодирует α -субъединицу гликопротеина Ib, который в комплексе с GpV и GpIX образует уникальный тромбоцитарный рецептор GpIb/IX/V, основным лигандом которого является фактор Виллебранда (vWF). Аффинность данной связи во многом зависит от конформации vWF и скорости сдвига кровяного потока. Наиболее значимым является взаимодействие рецептора GpIb/IX/V с иммобилизованным vWF в условиях высокой скорости сдвига. В связи с этим предполагают, что данный механизм лежит в основе инициации адгезии тромбоцитов к поврежденной стенке артериальных сосудов и, следовательно, может быть важным звеном в формировании артериального тромбоза. К настоящему времени описано три различных полиморфизма гена GpIba. Первый из них заключается в различном числе tandemных повторов (VNTR – variable number of tandem repeats) из 39 пар нуклеотидов (п.н.), которые кодируют последовательность 13-ти аминокислот, входящих в состав N-концевого участка GpIba (так называемого

муциноподобного макрогликопептида). Идентифицировано 4 аллеля VNTR (A, B, C, D), включающих 4, 3, 2 и 1 повтор из 39 п.н., соответственно. Результатом этого полиморфизма является возможность образования 4-х изоформ GpIba с различной молекулярной массой [9, 10].

Полиморфизм C434T в кодирующей части GpIba приводит к аминокислотной замене треонина на метионин в позиции 145 этого полипептида – Thr145Met. Нуклеотидная замена тимидина на цитозин вблизи начала старта транскрипции гена GpIba (T>C) составляет молекулярную основу третьей полиморфной системы этого гликопротеина. Данная позиция затрагивает консенсус-последовательность Kozak, определяющую эффективность процесса трансляции матричной РНК. Как следствие, у носителей аллеля С уровень синтезируемого GpIba, а также его плотность на тромбоцитарной мембране, оказываются выше, чем у лиц, не содержащих в генотипе данного варианта. Между тремя рассмотренными полиморфизмами гена GpIba существует тесная сцепленность, поэтому их различные сочетания представлены в виде четырех гаплотипов, один из которых (содержащий аллель VNTR A) крайне редко встречается у лиц европеоидной расы [3].

В различных европейских популяциях носительство аллеля 434T (HRA-2b) наблюдается у 10-15% жителей. В некоторых исследованиях показано, что этот полиморфный аллельный вариант ассоциирован с риском развития острого инфаркта миокарда и ишемического инсульта (ИИ), особенно у лиц молодого возраста или/и с положительным семейным анамнезом артериального тромбоза. Полиморфизм -5 T>C в гене Gp1BA (α -глобула) ассоциирован с сосудистыми заболеваниями, в том числе и с развитием ишемического инсульта. Мета-анализ трех исследований выявил ассоциацию полиморфизма Козак с риском развития инсульта с ОШ = 1,88 (95%, ДИ: 1,28 – 2,76, p = 0,001) [9, 10]. В то же время, по данным R. Gonzalez-Conejero et al., распределение аллельного варианта C434T среди больных с венозным тромбозом не отличается существенным образом от такового в здоровой популяции. В целом, нужно отметить, что исследования, посвященные анализу встречаемости полиморфных вариантов гена GpIba у лиц с различными клиническими проявлениями артериального и венозного тромбоза, пока являются единичными и не позволяют делать окончательные выводы о роли этого полиморфизма в патогенезе тромбоэмболических заболеваний [3].

Следует отметить, что взаимосвязи полиморфизма гена Gp1BA, обусловленного заменой T на C (-5 T>C) в типичной последовательности, с развитием ОНМК в семьях больных с ФП до настоящего времени не изучалось.

Между тем, выявление молекулярных предикторов тромбообразования у больных с ФП могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики тромбоэмболических осложнений в семьях больных с данным нарушением ритма.

Цель исследования: изучение ассоциации генотипов полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1BA с ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

Первую группу составили 43 пробанда с хронической ФП и ОНМК в анамнезе (25 женщин и 18 мужчин). Вторая группа – 54 родственника пробандов 1, 2 и 3 степени родства (37 женщин и 17 мужчин). Третья группа (группа контроля) состояла из 188 человек без сердечно-сосудистой патологии (96 женщин и 92 мужчин). Средний возраст больных ОНМК составил $63,7 \pm 18,86$ лет (от 45 до 85 лет), их родственников – $53,6 \pm 16,8$ лет (от 12 до 73 лет), контрольной группы – $52,4 \pm 16,4$ года (от 45 до 69 лет).

Контрольная группа формировалась методом случайной выборки на основе 45–69-летних жителей Октябрьского и Кировского районов г. Новосибирска, которая была собрана в НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирска в ходе работы по международному проекту HAPIEE [3].

Всем обследуемым проводился сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, электрокардиография, эхокардиоскопия. Помимо этого, родственникам пробандов проводилось холтеровское ЭКГ-мониторирование, тест с физической нагрузкой на наличие пароксизмальных нарушений ритма сердца. У всех обследованных была взята кровь на генетический анализ. Набор пациентов основной группы и все функциональные методы исследования проводились в МБУЗ ГКБ № 20 им. И. С. Берзона г. Красноярска.

Для анализа использовали геномную дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК), выделенную из 5 мл крови стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Определение аллелей полиморфизмов проводили в ходе реакции минисеквенирования с последующим масс-спектрометрическим анализом продуктов реакции на времяпролетном масс-спектрометре (MALDI-TOF минисеквенирование). Для этого первоначально амплифицировали участки генов, несущие анализируемые полиморфизмы, в ходе полимеразной цепной реакции. Амплификацию проводили в реакционной смеси, содержащей 66 мМ ТрисHCl, pH 9,0, 16,6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 2 мМ MgCl₂, по 100 мкМ каждого дНТФ, 1 Ед Taq-полимеразы (Promega, США) и по 2 пмоля каждого праймера в объёме 10 мкл. Реакцию амплификации проводили в амплификаторе DNA Engine Tetrad 2 (MJ Research, США). 35 циклов амплификации проводили в следующем температурном режиме: 94°C, 15 сек, 58°C, 15 сек, 72°C, 16 сек. Для последующего проведения реакции минисеквенирования проводили дефосфорилирование концевых фосфатных групп дНТФ в постамплификационной смеси. Для этого образцы инкубировали с 1 единицей активности фосфатазы из антарктической креветки (New England BioLabs, Великобритания) при 37°C в течение 30 минут с последующей инактивацией фермента прогреванием при 85°C в течение 10 минут. Реакцию минисеквенирования проводили в 20 мкл реакционной смеси: 66 мМ Трис-HCl pH 9,0; 16,6 мМ $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$; 2,5 мМ MgCl₂; по 0,2 мМ необходимых дНТФ и/или дНТФ; по 3 пмоля олигонуклеотидных зондов и 2 Ед TermiPol DNA Polymerase (Solis Biodyne, Эстония), используя в качестве матрицы амплифицированные фрагменты ДНК. Нарработку продуктов

минисеквенирования осуществляли по универсальному профилю: 94°C – 5 сек, 58°C – 20 сек, 72°C – 5 сек, 40 циклов. Очистку продуктов реакции минисеквенирования проводили с помощью набора SpectroCLEAN Kit (Sequenom, США) согласно инструкции фирмы-производителя. Входящий в состав набора сорбент в количестве 8 мг растворяли в 16 мкл ультрачистой воды (Merck, Германия), после чего полученную суспензию в объёме 24 мкл вносили в пробирку с продуктами реакции минисеквенирования. Содержимое пробирки тщательно перемешивали и инкубировали при комнатной температуре 15 мин. Затем осаждали сорбент центрифугированием в течение 5 мин при 1000 об/мин. Супернатант использовали для масс-спектрометрического анализа.

Аликвоту образца (0,2-1 мкл) наносили на предварительно высушенную на планшете AnchorChip (600 мкм, Bruker Daltonics, Германия) матрицу, приготовленную из насыщенного раствора 3-гидроксипиколиновой кислоты (Fluka, Германия) в 50% ацетонитриле (Merck, Германия) с добавлением 10 г/л двухосновного цитрата аммония (Fluka, Германия) и высушивали на воздухе. Спектры получали с использованием MALDI-время пролетного масс-спектрометра Reflex-IV (Bruker Daltonics, Германия), оснащенного азотным лазером ($\lambda = 337$ нм) с частотой импульсов до 20 Гц. Все измерения проводили в линейном режиме, детектируя положительно заряженные ионы с ускоряющим напряжением – 20,0 кВ, накапливающим электроде – 18,65 кВ, фокусирующей линзе – 9,2 кВ и временем задержки анализатора – 400 нсек. Для получения каждого масс-спектра использовали 50 импульсов лазера с мощностью излучения, установленной на уровне минимального порогового значения, достаточного для десорбции-ионизации образца. Для записи, обработки и анализа масс-спектров использовали программное обеспечение фирмы Bruker Daltonics (Германия): flexControl 2,4 (Build 38) и flexAnalysis 2,4 (Build 11). По наличию в масс-спектрах продуктов реакции пиков, соответствующих ионам определенной ожидаемой молекулярной массы судили о нуклеотидном контексте в данном положении [4].

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи программы SPSS, версии 19,0. Описательная статистика результатов исследования представлена для качественных признаков в виде процентных долей, для количественных – в виде средних арифметических (M) и стандартных отклонений (σ). Значимость различий качественных признаков в группах наблюдения оценивали при помощи непараметрического критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. При частоте встречаемости признака 5 и менее использовался точный критерий Фишера. Различия во всех случаях оценивали, как статистически значимые при $p < 0,05$.

Для оценки риска развития ОНМК по конкретному аллелю или генотипу производили оценку отношения шансов (ОШ) в таблицах сопряженности 2x2 с расчетом доверительных интервалов. Проверка

нормальности распределения значений переменных в группах наблюдения проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При подтверждении нормального распределения значений переменных в исследуемых группах, проверку статистической значимости различий проводили при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для оценки значимости статистических различий между исследуемыми группами при отсутствии нормального распределения переменных, проводили сравнение групп по непараметрическому ранговому критерию Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

В ходе молекулярно-генетического исследования выявлено, что генотип СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba статистически значимо чаще встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (39,5% против 21,8%, p = 0,026, ОШ - 0,40, ДИ 95% 0,19-0,86 %), а также в группе родственников пробандов при сравнении с группой контроля (37,0% против 21,8%, p = 0,036) (табл. 1,2, рис. 1). Генотип ТТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba статистически значимо реже встречался в группе с ФП и ОНМК при сравнении с контрольной группой (58,1% против 76,1%, p = 0,028), а также в группе родственников пробандов при сравнении с контрольной группой (55,6% против 76,1%, p = 0,006) (табл. 1).

Частота встречаемости полиморфного аллельного варианта (генотипы СС+СТ) была выше у больных

с ФП и ОНМК по сравнению с контрольной группой (41,9% против 23,9%, p = 0,028, ОШ - 2,28, ДИ 95% 1,15-3,27 %), а также в группе родственников пробандов по сравнению с контрольной группой (44,4% против 23,9%, p = 0,006, ОШ - 2,54, ДИ 95% 1,35-4,79 %) (табл. 2, рис. 1). У трех родственников пробандов была выявлена ФП, у двух из них ОНМК в анамнезе. У двух родственников с ФП и ОНМК в анамнезе был выявлен генотип СТ полиморфизма (-5 T>C) гена гликопротеина Iβa.

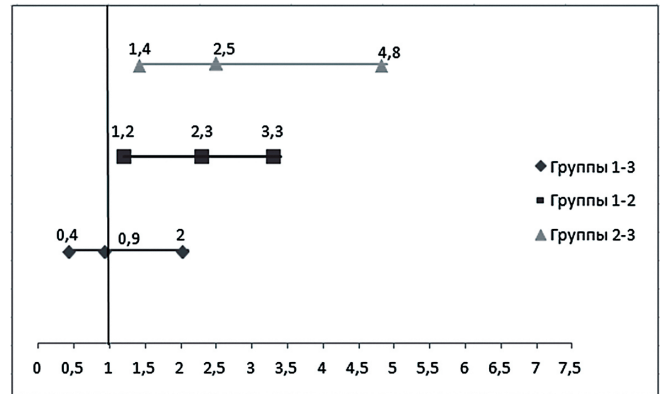


Рис. 1. Отношение шансов частоты встречаемости полиморфного аллельного варианта (-5 T>C) гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы (СС относительно СТ+ТТ).

Таблица 1

Частоты генотипов полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы

Генотипы	Больные ФП с ОНМК			Родственники			Контрольная группа			P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m	Абс.	%	±m			
СС	1	2,3	2,3	4	7,4	3,6	4	2,1	1,1	>0,05	>0,05	>0,05
СТ	17	39,5	7,5	20	37,0	6,6	41	21,8	3,0	>0,05	0,026	0,036
ТТ	25	58,1	7,5	30	55,6	6,8	143	76,1	3,1	>0,05	0,028	0,006
Всего	43	100%		54	100%		188	100%				

Таблица 2

Частоты генотипов полиморфизма гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы (суммарно генотипы с редиким аллелем)

Генотипы	Больные ФП с ОНМК		Родственники		Контрольные группы		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
СС	1	2,3	4	7,4	4	2,1	>0,05	>0,05	>0,05
СТ+ ТТ	42	97,7	50	92,6	184	97,9	>0,05	>0,05	>0,05
ОШ (СТ+ ТТ/ СС), ДИ 95%							0,30 (ДИ 95% 0,03-2,77)	1,10 (ДИ 95% 0,12-10,05)	3,68 (ДИ 95% 0,89-15,24)
СС+СТ	18	41,9	24	44,4	45	23,9	>0,05	0,028	0,006
ТТ	25	58,1	30	55,6	143	76,1	>0,05	0,028	0,006
ОШ (ТТ/ СС+СТ), ДИ 95%							0,90 (ДИ 95% 0,40-2,02)	2,28 (ДИ 95% 1,15-3,27)	2,54 (ДИ 95% 1,35-4,79)
Всего	43	100%	54	100%	188	100%			

Частота встречаемости полиморфных аллельных вариантов гена альфа-цепи тромбоцитарного гликопротеина 1-бета у пробандов, родственников I, II, III степени родства и лиц контрольной группы

Аллели	Больные ФП с ОНМК		Родственники		Контроль		P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%				
С	19	19,8	28	25,9	49	13,0	0,402	0,049	0,002	
Т	67	80,2	80	74,1	327	87,0	0,402	0,049	0,002	
Всего	86	100	108	100	376	100				
ОШ (А/С), ДИ 95%							0,81 (ДИ 95% 0,42-1,58)	1,89 (ДИ 95% 1,05-3,42)	3,11 (ДИ 95% 1,82-5,34)	

Выявлено также достоверное преобладание аллеля С у больных с ФП и ОНМК в анамнезе при сравнении с лицами контрольной группы (19,8% против 13,0%, $p = 0,049$) (табл. 3).

Таким образом, учитывая полученные результаты исследования, показано, что имеется связь между генотипом СТ (с редким аллелем С) и развитием ишемического инсульта при фибрилляции предсердий.

Gp1ba является субъединицей тромбоцитарного рецептора к коллагену, фактору Виллебранда, фибронектину и ламинину. Взаимодействие рецепторов тромбоцита с ними приводит к прикреплению тромбоцитов к стенке поврежденного сосуда и их активации. Таким образом, Gp1ba играет важную роль в первичном и вторичном гемостазе. Замена тимина на цитозин в 5 положении приводит к повышению его функциональной активности. Происходит увеличение скорости адгезии тромбоцитов к коллагену типа 1, что приводит к повышенной агрегации тромбоцитов и риску тромбообразования [10].

Таким образом, в настоящем исследовании показана ассоциация генотипа СТ полиморфизма (-5 T>C) гена Gp1ba с ОНМК в семьях больных с фибрилляцией предсердий. Это обуславливает актуальность дальнейшей разработки молекулярно-генетических методов превентивной диагностики – выявление гомозиготных и гетерозиготных носителей полиморфного аллельного варианта (-5 T>C) гена Gp1ba и проведение профилактических мероприятий, включая индивидуально подобранное медикаментозное лечение для снижения риска кардиоэмболического ОНМК.

Определение носительства полиморфизмов генов, ассоциированных с высоким риском кардиоэмболического инсульта у больных с ФП, целесообразно в условиях клинической неопределенности, то есть в случае, когда у пациента имеется 0 или 1 балл по шкале CHADS2 или CHA2DS2-VASc, и возможен выбор между назначением ацетилсалициловой кислоты и антикоагулянтов (варфарин, дабигатран и др.). В этих случаях при выявлении генотипа СТ полиморфизма -5 T>C гена Gp1ba более целесообразно, по-видимому, назначение ацетилсалициловой кислоты.

THE RELATIONSHIP OF GENE POLYMORPHISM ALPHA-CHAIN THROMBO-CYTE GLYCOPROTEIN 1-BETA WITH DEVELOPMENT OF CARDIOEMBOLIC STROKE IN FAMILIES OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

N. V. Aksutina ¹, S. U. Nikulina ¹, V. A. Shulman ¹,
B. V. Nazarovv, V. N. Maksimov ², M. L. Rossovskaya ¹,
V. V. Kozlov ¹, E. E. Poplavskaya ¹, A. V. Bepalov ¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University
named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

² FSBU SRI of therapy SB of RAMS

Abstract. The purpose – to study the polymorphism (-5 T> C) gene alpha-chain of thrombocyte glycoprotein 1-beta (Gp1ba) with cerebrovascular accident (CVA) in families of patients with atrial fibrillation (AF). Materials and Methods: The study group – 43 people with chronic AF and CVA in the anamnesis, and 54 their relatives of 1-3 stage of cognation. The control group – 188 people without cardiovascular disease. The average age of patients with CVA – $63,7 \pm 18,9$ years old, their relatives – $53,6 \pm 16,8$ years old, the control group – $52,4 \pm 16,4$ years old. Results: CT genotype was significantly more common in the group with AF and CVA (39,5% vs. 21,8%, $p = 0,026$) and in the group of relatives of probands (37,0% vs. 21,8%, $p = 0,036$) in compared with the control group. TT genotype was significantly less common in the group with AF and CVA (58,1% vs. 76,1%, $p = 0,028$) and in the group of relatives of probands (55,6% vs. 76,1%, $p = 0,006$) when compared with the control group. The frequency of polymorphic allelic variant C (genotype CC + CT) was higher in patients with AF and CVA (41,9% vs. 23,9%, $p = 0,028$) and among the relatives of probands (44,4% vs. 23,9%; $p = 0,006$) compared with control group. It was shown a statistically significant prevalence of C allele in patients with atrial fibrillation and stroke when compared with the control group (19,8% vs. 13,0%, $p = 0,049$). The present study shows a statistically significant association of genotype CT polymorphism (-5 T> C) gene Gp1ba with CVA in families of patients with AF ($p \leq 0,05$).

Key words: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, the gene alpha-chain of thrombocyte glycoprotein 1-beta, one-nucleotide polymorphisms.

Литература

1. Бокерия Л. А., Ревитшвили А. Ш., Оганов Р. Г. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии. – 2010. – № 59. – С. 53-77.
2. Воронина Е. Н., Филипенко М. Л., Сергеевичев Д. С. и др. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестник ВОГиС. – 2006. – Т. 10, №3. – С. 553-564.
3. Симонова Г. И., Богатырев С. Н., Горбунова О. Г. и др. Качество жизни населения Сибири // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – №4. – С. 52-55.
4. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса: пер. с англ. – М.: Мир, 1990. – С. 58-94.
5. Суслина З. А., Фоякин А. В. Кардиальные аспекты патогенеза и профилактики ишемического инсульта // Креативная кардиология. – 2007. – № 1-2. – С. 220-230.
6. Camm A. J., Kirchhof P., Lip G. Y. H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369-2429.
7. Falk R. H. Atrial fibrillation // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 1067-1078.
8. Gudbjartsson D. F., Holm H., Gretarsdottir S. et al. A sequence variant in ZFX3 on 16q22 associates with atrial fibrillation and ischemic stroke // Nat. Genet. – 2009. –

Vol. 41. – P. 876 - 878.

9. Kritzik M., Savage B., Nugent D. J. et al. Nucleotide polymorphisms in the alpha 2 gene define multiple alleles which are associated with differences in platelet alpha 2 beta 1 // Blood. – 1998. – Vol. 92. – P. 2382 - 2388.
10. Kunicki T. J., Orzechowski R., Annis D. et al. Variability of integrin alpha 2 beta 1 activity on human platelets // Blood. – 1993. – Vol. 82. – P. 2693 - 2703.
11. Levy S., Breithardt G., Campbell R. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendation for anagemet. The Working Group. Report of the European society of cardiology // Eur. Hert J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1294-320.

Сведения об авторах

Аксютин Наталья Валерьевна – к. м. н., ассистент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: aks-n-v@yandex.ru.

Никулина Светлана Юрьевна – г.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru

Шульман Владимир Абрамович – г. м. н., проф. кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: shulman36@mail.ru.

Назаров Борис Васильевич – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней №1 КрасГМУ; e-mail: zdrav_nva@list.ru.

Максимов Владимир Николаевич – г. м. н., заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований НИИ терапии СО РАМН г. Новосибирск; e-mail: medik11@mail.ru.

Россовская Мария Львовна – к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: mgross@mail.ru.

Козлов Василий Владимирович – к. м. н., доцент кафедры ОЗиЗ КрасГМУ; e-mail: kvv.doc@gmail.com.

Поплавская Елена Евгеньевна – студентка 6 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: alenka2112@mail.ru.

Беспалов Андрей Владимирович – студент 5 курса лечебного факультета КрасГМУ; e-mail:farsajin@yandex.ru.

© ПЛАТУНОВА И. М., НИКУЛИНА С. Ю., ЧЕРКАШИНА И. И., ВОЕВОДА М. И., ОРЛОВ П. С., МАКСИМОВ В. Н., НИКУЛИН Д. А., ПРОКОПЕНКО С. В.

УДК 575.174.015.3:616.831-005.4

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА RS699 ГЕНА АНГИОТЕНЗИНОГЕНА (AGT) С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ И ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТАМИ

И. М. Платунова¹, С. Ю. Никулина¹, И. И. Черкашина¹, М. И. Воевода², П. С. Орлов³,
В. Н. Максимов², Д. А. Никулин⁴, С. В. Прокопенко¹

¹ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; ²ФГБУ НИИ терапии СО РАМН, директор – член-корр. РАМН, М. И. Воевода; ³ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН, директор – академик РАН Н. А. Колчанов; ⁴ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, гл. врач – Б. В. Баранкин.

Резюме. Целью настоящего исследования было изучение частоты встречаемости генотипов и аллелей rs699 гена ангиотензиногена (AGT) у больных ишемическим и геморрагическим инсультом. В исследование включены 170 человек в возрасте до 70 лет с верифицированным инсультом, лица группы сравнения, страдающие гипертонической болезнью в количестве 276 человек. Установлено, что полиморфизм rs699 гена AGT ассоциирован с инсультом и является важным компонентом наследственной предрасположенности к развитию гипертонической болезни и инсульта.

Ключевые слова: AGT, генетический полиморфизм, rs699, гипертоническая болезнь, факторы риска, инсульт.

Сердечно-сосудистая патология в течение многих десятилетий удерживает лидирующие позиции среди заболеваний, приводящих к летальным исходам, как в Российской Федерации, так и во всем мире. Артериальная гипертензия

является одним из наиболее значимых факторов в развитии острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Инсульт занимает 2-е место среди причин смерти и первичной инвалидизации [1, 2, 5], что является причиной

постоянного поиска новых решений в вопросе первичной профилактики в развитии данного заболевания [2, 5]. Важным направлением в этих исследованиях является анализ вклада в развитие этих заболеваний аллельного полиморфизма генов-кандидатов. По данным литературы известно, что возникновению инсульта во многих случаях может способствовать наследственная предрасположенность [5, 7, 9]. Выявление молекулярно-генетических предикторов инсульта могло бы способствовать созданию более совершенной системы профилактики данного заболевания.

Известно, что носительство полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы у человека ассоциируется с повышенным риском развития ряда мультифакториальных заболеваний, в том числе и артериальной гипертензии [3, 8].

Ген ангиотензиногена (AGT) картирован на 1 хромосоме в локусе 1q42, в той же области где и ген ренина. В гене AGT описано более 30 аллельных вариантов. Ангиотензиноген вырабатывается в печени и является предшественником ангиотензина II — важного физиологического регулятора артериального давления и водно-солевого обмена. Ген AGT кодирует аминокислотную последовательность белковой молекулы ангиотензиногена [6, 8]. Варианты полиморфизма гена AGT отличаются одним нуклеотидом. Замена нуклеотида тимина (Т) на цитозин (С) приводит к замене аминокислоты метионина на треонин в позиции 235 пептидной цепи ангиотензиногена. За счет этой замены меняются свойства ангиотензиногена [3, 6, 8, 14].

Носительство варианта С предопределяет большую склонность к гипертонической болезни (ГБ) и инфаркту миокарда. Наиболее предрасположены к этим заболеваниям лица с генотипом С/С [7, 9]. Исследование полиморфизма гена AGT имеет прогностическое значение, позволяющее определить риск развития артериальной гипертензии [6, 8].

Литературные данные, касающиеся изучения вопроса влияния полиморфных вариантов гена AGT на развитие инсульта, немногочисленны и не позволяют делать окончательные выводы о роли полиморфизма данного гена в патогенезе этого заболевания [8, 9, 11].

Цель настоящей работы — изучение частоты распределения генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT у больных с инсультом.

Материалы и методы

Исследование проведено на материале 170 больных ОНМК, в том числе 107 мужчин (62,9%) и 63 женщины (37,1%), из них с ишемическим инсультом — 135 человек (79,4%), геморрагическим инсультом — 34 (20%) и субарахноидальным кровоизлиянием — 9 пациентов (5,2%). Медиана возраста больных составила 54,7 [50,0; 62,0] лет.

Все отобранные в исследование пациенты принадлежали к европеоидной расе, жители города Красноярска, находившиеся на лечении в неврологическом отделении МБУЗ ГКБ №20 в острейшем периоде инсульта.

Исследование одобрено на заседании локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета. Протокол обследования

соответствовал этическим стандартам и был разрешен комитетом по биомедицине КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (№ 29 от 18.01.2011 г.) Всеми больными подписывалось информационное согласие.

Критерии отбора в основную группу:

1. Больные с подтвержденным диагнозом острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК);
2. Возраст от 18 до 70 лет;
3. Место основного проживания — г. Красноярск;
4. Информированное согласие на исследование.

Критерии исключения:

1. Больные с неуточненным диагнозом ОНМК;
2. Лица с ишемическим инсультом в сочетании с геморрагическим компонентом;
3. Больные ОНМК с тяжелой сопутствующей и сочетанной патологией (сахарный диабет, онкологические заболевания, заболевания органов дыхания, острый инфаркт миокарда).

Диагноз «Инсульт» устанавливался на основании клинико-anamnestических данных, жалоб, физикального осмотра, а также по данным компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

В исследование вошли 170 больных с ОНМК (основная группа) и 276 больных с гипертонической болезнью (группа сравнения). Медиана возраста больных инсультом составила 51,0 [43,0; 60,0] год, больных гипертонической болезнью — 59,2 [45,0; 69,0] лет. При оценке полиморфизма rs699 гена AGT у больных инсультом и гипертонической болезнью в качестве контроля использовали популяционную выборку здоровых лиц, жителей г. Новосибирска, n = 156, медиана возраста — 59,2 [45,0; 69,0] лет.

С помощью молекулярно-генетических методов исследованы полиморфные варианты rs699 гена AGT. ДНК выделяли по стандартной методике из лейкоцитов периферической крови. Изучение полиморфных вариантов исследуемого гена проводили с помощью амплификации соответствующих участков генома методом ПЦР, используя структуру праймеров и параметры температурных циклов, описанных в литературе [10].

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск). Данные генотипирования предоставлены ФГБУ РАМН НИИ терапии СО РАМН (г. Новосибирск) и получены в рамках договора о сотрудничестве от 01.12.2010 г.

Различия в распределении частот аллелей и генотипов rs699 гена AGT между группами оценивали посредством критерия χ^2 . В случае четырехпольных таблиц сопряженности сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей применяли точный двусторонний критерий Фишера.

Относительный риск (OR — odds ratio) заболевания по конкретному аллелю или генотипу вычисляли как отношение шансов (ОШ) [12]. Подсчитывали ОШ для оценки ассоциации между определенными генотипами и риском развития заболевания по стандартной формуле $OR = a/b \times d/c$, где a и b — количество больных, имеющих и не имеющих мутантный генотип, соответственно,

и d и с – количество человек в контрольной группе, имеющих и не имеющих мутантный генотип. ОШ указан с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ) [4]. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel», «Statistica for Windows 6.0» и «SPSS 13».

Результаты и обсуждение

Результаты анализа полиморфизма rs699 гена AGT среди больных ОНМК и в контрольной группе представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных основной и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=156)		Основная группа (n=170)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	50	32,1±3,7	38	22,4±3,7
ТС	77	49,4±4,0	85	50,0±3,8
СС	29	18,6±3,1	47	27,6±3,4
p	0,053			
Аллели:				
Т	177	56,7±2,8	161	47,4±2,5
С	135	43,3±2,1	179	52,6±2,5
p	0,017			
ОШ; 95% ДИ	0,686;0,505-0,934			
Генотип ТТ	50	32,1±3,7	38	22,4±3,7
Генотипы ТС+СС	106	67,9±2,5	132*	77,6±2,3
p	0,049			
ОШ; 95% ДИ	0,610;0,373-0,999			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов и аллелей с показателями группы контроля; * – значимые различия с контролем.

Частота встречаемости гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (ТТ) у больных ОНМК составила 22,4±3,7 (38 чел.), гетерозиготного генотипа (ТС) – 50,0±3,8 (85 чел.) и гомозиготного генотипа по редкому аллелю (СС) – 27,6±3,4 (47 чел.). В контрольной группе 32,1±3,7 (50 чел.) являлись гомозиготами по распространенному аллелю (ТТ), 49,4±4,0 (77 чел.) – гетерозиготами (ТС) и 18,6±3,1 (29 чел.) – гомозиготами по редкому аллелю (СС) (табл. 1).

По результатам исследования установлено, что частота носителей гомозиготного генотипа по распространенному аллелю (ТТ) у больных инсультом составила 22,4±3,7, у лиц контрольной группы – 32,1±3,7. Частота носителей гетерозиготного генотипа ТС среди больных с инсультом достигла 50,0±3,8, среди лиц контрольной группы – 49,4±4,0. Различия в данном случае были, но они не достигли статистической значимости ($p = 0,053$), что может быть обусловлено небольшим количеством выборки. Суммарная частота встречаемости аллеля С в гомозиготном и гетерозиготном генотипе достигла статистической

значимости, у больных с инсультом (77,6±2,3), в группе контроля – (67,9±2,5), (ОШ=0,610 [95% ДИ 0,373 – 0,999], $p = 0,049$) (табл. 1).

Частота встречаемости аллеля Т в локусе rs699 гена AGT среди больных инсультом составляла 47,4±2,5 (161 чел.), у лиц контрольной группы – 56,7±2,8 (177 чел.) (табл. 1). Частоты встречаемости носителей аллеля С в локусе rs699 гена AGT распределялись следующим образом: больные ОНМК – 52,6±2,5 (179 чел.), контрольная группа – 43,3±2,1 (135 чел.) (табл. 1). Анализ частот встречаемости аллелей в изучаемых группах выявил отличия частоты аллелей в основной группе от контрольной группы. Аллель С статистически значимо чаще встречался в группе больных ОНМК по сравнению с контрольной группой (52,6±2,5 и 43,3±2,1; $p = 0,017$). Показатель ОШ составил 0,686 [95% ДИ 0,505-0,999].

Проанализирована частота встречаемости генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных гипертонической болезнью и в контрольной группе (табл. 2).

Частота гомозиготного генотипа ТТ у больных с гипертонической болезнью составила 20,7±2,4 (57 чел.), в контрольной группе – 32,1±3,7 (50 чел.). Частота гетерозиготного генотипа ТС у больных с гипертонической болезнью была 53,6±3,0 (148 чел.), а в контроле – 49,4±4,0 (77 чел.) и частота редкого гомозиготного генотипа СС у больных с гипертонической болезнью составила 25,7±2,6 (71 чел.), в группе контроля – 18,6±3,1 (29 чел.) (табл. 2).

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных группы сравнения и контрольной группы

Генотипы	Контрольная группа (n=156)		Группа сравнения (n=276)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	50	32,1±3,7	57	20,7±2,4
ТС	77	49,4±4,0	148	53,6±3,0
СС	29	18,6±3,1	71*	25,7±2,6
p	0,021			
Аллели:				
Т	177	56,7±2,8	262	47,5±2,1
С	135	43,3±2,1	290	52,5±2,1
p	0,009			
ОШ; 95% ДИ	1,451;1,097-1,919			
Генотип ТТ	50	32,1±3,7	57	20,7±2,4
Генотипы ТС+СС	106	67,9±2,5	106	79,3±1,4
p	0,008			
ОШ; 95% ДИ	1,812;1,161-2,928			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля; * – значимые различия с контролем.

Согласно данным табл. 2, среди больных гипертонической болезнью статистически значимо преобладал генотип СС в локусе rs699 гена AGT по сравнению с лицами контрольной группы (25,7±2,6 против 18,6±3,1; $p = 0,021$).

В группе больных гипертонической болезнью частота аллеля С достигала $52,2\% \pm 2,1$ (290 чел.), а среди лиц контрольной группы – $43,3\% \pm 2,1$ (135 чел.). Носителей полиморфного аллеля Т среди больных гипертонической болезнью было $47,5\% \pm 2,1$ (262 чел.), среди лиц контрольной группы – $56,7\% \pm 2,8$ (177 чел.) (табл. 2). Носителей аллеля С в группе сравнения было также статистически значимо больше, чем в контроле ($56,8\% \pm 2,8$ против $47,5\% \pm 2,1$; $ОШ = 1,451 [1,097-1,919]$, $p = 0,009$).

Сравнительный анализ частот генотипов не выявил статистически значимых различий между подвыборками больных основной группы и группы сравнения ($ОШ = 0,999$; $95\%ДИ 0,575-1,738$; $p = 1,0$) (табл. 3).

Таблица 3

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфизма rs699 гена AGT среди больных основной группы и группы сравнения

Генотипы	Группа сравнения (n=276)		Основная группа (n=170)	
	n	%±m	n	%±m
ТТ	57	20,7±2,4	38	22,4±3,7
ТС	148	53,6±3,0	85	50,0±3,8
СС	71	25,7±2,6	47	27,6±3,4
p	0,758			
Аллели:				
Т	262	47,5±2,1	161	47,4±2,5
С	290	52,5±2,1	179	52,6±2,5
p	0,974			
ОШ; 95% ДИ	0,996; 0,760-1,305			
Генотип ТТ	57	20,7±2,4	38	22,4±3,7
Генотипы ТС+СС	219	79,3±1,4	132	77,6±2,3
p	0,670			
ОШ; 95% ДИ	1,106; 0,696-1,7594			

Примечание: p – уровень значимости при сравнении распределения генотипов с показателями группы контроля.

Таким образом, в результате проведенного исследования полиморфизма rs699 гена AGT выявлены отличия в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей среди больных инсультом, гипертонической болезнью и лицами контрольной группы.

Среди больных с инсультом отмечено повышение частоты встречаемости генотипов ТС + СС ($p = 0,049$) и аллеля С в сравнении с группой контроля ($p = 0,017$). Группа больных с гипертонической болезнью характеризовалась также статистически значимым преобладанием генотипа СС ($p = 0,021$) и аллеля С по сравнению с контрольной группой ($p = 0,009$). Выявленное повышение частоты генотипа СС гена AGT в локусе rs699 и аллеля С у таких больных может свидетельствовать о вкладе изученного полиморфизма в риск развития гипертонической болезни и инсульта. Полученные данные об ассоциации генотипа СС и аллеля С с риском формирования гипертонической болезни и инсульта указывают на актуальность дальнейшего исследования связи полиморфизма rs699 гена AGT с предрасположенностью к острому нарушению мозгового кровообращения. Можно предположить, что ген AGT является частью комплекса генов, предрасполагающих к развитию ОНМК у больных с гипертонической болезнью.

ASSOCIATION OF POLYMORPHISM RS699 ANGIOTENSINOGEN GENE (AGT) WITH HEMORRHAGIC AND ISCHEMIC STROKES

I. M. Platonova¹, S. Y. Nikulina¹, I. I. Cherkashina¹, M. I. Voevoda², P. S. Orlov³, V. N. Maksimov², D. A. Nikulin⁴, S. V. Prokopenko¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky;

² U RAMS of Internal Medicine, Novosibirsk;

³ Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences

⁴ Siberian clinical centre of the federal medical and biological agency.

Abstract. The aim of this study was to investigate the frequency of genotypes and alleles of the gene rs699 angiotensinogen (AGT) in patients with ischemic and hemorrhagic stroke. The study included 170 people under the age of 70 years with a verified stroke, comparison group, suffering from hypertension in the amount of 276 people. It was found that the AGT gene polymorphism rs699 is associated with stroke and is an important component of a genetic predisposition to the development of hypertension and stroke.

Key words: AGT, genetic polymorphism, rs699, hypertension, risk factors, stroke.

Литература

1. Батюшин М. М., Зайцева И. С. Медико-генетическое прогнозирование риска развития мозгового инсульта // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 49-51.
2. Визир В. А., Березин А. Е. Генетическая детерминация как независимый фактор возникновения мозгового инсульта // Укр. мед. часопис. – 2002. – №3. – С. 25-36.
3. Кольцова Е. А. Роль структурных особенностей генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальной по-синтазы и р53 в развитии основных факторов риска цереброваскулярной патологии и в формировании инфаркта мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 35 с.
4. Лакин Г. Ф. Биометрия. – М.: Высшая школа, 1990. – 351 с.
5. Ларина Н.В., Самохвалова В.В. Ишемический инсульт: генетические и возрастные аспекты // Проблемы старения и долголетия. – 2012. – №1. – С. 73-96.
6. Муженя, Д. В. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензина (AGT) и A1166C рецептора I типа ангиотензина 2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2010. – Вып. 3. – С. 125-134.
7. Скворцова В. И., С. А. Лимборская С. А., Сломинский П. А. и др. Генетика ишемического инсульта // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 4. – С. 10-18.
8. Скворцова В. И., Лимборская С. А., Сломинский П. А. и др. Полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента у больных с ишемической болезнью головного мозга // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Прил. «Инсульт». – 2001. – Вып. 3. – С. 21-27.

9. Скворцова, В. И., Лимборская С. А., Сломинский П. А. Генетические аспекты ишемического инсульта // Российский медицинский журн. — 2006. — № 5. — С. 28-31.

10. Смит К. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под ред. К. Дейвиса: пер. с англ. — М.: Мир, 1990. — С. 58-94.

11. Bak S., Sindrup H. Genetic liability in stroke: a long-term follow-up study of Danish twins // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 769-774.

12. Bersano A., Ballabio E., Bresolin N. Genetics polymorphism for the study of multifactorial stroke // Hum. Mutation. — 2008. — Vol. 29. — P. 776-795.

13. Bland J.M., Altman D. G. Statistics note // Br. Med. J. — 2000. — Vol. 320, № 7247. — P. 1468.

14. Zhu S., Mtng Q. H. Association of angiotensin II type

1 receptor gene polymorphism with carotid atherosclerosis // Clin. Chem. Lab. Med. Stroke. — 2006. — Vol. 44 — P. 282-284.

Сведения об авторах

Платунова Ирина Михайловна — врач МБУЗ ГКБ №20; e-mail: platonova_irina@mail.ru.

Никулина Светлана Юрьевна — г. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: nicoulina@mail.ru.

Черкашина Ирина Ивановна — г. м. н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 КрасГМУ; e-mail: cherkashina@list.ru.

Воевода Михаил Иванович — член-корр. РАМН, директор ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; e-mail: Mvoevola@ya.ru.

Орлов Павел Сергеевич — м. н. с. ФГБУ Институт цитологии и генетики СО РАН; e-mail: orlov Pavel186@gmail.com.

Максимов Владимир Николаевич — г. м. н., старший научный сотрудник ФГБУ НИИ терапии СО РАМН; e-mail: medik11@mail.ru.

Никулин Дмитрий Александрович — врач отделения функциональной диагностики ФГБУЗ СКЦ ФМБА России; e-mail: nikulin@inbox.ru.

Прокопенко Семен Владимирович — г. м. н., проф., зав. кафедрой неврологии и традиционной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru.

© АГЕЕВА Е. С., ШТЫГАШЕВА О. В.

УДК 616.33-002.27

РОЛЬ TNF-А В РАЗВИТИИ *HELICOBACTER PYLORI*-АССОЦИИРОВАННОГО ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА

Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева

ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет имени Н. Ф. Катанова Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. О. В. Штыгашева; кафедра фундаментальной медицины и гигиены, зав. — к. м. н. Е. С. Агеева.

Резюме. В статье представлены данные исследования уровня продукции TNF α в сыворотке крови у больных с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом, среди жителей Республики Хакасия европеоидного происхождения, а также характер распределения полиморфизма G-308A гена TNF α . Показано, что у больных характерно увеличение уровня интерлейкина по сравнению с группой здоровых доноров. Выявлено, что риск развития хронического атрофического гастрита, при инфицировании *Helicobacter pylori*, ассоциирован с генотипом GA-308 TNF α .

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит, фактор некроза опухоли, полиморфизм генов.

Установлено, что хронический атрофический гастрит увеличивает риск рака желудка [14]. Результаты исследований показывают, что рак желудка возникает в 6-8 раз чаще у пациентов с атрофическим гастритом, чем у лиц без атрофического гастрита [4]. Ключевая роль в развитии хронического атрофического гастрита и последующая его трансформация в рак желудка ассоциирована с инфекцией *H. pylori* [5]. Попадая в слизистую оболочку желудка инфекнт, индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α). Оба цитокина IL-1 β , TNF α — обладают способностью вызывать воспаление и оказывать гипоацидный эффект [9, 10]. При этом выраженность воспаления приводит к атрофическим изменениям, а, следовательно, способствует дальнейшему прогрессированию гипоацидоза за счет функциональной инактивации специализированных структур слизистой оболочки желудка [1]. Интенсивность воспалительной реакции может модулироваться индивидуальными особенностями человека — полиморфизмом генов [1].

Ген TNF α расположен на 6-й хромосоме в локусе p21.3, промоторная зона гена TNF α включает 8 полиморфных участков с единичными нуклеотидными заменами, из них наиболее

изученными являются C-857T, G-308A и G-237A [12].

Известно, что аллель G в позиции -308 гена TNF α в гомозиготном состоянии является благоприятным прогностическим фактором, препятствующим клиническим проявлениям инфекционно-воспалительных заболеваний. В то время как наличие аллеля A -308 гена TNF α приводит к повышенной экспрессии данного цитокина и ассоциирован с высоким уровнем *H. pylori*-инфекции и риском рака желудка [7].

Целью исследования являлось определение концентрации TNF α и характера распределения полиморфизма G-308A гена TNF α у больных с *H. pylori*-ассоциированным хроническим атрофическим гастритом.

Материалы и методы

Исследование проведено у 21 пациента с хроническим атрофическим гастритом, из них 13 мужчин и 8 женщин, жителей Республики Хакасия европеоидного происхождения. Средний возраст обследованных составил 43,4 \pm 7,1 лет. Диагноз хронического гастрита устанавливался при морфологическом исследовании в соответствии с классификацией, разработанной на основе Сиднейской

системы [6] с использованием эзофагогастроуденоскопии (ЭФГДС) (оценивались признаки, разработанные на основе Лос-Анджелеской системы). Группу контроля составили 27 здоровых доноров с аналогичными характеристиками по полу и возрасту.

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности, получено разрешение локального этического комитета (протокол № 1934 от 28.03.2011).

Наличие *H. pylori* должно было быть подтверждено хотя бы одним из четырех методов: цитологическим, быстрым уреазным, серологическим – исследование IgG к *H. pylori* методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системой «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и/или методом ПЦР в биоптатах слизистой оболочки желудка.

Уровень TNF α в сыворотке крови определяли ИФА, используя тест-системы «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург. Учет результатов проводили с использованием спектрофотометра Immunochem 2100 («ThermoLabSistems», Финляндия). Результаты выражали в пкг/мл.

Для анализа частоты распределения аллельных вариантов G-308A гена TNF α был выполнен рестрикционный анализ. ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию проводили с использованием праймеров: F 5'-aggcaataggttttgaggccat-3' и R 5'-acactcccatctcccggt-3'. Для рестрикции к амплификату добавляли рестрикционную смесь, содержащую 0,3 мкл фермента BspI (3 ед), 0,15 мкл BSA, 1,5 мкл буфера из расчета на 1 пробу. Инкубировали при 37 °C в течение 12 часов, наличие аллеля A формировало сайт рестрикции. Полученные ПЦР-продукты анализировали электрофорезом в 4 % агарозном геле.

Результаты измерений уровня TNF α представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха 25 и 75 перцентилей (Q25 и Q75). Для проверки статистической значимости различий показателей в сравниваемых группах использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. При описании генетических характеристик исследованных групп использовали следующие методы: распределение генотипов проверяли на соответствие равновесию Харди-Вайнберга (ХВ) с помощью критерия χ^2 . Для проверки значимости общей меры связи использовали критерий χ^2 Мантла-Ханзела, позволяющего оценить значение критерия отношения шансов (OR – Odds Ratio) с расчетом для него 95% доверительного интервала (CI – Confidence Intervals).

Результаты и обсуждение

В результате исследования было показано, что у пациентов с атрофическим хроническим гастритом уровень TNF α в сыворотке крови был значительно выше, чем в контроле. У больных содержание TNF α составило 1200,0 (720,0-2000,0) пкг/мл, в группе здоровых доноров значения интерлейкина находились на уровне 40,0 (24,0-56,0) пкг/мл, $p < 0,05$.

Известно, что в очаге воспаления TNF α запускает «цитокиновый каскад», увеличивает продукцию IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, оказывая провоспалительную функцию,

а, следовательно, увеличивая повреждение слизистой оболочки желудка [2]. Эффекты цитокина зависят от его концентрации. Гиперпродукция TNF α может быть одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при переходе от бессимптомного носительства к фазе клинических проявлений, что свидетельствует о прогрессировании заболевания. Кроме того, уровень цитокина в сыворотке крови значительно увеличивается при антигенной нагрузке, а так же в результате генетического полиморфизма.

В результате исследования распределения частот аллелей и генотипов G – 308A TNF α показано, что распределение генотипов соответствовало ожидаемому при распределении Харди-Вайнберга (табл. 1).

Таблица 1

Частота генотипов и аллелей G-308A гена TNF α у пациентов с хроническим атрофическим гастритом

Группы	Здоровые доноры		Больные атрофическим гастритом	
	%	n	%	n
Генотипы				
GG	55,5	15	38,1 ¹	8
GA	33,3	9	52,4 ¹	11
AA	11,2	3	9,5	2
Аллели				
G	72,2		64,3	
A	27,3		35,7	
Равновесие Харди-Вайнберга (χ^2)	0,77 ²		0,41 ²	

Примечание: ¹ – $p < 0,05$ – достоверность различий показателей по сравнению со здоровыми донорами, ² – $p > 0,05$ – распределение частот генотипов, соответствующее закону Харди-Вайнберга.

Доминирующим генотипом среди обследованных контрольной группы был гомозиготный по дикому аллелю GG-308 TNF α (55,5 %). Подобное распределение является характерным как для европеоидов, так и для монголоидов, где гомозиготный генотип дикого типа GG-308 TNF α является преобладающим [3]. Второй по частоте встречаемости в этой группе был – гетерозиготный генотип GA-308 TNF α (33,3 %). Несколько реже встречался генотип AA-308 TNF α (11,2 %).

В группе пациентов с атрофическим гастритом доля гетерозигот GA – 308 TNF α увеличивалась (52,4 %) и была выше по сравнению с контролем ($\chi^2 = 7,35$; $p < 0,05$, табл. 1). И, наоборот, доля GG – 308 TNF α (38,1 %) у пациентов с атрофическим гастритом снижалась относительно контроля ($\chi^2 = 5,78$; $p < 0,05$). Частота генотипа AA – 308 TNF α у больных атрофическим гастритом составила 9,5 % и не имела достоверных различий по сравнению с частотой данного генотипа в контроле (табл. 1).

Учитывая значение критерия отношения шансов (OR = 2,20 при 95 % CI (1,19 – 4,06)), можно сделать вывод о положительной ассоциации генотипа GA-308 TNF α

с риском развития атрофического гастрита. В то же время на основании значения критерия отношения шансов (OR = 0,50 при 95 % CI (0,27-0,92)) уместно положение о протективном эффекте генотипа GG-308 TNF α в отношении риска развития хронического гастрита.

Сравнивая, полученные нами результаты о взаимосвязи генотипов и риска развития атрофического гастрита, можно отметить, подобные результаты были получены N. Moorchung et al. (2007), D Szoke et al. (2008), которые показали взаимосвязь между носительством генотипа GA-308 TNF α и риском развития хронического гастрита [11, 13]. В то время как W.K. Leung (2006) и J.H. Yoon et al. (2010), наоборот, показали протективный эффект генотипа GA-308 TNF α [8, 15].

Таким образом, в результате проведенного нами исследования можно заключить, что у больных с атрофическим гастритом наблюдается увеличение концентрации TNF α . Данный факт, несомненно, является одним из звеньев иммунопатогенеза *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита. У европеоидов, проживающих на территории Республики Хакасия, риск развития атрофического гастрита, при инфицировании *H. pylori*, ассоциирован с генотипом GA-308 TNF α . Одновременно с этим фактором, оказывающим протективное действие, является GG-308 TNF α .

THE ROLE OF TNF-A IN THE DEVELOPMENT OF HELICOBACTER PYLORI-ASSOCIATED CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS

E. S. Ageeva, O. V. Shtygasheva

Khakas State University of N.F. Katanov

Abstract. The paper presents the data of the level of production of TNF α in blood serum in patients with Helicobacter pylori-associated chronic atrophic gastritis among the inhabitants of the Republic of Khakassia of Europeoid origin, as well as the distribution of G-308A polymorphism of the gene TNF α . It is shown that patients are characterized by increased levels of interleukin compared with healthy donors. It was revealed that the risk of chronic atrophic gastritis when infected with Helicobacter pylori, is associated with genotype GA-308 TNF α .

Key words: Helicobacter pylori, atrophic gastritis, tumor necrosis factor, gene polymorphism.

Литература

1. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 1-7.
2. Телетаева Г.М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // Практическая онкология. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 211-218.
3. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И. Особенности полиморфизма промоторных регионов генов цитокинов IL1, IL4, IL5, IL6, IL10 и TNF α у европеоидного

населения Западной Сибири // Иммунология. – 2010. – № 4. – С. 176-181.

4. Янкин А.В. Скрининг рака желудка // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 96-101.

5. Ando T., Goto Y., Maeda O. et al. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer // World J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12. – P. 181-186.

6. Dixon, M.F., Genta R.M., Yardley J.H. Histological classification of gastritis and Helicobacter Pylori infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis // Helicobacter. – 1997. – Vol. 2 (S. 1). – P. 17-24.

7. Hamajima N., Naito M., Kondo T., Goto Y. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer // Cancer Sci. – 2006. – Vol. 97. – P. 1129-1138.

8. Leung W.K., Chan M.C., To K.F. et al. H. pylori genotypes and cytokine gene polymorphisms influence the development of gastric intestinal metaplasia in a Chinese population // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 714-720.

9. Lochhead P., El-Omar E.M. Gastric cancer // Brit. Med. Bull. – 2008. – Vol. 85. – P. 87-100.

10. Lochhead P., El-Omar E.M. Helicobacter pylori infection and gastric cancer // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2007. – Vol. 21. – P. 281-297.

11. Moorchung N., Srivastava A.N., Gupta N.K. et al. Cytokine gene polymorphisms and the pathology of chronic gastritis // Singapore Med. J. – 2007. – Vol. 48. – P. 447-454.

12. Ohyama I., Ohmiya N., Niwa Y. et al. The association between tumour necrosis factor-alpha gene polymorphism and the susceptibility to rugal hyperplastic gastritis and gastric carcinoma // European Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2004. – Vol. 16. – P. 693-700.

13. Szoke D., Molnar B., Solymosi N. et al. T-251A polymorphism of IL-8 relating to the development of histological gastritis and G-308A polymorphism of TNF- α relating to the development of macroscopic erosion // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2008. – Vol. 20. – P. 191-195.

14. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 784-789.

15. Yoon J.H., Jae H.S., Young H.K., et al. TNF- α and TNF- β polymorphisms with susceptibility to gastric cancer in a Korean population // Molecular and Cellular Toxicology. – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 161-167.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ (№ 11-04-98051-04-350 p_сибирь_a).

Сведения об авторах

Агеева Елизавета Сергеевна – к. м. н., зав. кафедрой фундаментальной медицины и гигиены ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова; e-mail: Ageevaeliz@rambler.ru.

Штыгашева Ольга Владимировна – г. м. н., ректор ФГБОУ ВПО Хакасский государственный университет им. Н. Ф. Катанова; e-mail: Olgashtygasheva@rambler.ru.

© ГРИНШТЕЙН И. Ю., САВЧЕНКО А. А., ГРИНШТЕЙН Ю. И., САВЧЕНКО Е. А., ПЕТРОВА М. М.

УДК 616.155.2:616.12-009.72

АКТИВНОСТЬ НАД- И НАДФ-ЗАВИСИМЫХ ДЕГИДРОГЕНАЗ ТРОМБОЦИТОВ У АСПИРИНРЕЗИСТЕНТНЫХ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

И. Ю. Гринштейн¹, А. А. Савченко^{1,2}, Ю. И. Гринштейн¹, Е. А. Савченко¹, М. М. Петрова¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра терапии ИПО, зав. — д. м. н., проф. Ю. И. Гринштейн; кафедра клинко-лабораторной диагностики ИПО, зав. — к. м. н., доцент Е. Н. Анисимова; кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. М. М. Петрова; кафедра физиологии им. проф. А. Т. Пшоники, зав. — д. м. н., проф. А. А. Савченко;

² ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор — член-корр. РАМН В. Т. Манчук; лаборатория молекулярно-клеточной физиологии и патологии, рук. — д. м. н., проф. А. А. Савченко.

Резюме. Изучены особенности активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови у 101 пациента мужского пола в возрасте 38-73 лет аспиричувствительных и аспирирезистентных больных стабильной стенокардией напряжения разных функциональных классов. Наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах обнаружены у резистентных к аспирину больных IV функционального класса стенокардии. Необходим поиск путей воздействия на метаболический статус тромбоцитов для повышения чувствительности рецепторов к аспирину у больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: стенокардия, тромбоциты, НАД- и НАДФ-зависимые дегидрогеназы, резистентность к аспирину.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основными причинами заболеваемости и смертности в мире. Аспирин или ацетилсалициловая кислота (АСК) наиболее доступный и широко назначаемый антиагрегационный препарат, используемый для первичной и вторичной профилактики тромбозов. При первичной профилактике аспирин снижает риск сосудистых событий на 12%, а риск не фатального инфаркта миокарда на 20% [5].

Антиагрегационный эффект аспирина у людей не одинаков. У части больных блокирующие свойства аспирина в отношении агрегации тромбоцитов могут быть минимальными либо со временем утрачиваются. Пациенты резистентные к аспирину в большей степени подвержены возникновению сердечно-сосудистых событий [2,9,13]. Распространенность резистентности к аспирину варьирует в пределах от 0,4% до 60% [6,8,9]. Одной из причин подобной вариабельности может быть отсутствие единого стандартизованного метода определения агрегации тромбоцитов. Однако до настоящего времени остается не изученным метаболизм тромбоцитов, не отвечающих снижением агрегации, на терапии аспирином у больных коронарной болезнью сердца. Изучение метаболической активности тромбоцитов у больных стабильной стенокардией позволило бы пролить свет на некоторые механизмы возникновения устойчивости к антиагрегационной терапии АСК.

Поэтому целью работы явилось изучение уровней активности НАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у аспириночувствительных и аспирирезистентных больных в зависимости от ФК стенокардии.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 101 пациент мужского пола со стенокардией II-IV функционального класса

(ФК) в возрасте от 38 до 73 лет. Контрольная группа состояла из 35 доноров. У всех больных определялись показатели гемостаза на фоне терапии АСК в дозе 75-100 мг/сутки. Агрегацию тромбоцитов крови измеряли на оптическом агрегометре «Биола» (Россия). По результатам агрегатометрии больные были разделены на две группы: аспириночувствительные (АЧ) и аспирирезистентные (АР).

Уровни активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови определяли с помощью биолюминесцентного метода [3]. Биолюминесцентный анализ проводили с использованием биферментного препарата, выделенного из *Photobacterium leognathi* (получен в Институте биофизики СО РАН, Красноярск), и биолюминоцентного анализатора БХЛ-3606М (Красноярск). Данным методом определялась активность следующих ферментов: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ), глицерол-3-фосфатдегидрогеназы (Г3ФДГ), малик-фермента (НАДФМДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции лактатдегидрогеназы (ЛДГ и НАДН-ЛДГ), НАД- и НАДН-зависимой реакции малатдегидрогеназы (МДГ и НАДН-МДГ), НАД- и НАДФ-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ (НАДФГДГ и НАДФГДГ), НАДН- и НАДФН-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ (НАДН-ГДГ и НАДФН-ГДГ), НАД- и НАДФ-зависимых изоцитратдегидрогеназ (НАДИЦДГ и НАДФИЦДГ) и глутатионредуктазы (ГР). Активность оксидоредуктаз выражали в ферментативных единицах (Е) на 1 мг белка (1 Е = 1 мкмоль/мин [1]). Содержание белка определяли по методу Брэдфорда.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007). Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного

размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} - C_{75}). Для проверки нормальности распределения исследуемых переменных использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая, что распределение переменных отличалось от нормального, проверку гипотезы о статистической значимости различий величин исследуемых показателей проводили с помощью критерия Краскела-Уолиса при множественных сравнениях и критерия Манна-Уитни при попарных сравнениях. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании уровней активности НАДФ-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии обнаружено, что наиболее выраженные изменения выявляются у АР больных IV ФК (табл. 1). Так, у больных данной группы относительно контрольных значений снижена активность Г6ФДГ, НАДФМДГ, НАДФГДГ и НАДФИЦДГ. Причем, активность НАДФМДГ в тромбоцитах АР больных IV ФК стенокардии также снижена и относительно уровней, выявляемых у АР больных III ФК и АЧ больных IV ФК. Активность НАДФИЦДГ у АР больных IV ФК также снижена относительно значений, выявляемых у АР больных II ФК стенокардии. Кроме того, у АЧ и АР больных III ФК активность НАДФГДГ снижена относительно контрольного уровня, а у АЧ больных IV ФК стенокардии снижена активность Г6ФДГ относительно контрольного диапазона.

В зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к АСК обнаружено изменение активности некоторых НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови (табл. 2). Активность ГЗФДГ снижена относительно контрольного диапазона у АЧ больных II и III ФК стенокардии, а также у АР больных III и IV ФК. Относительно контрольного уровня и активности у АЧ больных II ФК у АЧ больных IV ФК стенокардии понижена активность ЛДГ. В то же время, у АР больных IV ФК стенокардии активность ЛДГ снижена относительно контрольного диапазона и уровней активности, выявленных у АР больных II и III ФК.

При исследовании уровней активности НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови в зависимости от ФК стенокардии и чувствительности к аспирину обнаружено, что у АЧ больных III ФК относительно контрольных уровней повышена активность НАДН-ЛДГ, НАДН-МДГ и НАДН-ГДГ (табл. 3). Активность ГР у АЧБ больных IV ФК повышена относительно контрольных показателей. Активность НАДН-ГДГ у АРБ больных IV ФК стенокардии увеличена относительно контрольного диапазона.

Таблица 1

Активность НАДФ-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Me , C_{25} - C_{75})

Группы	Г6ФДГ	НАДФМДГ	НАДФГДГ	НАДФИЦДГ
1. Контроль, n=35	28,58 20,49-67,60	4,86 2,35-14,74	2,66 0,71-5,06	54,89 29,67-140,81
2. АЧ II ФК, n=16	22,96 6,77-36,71	9,52 0,26-69,67	0,78 0,01-1,55	53,98 8,57-232,02
3. АР II ФК, n=18	16,99 11,03-63,90	4,76 0,14-11,82	0,79 0,03-1,58	162,80 93,58-365,58
4. АЧ III ФК, n=16	22,69 9,54-33,87	2,88 0,28-11,11	0,02 0,01-1,04 $p_1=0,005$	18,62 1,80-111,34
5. АР III ФК, n=18	21,00 11,30-42,36	3,06 0,16-4,34	0,55 0,02-2,29 $p_1=0,039$	75,91 1,95-163,55
6. АЧ IV ФК, n=16	10,32 0,12-17,30 $p_1=0,003$	4,16 1,63-18,00	1,24 0,10-3,87	58,20 2,94-138,62
7. АР IV ФК, n=18	7,87 0,31-34,09 $p_1=0,014$	0,05 0,01-1,25 $p_1=0,002$ $p_5=0,025$ $p_6=0,022$	0,79 0,02-1,75 $p_1=0,033$	9,56 2,48-9,83 $p_1<0,001$ $p_5=0,008$

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_3 – -/- с показателями АР больных II ФК стенокардии; p_5 – -/- с показателями АР больных III ФК стенокардии; p_6 – с показателями АЧ больных IV ФК стенокардии.

Таблица 2

Активность НАД-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Me , C_{25} - C_{75})

Группы	ГЗФДГ	ЛДГ	МДГ	НАДГДГ	НАДИЦДГ
1. Контроль, n=35	59,47 25,99-115,36	1565,86 1064,82-2719,37	793,09 107,72-1822,56	574,09 91,03-1195,13	3,84 0,01-346,87
2. АЧ II ФК, n=16	16,66 0,11-34,75 $p_1=0,028$	1844,38 1232,04-2809,11	408,58 75,95-851,02	438,00 58,22-1154,31	0,11 0,01-72,21
3. АР II ФК, n=18	53,68 9,35-88,66	2693,52 2577,92-8591,27	397,05 37,97-718,16	397,12 45,00-577,16	7,67 1,93-73,49
4. АЧ III ФК, n=16	20,85 5,97-35,66 $p_1=0,019$	1115,59 650,07-2089,07	357,11 46,20-1877,86	310,73 27,13-414,13	4,00 0,25-89,88
5. АР III ФК, n=18	11,86 7,96-24,76 $p_1=0,007$	1148,78 804,03-2378,03	248,61 92,96-1270,15	504,67 69,49-831,93	10,63 0,41-83,91
6. АЧ IV ФК, n=16	21,38 15,36-40,34	1018,73 241,89-1489,39 $p_1=0,049$ $p_5=0,046$	112,03 2,23-354,10	463,61 127,38-786,77	10,15 0,36-78,22
7. АР IV ФК, n=18	4,41 3,87-20,24 $p_1=0,003$	462,37 414,99-946,36 $p_1=0,001$ $p_3=0,008$ $p_5=0,018$	305,38 248,98-1246,37	416,35 48,95-927,16	8,45 0,26-90,80

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы; p_2 – -/- с показателями АЧ больных II ФК стенокардии; p_3 – -/- с показателями АР больных II ФК стенокардии; p_5 – с показателями АР больных III ФК стенокардии.

Таблица 3
Активность НАДН- и НАДФН-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов (мкЕ/мг белка) у АЧ и АР больных разных ФК стенокардии (Ме, C_{25} - C_{75})

Группы	НАДН-ЛДГ	НАДН-МДГ	ГР	НАДН-ГДГ	НАДФН-ГДГ
1. Контроль, n=35	97,00 5,01-284,00	399,30 228,26-636,91	8,93 2,07-25,26	84,71 27,22-205,55	92,81 55,66-239,30
2. АЧ II ФК, n=16	84,12 3,00-283,37	496,04 117,46-1847,10	15,42 3,69-28,98	302,31 5,62-657,03	236,85 29,40-384,15
3. АР II ФК, n=18	147,72 73,86-452,34	614,24 545,47-800,70	7,41 5,45-24,51	129,98 89,47-222,98	82,33 59,98-163,15
4. АЧ III ФК, n=16	318,90 135,75-531,01 $p_1=0,023$	590,92 471,23-1245,95 $p_1=0,016$	5,96 0,90-21,54	162,84 78,74-411,42 $p_1=0,048$	67,26 19,57-162,03
5. АР III ФК, n=18	342,46 15,27-459,79	579,38 383,92-706,70	13,67 0,78-54,33	161,97 43,83-360,42	69,76 16,07-164,48
6. АЧ IV ФК, n=16	227,37 66,26-559,72	347,85 154,84-776,62	27,42 13,48-57,05 $p_1=0,046$	134,88 35,08-449,75	120,83 93,78-234,95
7. АР IV ФК, n=18	178,78 11,01-923,56	1048,81 90,74-1712,31	10,00 4,58-147,78	490,81 28,70-664,34 $p_1=0,032$	125,76 32,65-400,70

Примечание: p_1 – статистически значимые различия с показателями контрольной группы.

Исследуемые оксидоредуктазы занимают ключевые позиции основных метаболических путей. Следовательно, их анализ позволяет не только оценить уровни активности отдельных ферментов, но и определить интенсивность метаболических путей или циклов, а также реактивность метаболических процессов в целом. Так, Г6ФДГ является ключевым и инициализирующим ферментом пентозофосфатного цикла, от активности которого зависит ряд пластических процессов [1,12]. Снижение ее активности в тромбоцитах крови больных IV ФК стенокардии в независимости от чувствительности к аспирину определяет недостаточность синтетических процессов в клетках. Необходимо отметить, что Г6ФДГ также является основным конкурентом гликолиза за субстрат [1,12]. Однако у больных IV ФК стенокардии не обнаружены изменения активности анаэробной реакции ЛДГ, тогда как активность аэробной ЛДГ и у АЧ и АР больных IV ФК стенокардии значительно понижена. В то же время, у АЧ больных III ФК стенокардии повышение активности анаэробной реакции ЛДГ и НАДН-зависимой реакции МДГ отражает высокий уровень синтеза НАДН в цитоплазматическом компартменте тромбоцитов крови. Ферментом, осуществляющим перенос продуктов липидного катаболизма на окислительно-восстановительные реакции гликолиза, является Г3ФДГ [7,10], уровень активности которой понижен у АЧ больных II и III ФК стенокардии и АР больных III и IV ФК. Следовательно, ингибирование Г3ФДГ не влияет на уровень анаэробного окисления глюкозы в тромбоцитах крови больных разных ФК стенокардии.

Частично недостаточность пентозофосфатного цикла может быть компенсирована малик-ферментом, который является ключевым в системе липидного анаболизма [4,15]. Однако у АР больных IV ФК стенокардии активность фермента снижена. Г6ФДГ и НАДФМДГ являются основными

ферментами, восстанавливающими НАДФ до НАДФН. Известно, что уровень концентрации последнего в клетке влияет на активность ГР, которая в составе глутатион-зависимой антиоксидантной системы контролирует уровень перекисных процессов. При этом, несмотря на понижение активности Г6ФДГ и отсутствие изменений активности НАДФМДГ, у АЧ больных IV ФК стенокардии активность ГР повышается.

Тромбоциты являются клетками, в которых сохранились и функционируют митохондрии [11,14]. В связи с этим, биоэнергетика данного типа клеток определяется не только анаэробным окислением глюкозы, но и аэробными процессами. Известно, что интенсивность аэробного дыхания во многом определяется активностью цикла трикарбоновых кислот [1]. Однако, активность МДГ и НАДИЦДГ, входящих в лимонный цикл, у больных разных ФК

стенокардии в зависимости от чувствительности к аспирину не изменяется. В то же время у некоторых групп, обследованных больных, наблюдается понижение активности вспомогательных дегидрогеназных реакций – НАДФГДГ и НАДФИЦДГ. Причем, активность обоих ферментов снижена только в группе АР больных IV ФК стенокардии.

Цикл трикарбоновых кислот, являясь амфиболическим, тесно взаимосвязан с реакциями аминокислотного обмена [1]. Связующими ферментами являются глутаматдегидрогеназы, которые также участвуют в реакциях азотного обмена. Активность НАД(Ф)Н-зависимых реакций глутаматдегидрогеназ отражает уровень оттока субстратов с цикла Кребса на реакции аминокислотного обмена. Обнаружено, что максимальная активность НАДН-ГДГ является в тромбоцитах у АР больных IV ФК стенокардии, что отражает выраженный отток субстратов с энергетических реакций на процессы аминокислотного обмена. Следует отметить, что наблюдаемые наиболее выраженные изменения метаболического статуса тромбоцитов крови у больных при IV ФК стенокардии согласуются с таковыми при хронической сердечной недостаточности [2]. Вероятно, свойственная этим состояниям гипоксия является одним из триггеров метаболических нарушений в тромбоцитах, наиболее выраженных у резистентных с аспирину больных.

Таким образом, у больных разных ФК стенокардии, в зависимости от чувствительности к аспирину, выявляются значительные различия в метаболизме тромбоцитов крови. Наиболее выраженные нарушения активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в тромбоцитах крови обнаружены у АР больных IV ФК: низкая активность Г6ФДГ и НАДФМДГ определяет ингибирование пластического обмена и реакций липидного анаболизма; понижение активности НАДФГДГ и НАДФИЦДГ отражает нарушения компенсаторных

процессов в цикле трикарбоновых кислот, проявляющихся на фоне повышенного уровня НАДН-зависимого субстратного оттока на реакции аминокислотного обмена. Кроме того, пониженная активность аэробной реакции ЛДГ в тромбоцитах у больных IV ФК стенокардии определяет снижение субстратного стимулирования аэробных реакций, что также отрицательно влияет на энергетические процессы в целом. Метаболизм тромбоцитов крови у больных III ФК стенокардии характеризуется низким уровнем липидного катаболизма и активности НАДФГДГ. Дополнительно у АЧ больных III ФК выявляется активация анаэробной энергетики и НАДН-зависимой субстратной стимуляции реакций аминокислотного обмена. У больных II ФК стенокардии выявляются наименьшие изменения в метаболизме тромбоцитов крови. Таким образом, характеристика особенностей активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ тромбоцитов крови у больных разных ФК стенокардии позволила определить некоторые метаболические механизмы аспиринорезистентности для последующей возможности разработки методов повышения чувствительности к препаратам ацетилсалициловой кислоты.

ACTIVITY OF NAD- AND NADP-DEPENDENT DEHYDROGENASE THROMBOCYTES IN ASPIRIN-RESISTANT PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

I. Yu. Grinchtein¹, A. A. Savchenko^{1,2}, Yu. I. Grinchtein¹, E. A. Savchenko¹, M. M. Petrova¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky;

² Institute for Medical Problems of the North, Siberian Division, Russian Academy of Medical Sciences

Abstract. Were studied the features of the activity of NAD- and NADP-dependent dehydrogenases of blood thrombocytes in 101 males 38-73 years old and aspirin-sensitive and aspirin-resistant patients with stable stenocardia of different functional classes. The most marked disturbances of activity of NAD (P)-dependent dehydrogenases in thrombocytes were found in aspirin-resistant patients with IV stenocardia functional class. It is necessary to find the ways of influence to the metabolic status of thrombocytes to increase receptor sensitivity to aspirin in patients with stable stenocardia.

Key words: stenocardia, thrombocytes, NAD-and NADP-dependent dehydrogenase, aspirin resistance.

Литература

1. Биохимия / Под ред. Е. С. Северина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 784 с.
2. Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Гринштейн И.Ю. и др. Особенности гемостаза, метаболической активности тромбоцитов и частота резистентности к аспирину у больных с хронической сердечной недостаточностью после аорто-коронарного шунтирования // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 51-56.
3. Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н. и др. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме

и при ишемической болезни сердца // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 5. – С. 33-36.

4. Al-Dwairi A., Pabona J.M., Simmen R.C. et al. Cytosolic malic enzyme 1 (ME1) mediates high fat diet-induced adiposity, endocrine profile, and gastrointestinal tract proliferation-associated biomarkers in male mice // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 10. – P. 46716.
5. Baigent C., Blackwell L., Collins R. et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2009. – Vol. 373, № 9678. – P. 1849-1860.
6. Cañivano Petreñas L., García Yubero C. Resistance to aspirin: Prevalence, mechanisms of action and association with thromboembolic events. A narrative review // Farm. Hosp. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 32-43.
7. De la Roche M., Tessier S.N., Storey K.B. Structural and functional properties of glycerol-3-phosphate dehydrogenase from a mammalian hibernator // Protein J. – 2012. – Vol. 31, № 2. – P. 109-119.
8. Dussailant G., Zapata M., Fardella P. et al. Frequency and characteristics of aspirin resistance in Chilean cardiovascular patients // Rev. Med. Chile. – 2005. – Vol. 133, № 4. – P. 409-417.
9. Friend M., Vucenik I., Miller M. Platelet responsiveness to aspirin in patients with hyperlipidaemia // BMJ. – 2003. – Vol. 326, № 7380. – P. 82-83.
10. Guo Z.P., Zhang L., Ding Z.Y. et al. Improving ethanol productivity by modification of glycolytic redox factor generation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase mutants of an industrial ethanol yeast // J. Ind. Microbiol. Biotechnol. – 2011. – Vol. 38, № 8. – P. 935-943.
11. Hayashi T., Tanaka S., Hori Y. et al. Role of mitochondria in the maintenance of platelet function during in vitro storage // Transfus. Med. – 2011. – Vol. 21, № 3. – P. 166-174.
12. Ho H.Y., Cheng M.L., Chiu D.T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase--from oxidative stress to cellular functions and degenerative diseases // Redox Rep. – 2007. – Vol. 12, № 3. – P. 109-118.
13. Krasopoulos G., Brister S. J., Beattie W. S. et al. Aspirin 'resistance' and risk of cardiovascular morbidity: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2008. – Vol. 336. – P. 195-198.
14. Misztal T., Przesław K., Rusak T. et al. Peroxynitrite – altered platelet mitochondria – a new link between inflammation and hemostasis // Thromb. Res. – 2013. – Vol. 131, № 1. – P. 17-25.
15. Murugan S., Hung H.C. Biophysical characterization of the dimer and tetramer interface interactions of the human cytosolic malic enzyme // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 12. – P. 50143.

Сведения об авторах

- Гринштейн Игорь Юрьевич – к. м. н., докторант кафедры поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: grinst@rambler.ru.
 Савченко Андрей Анатольевич – г. м. н., проф., зав. кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоника КрасГМУ; руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН; e-mail: aasavchenko@yandex.ru.
 Гринштейн Юрий Исаевич – г. м. н., проф., зав. кафедрой терапии ИПО КрасГМУ e-mail: grinstein.yi@mail.ru.
 Савченко Елена Алексеевна – к. м. н., ассистент кафедры клинико-лабораторной диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: esavchenko@mail.ru.
 Петрова Марина Михайловна – г. м. н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: stk99@yandex.ru.

© ФРАНЦИЯНЦ Е. М., ДЖАБАРОВ Ф. Р., РОЗЕНКО Л. Я., ПОЗДНЯКОВА В. В.

УДК: 616.5-006.81: 612.015 - 07

АГРЕССИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ – ФАКТОР РЕЦИДИВИРОВАНИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Е. М. Франциянц, Ф. Р. Джабаров., Л. Я. Розенко, В. В. Позднякова
ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Министерства здравоохранения РФ, директор – д. м. н., проф. О. И. Кит.

Резюме. Проведено исследование состояния свободнорадикальных процессов перифокальной зоны меланомы кожи у 56 больных с морфологически верифицированным диагнозом. Активность свободнорадикальных процессов изучалась на расстоянии 1 см, 3 см и 5 см от очага. На основании полученных результатов, выявлены «метаболические границы» перифокальной зоны меланомы, в связи с чем рекомендуется расширять линию резекции опухоли до 5 см.

Ключевые слова: меланома, свободнорадикальные процессы, перифокальная зона.

До сих пор нет общепризнанных критериев необходимого объема удаляемых вместе с опухолью пограничных здоровых тканей. Есть рекомендации о безопасности уменьшения границ резекции до 2 см при меланоме кожи туловища и конечностей IIА стадии при толщине опухоли 1,5-4,0 мм [3].

При таких же параметрах опухоли считается целесообразным иссечение первичных меланом, отступая 2-3 см в дистальном направлении по отношению к регионарному лимфоколлектору и 4-5 см в проксимальном направлении. [1,7]. Тем не менее, закономерность рецидива после первичного хирургического лечения меланомы I-II стадии по данным большинства авторов составляет 20%, при толщине более 4 мм риск развития рецидива достигает 50% [12].

Используя термографию для уточнения объема хирургического вмешательства при пигментных опухолях кожи обращено внимание, что изображение опухоли довольно часто превышает визуально определяемые границы – зона «опухолевого поля» [5].

После радикальной операции локализованной меланомы кожи отмечено повышение всех факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и их рецепторов, а также факторов роста гепатоцитов. С повышенным риском развития рецидива опухоли коррелировал только фактор VEGFR-1 [9].

Целью исследования являлось изучение активности свободнорадикальных процессов в ткани меланомы кожи и в ее перифокальной зоне.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 56 больных с морфологически верифицированной меланомой кожи pT2aN0M0 st Ib. Мужчин было 22 (39,3%), женщин – 34 (60,7%). Средний возраст больных – $44 \pm 5,3$ лет. У 25 (44,6%) пациентов очаг поражения локализовался на коже туловища, у 31 (55,4%) на верхних и нижних конечностях. Радиальная фаза роста имела место в 44,6%, а вертикальная в 55,4% случаях. При ретроспективном анализе больные распределены на 2 группы, объединяющим моментом для которых, помимо сопоставимости по основным клиническим параметрам,

являлась сходная толщина опухоли по Бреслоу на уровне менее или равная 2 мм. В первую группу вошли 29 больных, у которых по различным причинам линия резекции опухоли была проведена на расстоянии менее или равном 3 см. Во второй – 27 больных, опухоль у которых была иссечена на расстоянии более или равном 5 см.

В 167 образцах послеоперационного материала в собственно опухоли и в ткани взятой на расстоянии 1 см, 3 см или 5 см от края опухоли, то есть по линии резекции с визуально не измененной кожей изучали содержание витаминов E и A [8], активность пероксидазы (СПА), каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) (ИФА с использованием тест-систем фирмы «Биохимак»), уровень содержания малонового диальдегида (МДА) [2]. В качестве группы сравнения – «здоровые доноры» – использовали фрагменты кожи, полученные при пластических операциях 27 практически здоровых лиц.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t- критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Увеличение количества местных рецидивов в зависимости от глубины инвазии и толщины меланомы кожи навело нас на мысль о необходимости биохимического исследования перифокальной зоны опухоли, как потенциального «опухолевого поля», и, особенно, линии резекции. Термин «опухолевого поле» обозначен как «тканевой регион, пространственно окружающий злокачественную опухоль, не имеющий морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладающий определенными биохимическими признаками, присущими и самой опухоли» [4].

Результаты исследования активности свободнорадикальных процессов в ткани меланомы кожи и ее перифокальной зоне представлены в табл. 1.

Установлено, что в ткани очага меланомы кожи содержание одного из конечных продуктов перекисного

Таблица 1

Показатели ПОЛ в ткани опухоли меланомы кожи, перифокальной зоне и в коже по линии резекции

Показатели	Контроль (интактная ткань)	Ткань опухоли	Перифокальная зона – расстояние от очага меланомы		
			1 см	3 см	5 см
Витамин Е (ед./г ткани)	1,8±0,3	0,7±0,05*	1,1±0,08*	1,6±0,1	1,8±0,2
Витамин А (ед./г ткани)	0,7±0,04	0,3±0,02*	0,5±0,05*	0,8±0,06^	0,6±0,07
Вит. Е/вит. А	2,7±0,2	2,3±0,1*	2,2±0,2*	2,0±0,2*	2,9±0,3^
СОД (ед.акт./г тк.)	37,0±2,1	20,0±2,8*	27,0±2,5*	26,5±2,3*	34,3±2,7^
Каталаза (нмоль/г тк.)	12,2±1,4	30,7±1,9*	32,0±2,8*	20,2±1,5*^	13,8±1,4^
СОД/катал	3,1±0,4	0,7±0,05*	0,8±0,06*	1,3±0,08*^	2,5±0,3^
СПА (ед.акт./г тк.)	28,5±3,1	14,3±0,6*	16,5±1,3*	15,6±0,2*	24,9±3,3^
СОД/СПА	1,3±0,1	1,4±0,2	1,6±0,15*	1,7±0,13*	1,3±0,1^
МДА (нмоль/г тк.)	71,8±3,2	44,3±4,6*	50,3±4,2*	60,6±2,3*	68,2±4,9^

Примечание: * – достоверно по отношению к показателям в интактной ткани; ^ – достоверно между показателями в перифокальной зоне 3 и 5 см, $p < 0,05$.

окисления липидов (ПОЛ) – МДА было снижено в 1,6 раза относительно ткани интактной кожи. Это сопровождалось снижением показателей неферментативного звена антиокислительной защиты. Так, уровень витаминов Е и А был снижен относительно нормативных величин в 2,6 раза и 2,3 раза соответственно при снижении коэффициента соотношения Е/А на 14,8%.

Активность ферментов антиокислительной защиты ткани была разнонаправленной. Отмечено снижение активности СОД и СПА на 46% и 49,8% соответственно по сравнению с интактной тканью. Вместе с тем, активность каталазы, напротив, была выше, чем в интактной коже в 2,5 раза. В этой связи коэффициенты, отражающие эффективность работы физиологического каскада антиоксидантных ферментов, в опухоли также носили разнонаправленный характер: СОД/каталаза был снижен в 4,4 раза, а СОД/СПА не отличался от нормативных показателей.

При изучении активности процессов свободнорадикального окисления в перифокальной зоне на расстоянии 1 см от очага меланомы кожи найдено, что уровень содержания МДА был снижен относительно интактной ткани в 1,4 раза, и только на 13,5% ($p \leq 0,05$) превышал показатель в ткани опухоли. Уровень содержания витаминов Е и А в перифокальной зоне опухоли был в 1,6 раза и 1,4 раза ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень витаминов-антиоксидантов был несколько выше относительно показателей в ткани опухоли – на 57,1% и 66,7% соответственно. Коэффициент соотношения витаминов Е/А, характеризующих способность мембран клеток к окислению, не отличался от значений в ткани опухоли.

Активность СОД в ткани перифокальной зоны, расположенной в 1 см от видимого края опухоли была снижена на 27% по сравнению с показателями в интактной коже.

Вместе с тем, активность СОД в этих образцах была достоверно выше, чем в ткани неоплазмы – на 35%. Активность каталазы и СПА, а также значения коэффициентов СОД/каталаза и СОД/СПА достоверно не отличались от показателей в ткани меланомы.

В перифокальной зоне на 1 см от меланомы кожи отмечено нарушение соотношения в системе ПОЛ – антиоксиданты в целом такое же, как и в ткани самой злокачественной опухоли. Некоторые исследованные показатели активности свободно-радикальных процессов в перифокальной зоне опухоли (уровень витаминов и МДА, активность СОД) занимали как бы промежуточное положение между значениями в интактной ткани и опухоли, а часть показателей (активность каталазы, СПА и уровень коэффициентов СОД/каталаза и СОД/СПА) соответствовали таковым в ткани меланомы кожи.

Определена роль окислительного стресса в механизмах апоптоза. Известно, что уровень содержания витаминов А и Е определяет способность клеток организма к апоптозу, а их недостаток, что и показано в нашем исследовании, снижает уровень апоптоза вплоть до его отмены [11]. Полученные нами результаты изучения свободнорадикальных процессов и антиокислительной защиты указывают на нарушение процесса апоптоза в ткани злокачественной опухоли кожи и непосредственной ее перифокальной зоне, что согласуется с рядом исследований [6, 10].

При сравнении показателей в ткани перифокальной зоны меланомы кожи на расстоянии 3 и 5 см от первичного очага установлено следующее. Соотношение витаминов Е/А в ткани при экономной 3-см резекции осталось в среднем в 1,5 раза ниже, чем в интактной ткани и при проведении резекции на 5 см от очага.

На расстоянии 3 см от первичного очага в визуально неизмененных тканях сохраняется дисбаланс ферментативного звена. Значения коэффициентов СОД/каталаза оставались в 2,4 раза ниже нормы и в 2 раза ниже, чем при более расширенной резекции опухоли. Активность СОД и СПА оказались выше, чем в собственно очаге опухоли лишь на 32,5% и 9,1% соответственно, при этом соотношение СОД/СПА оставалось на 30% выше, чем в интактной ткани. Уровень содержания МДА на линии 3 см от опухоли был выше на 45,8% от показателей в собственно опухоли, по-прежнему оставаясь на 15,6% ниже значений в здоровой ткани.

Нами выявлено, что только на границе резекции в 5 см от очага опухоли проанализированные показатели свободнорадикальных процессов практически полностью соответствуют значениям в интактной ткани здоровых лиц.

Мы проанализировали частоту развития локальных рецидивов и транзитных метастазов в обеих подгруппах больных, отличавшихся шириной линии резекции в сроки 36 месяцев после иссечения опухоли (табл. 2).

Таблица 2

Частота и сроки возникновения локальных рецидивов и транзитных метастазов в зависимости от границ резекции меланомы кожи

Сроки в месяцах	Линия резекции ≤ 3 см (1 группа)		Линия резекции ≥ 5 см (2 группа)	
	Локальный рецидив	Транзитный метастаз	Локальный рецидив	Транзитный метастаз
0-6	0	0	0	0
7-12	3 (10,3%)	0	1 (3,7%)	0
13-18	6 (20,6%)*	1 (3,4%)	1 (3,7%)*	1 (3,7%)
19-24	2 (6,9%)	1 (3,4%)	1 (3,7%)	1 (3,7%)
25-36	1 (3,4%)	1 (3,4%)	2 (7,4%)	0
Всего	12 (41,7%)*	3 (10,3%)	5 (18,5%)*	2 (7,4%)

Примечание:* – достоверно при $p < 0,05$ между группами.

Из данных табл. 2 видно, что, в целом, число неблагоприятных исходов после только хирургического лечения при экономной резекции < 3 см составило 15 из 29 (51,7%), а при резекции на уровне > 5 см – лишь у 7 из 27 (25,9% – $p < 0,05$). Основная масса рецидивов в сроки до 7-18 месяцев в 1 подгруппе возникла – у 9 (31,0%), во второй – только у 2 (7,4% – $p < 0,05$) больных. Транзитные метастазы, которые могли быть обусловлены биологическими особенностями собственно меланомы кожи, выявлены с примерно равной частотой в обеих подгруппах.

Таким образом, границы резекции опухоли явились определяющим моментом для развития местных рецидивов с клинических позиций. Считается, что изменения показателей метаболизма в перифокальном регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Более того, «опухоловое поле» как своеобразное предопухоловое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса, предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли [4].

Поскольку в ближайшей к опухоли зоне на расстоянии 1 см сохраняются выраженные нарушения свободнорадикальных процессов, практически соответствующие имеющимся в собственно меланоме, сужение границ резекции при иссечении представляется весьма сомнительным. Морфологически интактная кожа по линии резекции с метаболической точки зрения есть ни что иное, как продолжающаяся по протяженности перифокальная зона злокачественной опухоли, «отражающая природу самих клеток злокачественной опухоли и вызывающая опухоли» [11]. Выявленные изменения состояния показателей ПОЛ в тканях удаленного оперативного материала могут являться аргументом для назначения адьювантного лечения.

Основываясь на полученных результатах, целесообразно границы резекции при меланоме кожи расширять до 5 см в стремлении сократить число локальных рецидивов.

AGGRESSIVENESS OF FREE-RADICAL PROCESSES IN THE PERIFOCAL ZONE - A FACTOR OF SKIN MELANOMA RELAPSE

E. M. Frantziyantz, F. R. Dzhabarov,
L. Ya. Rosenko, V. V. Pozdnyakova
Rostov Research Oncologic Institute

Abstract. Was conducted the study of the state of free-radical processes in perifocal area of skin melanoma in 56 patients with morphologically verified diagnosis. The activity of free-radical processes has been studied at a distance of 1 cm, 3 cm and 5 cm from the focus. On the base of the results were revealed "metabolic borders" of melanoma perifocal area, and therefore it is recommended to extend resection line to 5 cm.

Key words: melanoma, free-radical processes, perifocal area.

Литература

1. Барчук А.С., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В. Принципы хирургического лечения больных первичной меланомой кожи // Опухоли кожи и мягких тканей: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 2009. – С 9-10.
2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Демидов Л.В., Мартынова Е.В. Ретроспективная оценка безопасного уменьшения границ резекции для меланомы кожи туловища IIa стадии // Вопросы онкологии. – 2002. – Т.48, №1. – С. 68-73.
4. Ивашкин В.Т., Васильев В.Ю., Северин Е.С. Уровни регуляции функциональной активности органов и тканей. – Л.: Наука, 1987. – 272 с.
5. Конопацкова О.М., Букина Ю.В., Терентюк Г.С. Термография в диагностике и определении объема хирургического вмешательства при пигментных опухолях кожи // Российский онкологический журнал. – 2010. – № 5. – С. 39-42.
6. Саприн А.Н., Калинина Е.В. Окислительный стресс и его роль в механизмах апоптоза и развития патологических процессов // Успехи биологической химии. – 1999. – Т. 39. – С. 289-326.
7. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Вагнер Р.И. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №4 (10). – С. 70-77.
8. Чернауспене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное флуориметрическое определение концентрации витаминов Е и А в сыворотке крови. // Лабораторное дело. – 1984. – №6. – С.362-365.
9. Bolander A., Wagenius G., Larsson A. et al The role of circulating angiogenic factors in patients operated on for localized malignant melanoma // Anticancer Res. – 2007. – Vol. 27, №5A. – P. 3211-3217.

10. Clement M.-V, Ramalingam I.K., Hirpara J.L. et al. Superoxide anion regulates tumor cell response to apoptosis triggered by anticancer agents: Abstr. Int. Conf. «Life and Death Cell», Fribourg, 1998 // *Anticancer Res.* – 1998. – Vol. 18, № 6. – P.4523.

11. Holmes W. F., Dawson M.L., Soprano D.R. et al. Induction of apoptosis in ovarian carcinoma cells by AHPN/CD437 is mediated by retinoic acid receptors // *J. Cell. Physiol.* – 2000. – Vol. 185, № 1. – P.61-67.

12. Le Gal Frederique-Anne Traitement du melanome: Immunotherapie cellulaire // *Med.ther.* – 2000. – № 6. – P.487-493.

Сведения об авторах

Францияц Елена Михайловна – г. б. н., проф., руководитель гормональной лаборатории ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gorlon@yandex.ru.

Джабаров Фархад Расимович – г. м. н., руководитель отделения лучевых методов лечения ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gorlon@yandex.ru.

Розенко Людмила Яковлевна – г. м. н., проф., врач отделения лучевых методов лечения ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gorlon@yandex.ru.

Позднякова Виктория Вадимовна – г. м. н., проф., ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: super.gorlon@yandex.ru.

Антропология и этническая медицина



© ЧЕРНЕНКО О. Н., ДЫХНО Ю. А., НОВИКОВ О. М.

УДК 618.19-006.6-07-036.2(571.513)

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

О. Н. Черненко¹, Ю. А. Дыхно², О. М. Новиков²

¹ ГБУЗ РХ Клинический онкологический диспансер, гл. врач – О. В. Борисов,

² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Проведен сравнительный анализ заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Республике Хакасия. Разработаны рекомендации по улучшению диагностики и профилактики этого заболевания. Согласно представленным данным заболеваемость РМЖ в Республике Хакасия стойко сохраняется на одном уровне. Анализ показателей заболеваемости и смертности от РМЖ за последние 10 лет, четко свидетельствует о том, что процесс неонкогенеза на территории РХ продолжается и имеет тенденцию к активизации. При этом довольно серьезно ухудшается ситуация в регионе по РМЖ, а это требует от онкологической службы концентрации своих усилий на поиске путей ранней выявляемости РМЖ, своевременной его диагностике, разработке новых более эффективных методов профилактики и лечения этого заболевания.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, смертность, диагностика.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре онкологических заболеваний среди женского населения во всех экономически развитых странах. Так, в странах ЕС риск заболевания в 6-10 раз выше, чем в государствах Азии. В США каждая 28-я женщина погибает от РМЖ, а каждая 8-я – имеет риск заболевания. Несмотря на достаточно высокий уровень ранней диагностики ежегодно в мире регистрируется почти 700 тысяч новых случаев РМЖ, а в странах СНГ – более 50 тысяч [7]. По данным ВОЗ, в 2000 году было зарегистрировано более 1 миллиона больных РМЖ [6]. Подробный анализ вопросов диагностики, профилактики, эпидемиологии РМЖ представлен в обзоре отечественных исследователей Л.Ф. Писаревой, 1997; В.И. Чиссова с соавт., 2005, 2008 [2, 4, 6].

В странах СНГ рак молочной железы занимает первое

место в структуре смертности от онкологических заболеваний у женщин трудоспособного возраста.

Анализ статистических показателей в Республике Хакасия (РХ) также свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости РМЖ. В 2005 году этот показатель составлял 54,0 человека на 100 тысяч женского населения, а в 2009 году он равнялся 56,7, прирост составил 5% (РФ – 13,3%). Негативная аналогичная тенденция прослеживается и в показателях смертности от РМЖ (данные годовых отчетов ГБУЗ РХ «Клинический онкологический диспансер»).

РМЖ является одной из наиболее частых причин заболеваемости и смертности женщин по сравнению с другими формами злокачественных новообразований. По сообщению Н. Н. Трапезникова, 2001, по уровню смертности от РМЖ первые три места в Европе занимают Дания,

Ирландия, и Нидерланды, и так же как в Северной Америке эта нозологическая форма является ведущей причиной смерти женщин в возрасте 35-54 лет (достигая 20%), а после 55 лет – второй по значимости причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 1).

Таблица 1

Показатели заболеваемости и смертности от РМЖ в странах Европейского союза (на 100 тыс. женщин)

Страна	Заболеваемость		Смертность	
	на 100 тыс.	ранг	на 100 тыс.	ранг
Австрия	59,0	10	22,2	7
Бельгия	79,2	2	26,7	5
Дания	73,2	3	26,9	3
Финляндия	64,7	9	17,2	13-14
Франция	58,2	11	19,7	10
Германия	65,6	8	21,8	8
Греция	40,6	15	15,0	15
Италия	53,7	12	20,6	9
Люксембург	72,0	5	27,3	2
Нидерланды	81,0	1	26,8	4
Португалия	49,9	13	18,2	11
Испания	46,2	14	17,2	13-14
Швеция	72,8	4	17,8	12
Англия	68,1	6	28,2	1
Европейский союз	60,9	–	21,8	–

В списке Европейских стран Россия по заболеваемости и смертности от РМЖ занимает 28 ранговое место. При этом, РМЖ является третьей по значимости причиной смертности женского населения не только среди женщин детородного возраста (7%), но и практически во всех возрастных группах – после болезней системы кровообращения и несчастных случаев – составляя в среднем 2,2%.

Целью работы явилось изучение особенностей распространения рака молочной железы среди населения Республики Хакасия и оценка эффективности деятельности онкологической службы Республики Хакасия.

Материалы и методы

Базой научного исследования явилось ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер» (мощность амбулаторной службы – 28 000 посещений в год, коечный фонд – 120 коек, 3 онкологических кабинета в муниципальных амбулаторно-поликлинических учреждениях Республики Хакасия), осуществляющий регистрацию, учет и диспансеризацию больных со злокачественными новообразованиями. В основу эпидемиологических исследований положен банк данных о больных РМЖ на территории Республики Хакасия за 2001-2010 гг. У всех больных диагноз РМЖ подтвержден морфологически и установлена стадия заболевания по системе TNM.

На I этапе исследования проводилась выкопировка исходных данных из итоговых годовых отчетов организационно-методического отдела краевого онкологического диспансера за период 2001-2010 гг. На II этапе выполняли расчет интенсивных показателей заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями на 100 тыс. населения за период 2001-2010 гг. по формуле: общее число случаев/численность населения x 100000. Стандартизованные показатели заболеваемости оценивали за период 2001-2010 гг. При расчете этих показателей косвенным методом за стандарт принят – мировой стандарт. Для расчета общего прироста и среднегодового темпа прироста производили выравнивание динамического ряда методом наименьших квадратов. Простейший тренд описывали уравнением линейной регрессии. На III этапе оценивали ряд показателей деятельности республиканского онкологического диспансера, которые свидетельствуют об эффективности лечебно-диагностической работы онкологической службы Республики Хакасия. На IV этапе выявляли закономерности и формулировали выводы с учетом статистической обработки данных (программы Microsoft Office Excel 2007, Primer of Biostatistics Version 4.03). Статистически значимые различия принимали при $p < 0,05$. Для характеристики коэффициента точности оцениваемых показателей (доля, интенсивные и стандартизованные показатели) использовали стандартную ошибку. Для сравнения долей от общего числа объектов в двух группах использовали критерий z при условии: значения np и $n(1-p)$ больше 5, где n – объем выборки и p – выборочная доля. Если хотя бы для одной выборки это условие не выполнялось, то применяли точный критерий Фишера [1, 3, 5].

Результаты и обсуждение

Данные канцер-регистра ГБУЗ РХ «Клинический онкологический диспансер» свидетельствуют об ухудшении эпидемиологической ситуации в регионе по РМЖ. В динамике 2001-2010 гг. интенсивный показатель заболеваемости увеличился с $49,03 \pm 2,01$ до $57,30 \pm 3,21$ /₀₀₀₀ ($p < 0,001$). Пиковый подъем заболеваемости приходится на 2003 и 2009 гг. с периодом плато 2004-2008 гг. С 2004 г. отмечается неуклонное плавное увеличение интенсивного показателя заболеваемости линейного характера (рис. 1). Показатель смертности аналогично волнообразно возрастал с $27,24 \pm 1,89$ /₀₀₀₀ до $28,48 \pm 2,45$ /₀₀₀₀ ($p < 0,001$) с очевидными пиками значений в 2004 и 2009 гг.

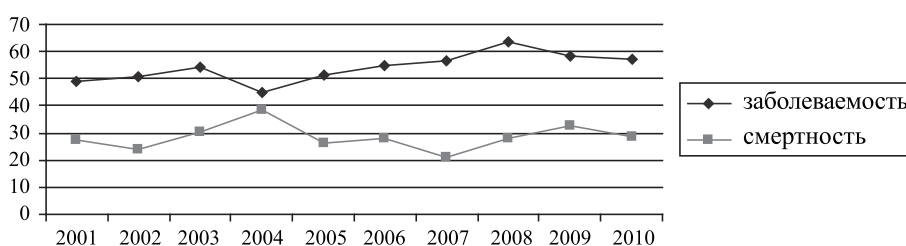


Рис. 1. Динамика интенсивных показателей заболеваемости и смертности РМЖ в Республике Хакасия (2001-2010 гг.).

Сравнение интенсивных показателей часто дает ложную картину в связи с разной возрастной структурой сравниваемых групп населения. Поэтому очень важно иметь итоговый показатель, стандартизованный по возрасту, в целях элиминирования влияния возраста на величину показателя заболеваемости.

За период 2001-2010 гг. в Республике Хакасия стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными новообразованиями молочной железы увеличился с $32,69 \pm 2,84$ до $40,47 \pm 3,22$ / 0000. Среднегодовая прибыль составила $7,78$ / 0000 в год или 23,80%.

Амплитуда изменения стандартизованного показателя заболеваемости РМЖ женского населения Республики Хакасия практически совпадает с интенсивным показателем (рис. 2).

На величину показателя распространенности РМЖ влияет уровень заболеваемости, качество диагностики и лечения, состояние прослеживания больных. Если в 2001 году распространенность злокачественных новообразований молочной железы составила $326,18$ / 0000, то в 2010 году этот показатель увеличился до $509,10$ / 0000. В динамике с 2001 года отмечается неуклонное повышение показателя распространенности РМЖ среди женского населения Республики Хакасия, что совпадает с ростом интенсивных и стандартизованных показателей.

Величина индекса накопления контингентов определяется уровнем летальности. Определенное влияние оказывает число больных, о которых нет сведений в течение года. В динамике 2001-2010 гг. отмечается увеличение этого показателя с 6,61 до 8,88. Отмечается неуклонный рост индекса накопления контингентов.

Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, характеризует состояние онкологической помощи в целом, уровень раннего выявления и эффективность лечения. На величину этого показателя оказывает влияние тенденция изменения уровня заболеваемости и ее структура, состояние отслеживания больных. За последние 10 лет доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, практически не изменилась и составила в 2010 г. 54,77%. Однако, на протяжении этого периода отмечались статистически достоверные колебания этого показателя с подъемом до 63,73% (2003 г.) и спадом до 48,14% (2004 г.). С 2001 г. по 2010 г. средний показатель составил 54,14%. Увеличение доли больных, наблюдавшихся 5 лет и более ($p < 0,001$), вероятно, связано с повышением эффективности лечения онкологических больных.

При удовлетворительном учете наиболее эффективными и корректными показателями для оценки состояния онкологической помощи являются: морфологическая верификация диагноза, доля больных с опухолевым процессом I-II стадии, летальность на первом году, индекс накопления контингентов, летальность контингентов. Определенную информативность имеют отношение числа умерших к впервые диагностированным заболеваниям, доля больных

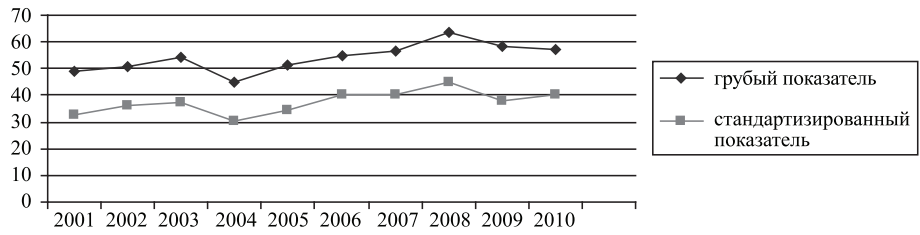


Рис. 2. Динамика заболеваемости РМЖ женского населения Республики Хакасия.

с опухолевым процессом IV стадии и неустановленной стадии, выявление на профилактических осмотрах и охват специальным лечением.

Одним из основных показателей качества учета заболевших злокачественными новообразованиями является индекс соотношения числа умерших к впервые диагностированным заболеваниям. При величине, равной или превышающей 100, он указывает на недоучет заболевших. Индекс выше и надежнее при хорошо налаженной регистрации причин смерти. При оценке индекса в динамике нужно учитывать ее направленность для заболеваемости и смертности, особенно при противоположных тенденциях. При хорошем учете он характеризует в обобщенной форме состояние онкологической помощи.

Соотношение показателей однодневной летальности и выявленных больных с IV стадией заболевания на протяжении всего периода наблюдения было от 0,78 (2003 г.) до 3,8 (2006 г.), что свидетельствует о несоответствии регистрируемой степени распространенности процесса действительной, так как при своевременном выявлении заболевания даже без лечения срок жизни больного в большинстве случаев больше одного года. В последние 3 года индекс достоверно не изменяется, что может свидетельствовать о стабилизации качества учета онкологических больных.

Доля больных с морфологически верифицированным диагнозом — показатель, характеризующий качество диагностики и надежность данных о вновь выявленных пациентах. При хорошем учете низкий показатель свидетельствует о недостаточной квалификации врачей и ограниченных диагностических возможностях, а также о слабо развитой специализированной службе общей сети, осуществляющей лечение онкологических больных. Величина этого показателя зависит от «заинтересованности» врачей в уточнении диагноза у больных пожилого возраста и пациентов с противопоказаниями к лечению, а также от полноты заполнения первичных документов.

В период с 2001 г. по 2010 г. доля онкологических больных с морфологической верификацией увеличилась на 1,69% ($p < 0,001$) и составила 91,52%.

Доля больных РМЖ, имеющих I-II стадию злокачественного процесса, характеризует своевременность выявления онкологических больных. Величина показателя определяется состоянием организации раннего выявления, уровнем диагностики, объемом и качеством профилактических осмотров. Этот показатель корректнее и объективнее отражает доля больных, имеющих IV стадию заболевания.

В период с 2001-2010 гг. доля пациентов, имеющих I-II стадию злокачественного процесса, уменьшилась на 2,65% ($p = 0,009$) и составила 51,52%. Колебания этого показателя на протяжении 10 лет характеризовались максимальным значением в 2004 году (67,94%) и минимальной величиной в 2010 году (51,52%). За исследуемый период доля больных, имеющих I-II стадию злокачественного процесса, достоверно не увеличивается, что свидетельствует о достижении определенного уровня ранней диагностики и скрининга.

Доля больных, выявленных при профилактических осмотрах, характеризует качество профилактического осмотра и скрининга. Величина показателя определяется степенью охвата населения, качеством диагностики, развитием специализированных служб, состоянием учета профилактических осмотров и правильностью толкования выражения «выявлен на профилактическом осмотре».

Выявляемость рака молочной железы на профилактических осмотрах носит не стабильный характер, с положительным трендом кривой. С 2001 по 2005 гг. показатель вырос в 4,3 раза и составил 20,95%. В 2005 году отмечается пик активной выявляемости РМЖ в Республике Хакасия, что связано с массовым приобретением аппаратов для рентген-маммографии. В последующие годы (2008 г.) отмечено его снижение до 14,21%, с последующим ростом до 20,61% в 2010 году. С 2005 года отмечаются статистически достоверные колебания доли больных, выявленных при профилактических осмотрах, однако доля пациентов, имеющих I-II стадию злокачественного процесса, практически не изменяется. Настораживает факт несоответствия увеличения доли больных, выявленных при профилактических осмотрах и имеющих I-II стадию злокачественного процесса, что вероятно связано с низким качеством профилактических осмотров, их формальным выполнением или фактическим неисполнением.

Доля пациентов, имеющих IV стадию злокачественного процесса, характеризует уровень позднего выявления злокачественных новообразований. Величина показателя определяется онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети, грамотностью и своевременностью обращения населения, активным выявлением, квалификацией кадров, оснащенностью медицинских учреждений и уровнем диагностики.

В период с 2001 г. по 2010 г. этот показатель практически не изменился и носит колебательный характер. Стабильность доли пациентов, имеющих IV стадию злокачественного процесса, отражает одинаковый уровень онкологической настороженности врачей общей лечебной сети и своевременности обращения населения за медицинской помощью.

Часть больных с распространенным опухолевым процессом «скрывается» среди лиц с неустановленной стадией заболевания, больных, не подлежащих лечению (пожилой возраст, отказ от лечения или противопоказания к нему), и умершие до года. Доля больных с неустановленной стадией заболевания характеризует полноту использования современных методов диагностики. Показатель зависит от добросовестности врачей при установлении степени распространения опухолевого процесса, особенно у больных

пожилого возраста и наличии противопоказаний к лечению.

С 2001 года доля больных с неустановленной стадией злокачественного процесса практически не изменилась (3,18%) и составила 1,81% (2010 г.). Данный показатель начал увеличиваться и достиг максимума в 2009 г. (4,77%) с волнообразными колебаниями значений. Уменьшение доли больных с неустановленной стадией заболевания, вероятно, связано с расширением и качественным улучшением диагностической базы ЛПУ общей сети в Республике Хакасия.

Летальность на первом году характеризует уровень позднего выявления, а также состояние специализированной помощи в целом. Величина показателя определяется запущенностью опухолевого процесса, качеством лечения и летальностью с ним связанной. Также оказывают влияние биологические особенности опухоли, качество прослеживания больных, правильность определения причины смерти, частота отказов от лечения, размер группы «посмертно учтенных» и доля среди них умерших на первом году.

После максимального подъема этого показателя в 2005 году (13,51%) отмечается постепенное снижение его величины с минимальным значением в 2010 году. В период 2001-2010 гг. одногодичная летальность была в пределах 12,1-9,1%. Соотношение между летальностью на первом году и долей больных, имеющих IV стадию заболевания, характеризует уровень несоответствия между долей больных с опухолевым процессом IV стадии и фактической запущенностью. Уменьшение величины этого соотношения свидетельствует о снижении несоответствия между регистрируемой и действительной степенью распространения опухолевого процесса. Данный факт указывает на снижение отказа в лечении некоторым больным в связи с отсутствием для этого возможности на местах, пожилым возрастом, общими противопоказаниями к лечению, а также неполным и несвоевременным учетом умерших.

Таким образом, интенсивные показатели заболеваемости и смертности злокачественными новообразованиями молочной железы женского населения Республики Хакасия за период 2001-2010 гг. увеличились соответственно в 0,86 и 0,96 раза.

Параллельное увеличение показателей заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований в Республике Хакасия свидетельствует об ухудшении здоровья населения с увеличением впервые выявленных опухолей, ростом числа рецидивов и ранее зарегистрированных болезней при низком уровне организации профилактической работы.

Увеличение доли больных, выявленных на профилактических осмотрах, не приводит к улучшению диагностики I-II стадии злокачественных опухолей.

Стабильные показатели доли больных с IV стадией злокачественного процесса свидетельствуют о том, что онкологическая настороженность врачей общей лечебной сети и своевременность обращения населения за медицинской помощью не повышаются.

Тенденция к снижению доли больных с неустановленной стадией связана с расширением диагностической базы ЛПУ в Республике Хакасия.

Рост распространенности, индекса накопления контингентов и снижение летальности наблюдаемого контингента свидетельствует об улучшении результатов специального лечения опухолей отдельных локализаций.

EPIDEMIOLOGICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS OF BREAST CANCER IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

O. N. Chernenko¹, J. A. Dyhno², O. M. Novikov²

¹ GBUZ PX «The clinical oncological clinic»,

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky

Abstract. Breast cancer (BC) occupies a leading position in the structure of cancer among women in all economically developed countries. It was made a comparative analysis of the morbidity and mortality from breast cancer in the Republic of Khakassia. The recommendations on improving the diagnosis and preventing of this disease are worked out. According to the data the breast cancer in the Republic of Khakassia steadfastly remains at the same level. Analysis of morbidity and mortality from breast cancer in the last 10 years clearly shows that the process of neooncogenesis in the territory of the Republic of Khakassia continues and has the tendency to intensify. At the same time quite seriously getting worse situation in the region at breast cancer, and this requires from the oncology care the concentrating of the efforts to find the ways of early detection the breast cancer, its diagnosis in time, developing new and more effective methods of prevention and treatment of this disease.

Key words: breast cancer, morbidity, mortality, diagnosis.

Литература

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2005. — 256 с.
3. Петрова Г.В., Грецова О.В., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: практическое пособие. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. — 39 с.
4. Писарева Л.Ф. Закономерности распространения злокачественных новообразований в регионе Сибири и Дальнего Востока: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 1997. — 77 с.
5. Применение методов статистического анализа для изучения общественного здоровья и здравоохранения: учебное пособие для практических занятий / Под ред. В.З. Кучеренко. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 256 с.
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: ФГУМНИОИ им. Герцена, Росмедтехнологии, 2008. — 184 с.
7. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М., 2001. — 72 с.

Сведения об авторах

Черненко Ольга Николаевна — врач онколог ГБУЗ Республики Хакасия «Клинический онкологический диспансер»; e-mail: olgachenko@inbox.ru.

Дыхно Юрий Александрович — д. м. н., проф., зав. каф. онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: omnovikov1@yandex.ru, тел. 8-904895-9444.

© ГАЛАНТЮК И. Г., ПЕТРОВ К. Б., ПРОКОПЕНКО С. В., ШАНИНА Е. Г.

УДК 575.174.015.3:616.831-009.11-053.2 (571.513)572.94

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА У КОРЕННОГО НАСЕЛЕНИЯ И ЕВРОПЕОИДОВ РЕСПУБЛИКИ ХАКАСИЯ

И. Г. Галантюк¹, К. Б. Петров², С. В. Прокопенко¹, Е. Г. Шанина¹

¹ ГБУЗ РХ Абаканская детская клиническая больница, гл. врач — А. Ю. Тупикин, гл. врач — А. Ю. Тупикин,

² ГБОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. проф. А. В. Колбаско, ³ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н. проф. И. П. Артюхов.

Резюме. *Обследовано 107 детей с установленным диагнозом детский церебральный паралич (ДЦП), из них 45 хакасов и 62 европеоида. Общеизвестные факторы риска развития детского церебрального паралича, такие, как соматические заболевания матери, отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гипоксия плода и церебральная ишемия, статистически значимо чаще встречались у европеоидов по сравнению с детьми — хакасами. ДЦП чаще встречался у мальчиков, самыми распространенными оказались спастические формы заболевания во всех этносах. Тяжёлые двигательные нарушения и выраженные структурные изменения на МРТ головного мозга оказались наиболее характерными для европеоидов.*

Ключевые слова: *детский церебральный паралич, клинический полиморфизм, европеоиды, хакасы.*

В последние годы в мире и в России наблюдается существенный рост заболеваемости детским церебральным параличом (ДЦП) [1, 2, 11]. Диагностика двигательных нарушений при ДЦП осуществляется преимущественно клиническими методами [1, 2, 8, 13, 14, 15].

Детский церебральный паралич (С.80 по МКБ-Х) занимает более 50% в структуре неврологической заболеваемости у детей, а его распространенность достигает в различных регионах страны 5,6 - 8,9 случаев на 1000 населения [2, 7, 8]. Высокий процент инвалидизации (от 30% до 70%)

среди детей и их дальнейшая социальная дезадаптация приводят вопросам изучения детского церебрального паралича (ДЦП) не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1, 8, 12]. Полифакториальность этиологии и наличие неясных звеньев патогенеза затрудняют лечение данного заболевания [1, 2, 8, 9, 10, 11]. Имеющие данные о полиморфизме в целом показывают, что наиболее распространённой формой ДЦП является спастическая диплегия (болезнь Литтля), которая встречается в 40-51% случаев [7, 8]. Информация об особенностях клинического полиморфизма детского церебрального паралича в зависимости от этнической принадлежности (дети славянской национальности, хакасы) отсутствует. При изучении антропометрических особенностей хакасов установлено, что у женщин-хакасок преобладает лептосомная конституция; у них чаще встречаются стенопластический и пикнический типы [3]. В работах по исследованию уровня физического развития мальчиков-подростков в Республике Хакасия было описано, что у хакасов астенический тип телосложения встречался в 69,9%, нормостенический – в 25,83%, пикнитический – в 4,8% [4, 5]. При изучении морфологии девушек (буряток, тувинок, хакасок) количество жировой ткани напрямую зависит от степени выраженности монголоидного компонента. Чем выше монголоидный компонент, тем меньше жировой ткани в организме [6]. Для хакасов характерен более низкий уровень основного обмена и биологического сопротивления тканей, что ведёт к повышению резервных возможностей организма [5, 6].

Цель исследования: выявить особенности клинических проявлений детского церебрального паралича у хакасов.

Материалы и методы

В исследование были включены дети с установленным диагнозом детский церебральный паралич, обоего пола, русскоязычные (европеоиды) и представители коренной национальности (хакасы). Европеоидов было 62 (58%) ребенка, мальчиков – 42, девочек – 19; хакасов – 45 (42%), мальчиков – 30, девочек – 15. Критерии включения: дети с установленным диагнозом детский церебральный паралич, обоего пола, европеоиды и хакасы, в возрасте с 6 месяцев и до 15 лет.

Этническая принадлежность детей устанавливалась на основании опроса родителей.

В работе проводились следующие методы исследования: клинический неврологический осмотр, мануальное тестирование, МРТ головного мозга, шкала психомоторного развития Гриффитс, статистический метод с использованием критерия χ^2 для сравнения качественных признаков. При выполнении оценки статистических гипотез принят уровень статистической значимости $\alpha = 0,05$.

Результаты и обсуждение

В зависимости от возраста 107 обследованных детей были распределены на три группы: ранний возраст – с 6 месяцев и до двух лет, дошкольный от 3 до 6 лет, школьный – от 7 до 15 лет. В исследованной группе количество детей в возрасте от 6 месяцев до двух лет составило 17 (15,8%), от 3 до 6 лет – 42 (39,2%), от 7 до 15 лет – 48 (44,8%). В целом в этносах значимо преобладали мальчики (73), что составило 68,3%, девочек было 34 человека – 31,7% ($p < 0,05$).

При изучении детского церебрального паралича большое значение придаётся исследованию анамнеза: заболевания матери, течению беременности и родов (табл. 1).

Наиболее выраженными факторами перинатального риска у европеоидов были соматические заболевания матери – 69,3%, отягощенный акушерский анамнез – 51,6%, гипоксия плода – 69,3% и церебральная ишемия – 72,2%. У хакасов основным фактором риска являлась внутриутробная гипоксия – 89% ($p < 0,05$).

Формы ДЦП в изученных этносах представлены в табл. 2.

Таблица 1

Частота встречаемости факторов перинатального риска развития детского церебрального паралича в изученных этносах

Факторы перинатального риска	Хакасы (n=45)		Европеоиды (n=62)		M±m%	P(χ^2)
	абс.	%	абс.	%		
ОРВИ у матери	8	18	12	19,3	18,6±0,9	0,9
Угроза выкидыша	7	15,6	20	32,2	23,9±8,3	0,08
Отягощенный акушерский анамнез	11	24,4	32	51,6	38±13,6	0,009*
Соматические заболевания матери	14	31,3	43	69,3	50,3±19	0,000*
Нарушения родовой деятельности	23	51,1	38	61,2	56,1±5	0,3
Внутриутробная гипоксия плода	40	89	43	69,3	79,1±9,8	0,03*
Преждевременные роды	20	44,4	39	62,9	53,6±9,2	0,08
Длительный безводный период	8	17,4	13	20,7	19±1,6	0,8
Церебральная ишемия	22	49	45	72,5	60,7±11,7	0,02*
Внутриутробное инфицирование	12	27	26	42	34,4±7,5	0,1

Таблица 2

Распределение по формам детского церебрального паралича

Этнос	Спастическая диплегия		Двойная гемиплегия		Гиперкинетическая форма		Атоническо-астатическая форма		Гемипаретическая форма	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Хакасы (n=45)	17	37,7	14	31,1	-	-	9	20	5	11,1
Европеоиды (n=62)	20	32,2	24	38,7	1	1,6	8	12,9	9	14,5
Всего 107	37	34,5	38	35,5	1	0,9	17	15,8	14	13
P (χ^2)	0,6		0,9		0,8		0,4		0,8	

Двойная гемиплегия встречалась у хакасов, рождённых в срок, а у европеоидов – рождённых на 30-32 неделе ($p < 0,05$). У европеоидов атрофия зрительных нервов при двойной гемиплегии встречалась чаще ($p < 0,05$). Спастическая диплегия чаще была у хакасов рождённых в срок, но с нарушенной родовой деятельностью матери ($p < 0,05$), а у европеоидов – при преждевременных родах (65%). Срок рождения детей с гемипаретической формой соответствовал 28-30 неделям не зависимо от этноса.

У всех обследованных больных преобладали спастические формы паралича: спастическая диплегия – в 34,5%, двойная гемиплегия – 35,5%. У европеоидов при указанных выше формах преобладала третья степень тяжести заболевания в 57,6% случаев, а у хакасов первая степень – 42,1% (табл. 3).

Как следует из представленных данных, у европеоидов статистически значимо чаще встречалось нарушение самостоятельной ходьбы ($p < 0,05$).

Оценка психомоторного развития детей раннего возраста производилось по шкале Гриффитс. Поданной шкале определялось в баллах состояние моторики, социальной адаптации, слуха и речи, зрительной функции, моторной функции рук, а также способность к предметной деятельности. Несмотря на некоторое различие в отставании темпов психомоторного развития по шкале Гриффитс до одного года (у хакасов 37% от нормы и у европеоидов – 41%) и от одного года до двух лет (у хакасов 58% и у европеоидов – 69%), значимой разницы не установлено.

По данным МРТ, выполненной всем обследованным больным ДЦП, заместительная гидроцефалия обнаруживалась у 60 детей (56%), статистически значимо чаще у европеоидов. Среди других нарушений отмечались атрофия вещества мозга, агенезия и гипогенезия мозолистого тела, множественные кистозно-глиозные изменения в веществе мозга.

Как следует из представленных данных, гидроцефалия и агенезия мозолистого тела при ДЦП более характерны для больных детей – европеоидов ($p < 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены определенные различия в этносах хакасов и европеоидов, касающиеся некоторых факторов риска развития детского церебрального паралича: у европеоидов – соматические заболевания матери, отягощенный акушерский анамнез, угроза прерывания беременности, преждевременные роды, гипоксия плода и церебральная ишемия; у хакасов – в основном, гипоксия плода. В целом, ДЦП чаще встречался у мальчиков (69,3%). Тяжёлые двигательные нарушения при ДЦП более характерны для европеоидов, в психомоторном развитии детей раннего возраста значимых различий в этносах не выявлено. По данным МРТ головного мозга заместительная гидроцефалия и агенезия мозолистого тела более характерны для европеоидов. Установленные различия могут быть вызваны антропометрическими особенностями и более высокими резервными возможностями организма у хакасов.

Таблица 3

Сравнительное распределение больных по степеням выраженности двигательных нарушений при спастических формах детского церебрального паралича в группах хакасов и европеоидов

Двигательные функции	Хакасы (n=38)		Европеоиды (n=52)		M±m%	P(χ ²)
	абс.	%	абс.	%		
Отсутствие функции сидения	9	23,6	8	15,3	19,4±4,1	0,5
Функция сидения с внешней опорой	11	28,9	20	38,4	33,9±5	0,1
Самостоятельная функция сидения	18	47,3	24	46,1	46,7±0,6	0,9
Отсутствие функции ходьбы	9	23,6	30	57,6	40,6±17	0,02*
Ходьба с внешней опорой	13	34,2	20	38,4	36,3±2,1	0,9
Самостоятельная ходьба	16	42,1	12	23	32,5±9	0,01*

Таблица 4

Данные магниторезонансной томографии головного мозга при детском церебральном параличе в группах хакасов и европеоидов

МРТ признак	Хакасы (n=45)		Европеоиды (n=62)		M±m%	P(χ ²)
	абс.	%	абс.	%		
Гидроцефалия	15	33	44	70,9	51,9±18	0,000*
Атрофия вещества мозга	17	37,7	32	51,6	44,6±6,8	0,2
Агенезия, гипогенезия мозолистого тела	4	8,8	23	37	22,9±14	0,002*
Кистозно-глиозные изменения	12	26,6	26	41,9	34,2±7,6	0,1
Перивентрикулярная лейкомаляция	2	4,4	7	11,2	7,8±3,4	0,3

Примечание: * – статистически значимые различия.

CLINICAL FEATURES OF CEREBRAL PALSY IN CHILDREN OF INDIGENOUS POPULATION AND EUROPEOIDS IN THE REPUBLIC OF KHAKASSIA

I. G. Galantuk¹, K. B. Petrov²,

S. V. Procopenko³, E. G. Shanina³

¹ Municipal children's hospital, Abakan city;

² Novokuznetsk state Institute of advanced training of physicians; ³ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky

Abstract. It was examined 107 children diagnosed with cerebral palsy (CP), 45 among them were Khakases and 62 – Europeoids. Well-known risk factors for cerebral palsy in children, such as somatic diseases of the mother, burdened obstetric history, the threat of termination of pregnancy, premature birth, fetal hypoxia and cerebral ischemia, was significantly more frequent in Europeoids compared to children – Khakases. Cerebral palsy was more common

in boys, the most common forms of the disease were spastic in all ethnic groups. Severe motive impairment and marked structural changes on MRI of the brain were most typical for Europeoids.

Key words: cerebral palsy, clinical polymorphism, Europeoids, Khakases.

Литература

1. Алексеева Г.Ю., Шоломов И.И. Динамика показателей инвалидности у детей с заболеванием детским церебральным параличом в г. Саратове // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2010. — Т. 6, № 1. — С. 114-117.

2. Бакланов А.Н., Колесов С.В., Шавырин И.А. Оперативное лечение деформаций позвоночника у пациентов с детским церебральным параличом // Травматология и ортопедия России. — 2011. — № 3. — С. 73-79.

3. Гладкая В.С. Этнические особенности физического статуса, течения беременности и родов у женщин Республики Хакасия: автореф. дис. ... канд. мед. наук — Красноярск, 2006. — 20 с.

4. Кобежиков А.И. Этнические и конституциональные особенности физического развития и видов рефракции у подростков Республики Хакасия: автореф. дис. ... канд. мед. наук — Красноярск, 2005. — 155 с.

5. Николаев В.Г., Синдеева Л.В., Юсупов Р.Д. Этнические особенности параметров эмпианометрии в юношеском возрасте // Биомедицинская и биосоциальная антропология. — 2010. — № 14. — С. 12-15.

6. Николаев В.Г. Этнические особенности параметров мальчиков подростков Республики Хакасия / Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии: материалы Всероссийской конференции с международным участием. — СПб., 2004. — С. 170-172.

7. Пелевин Ю.В., Николаенко В.И., Кудряшова О.В. и др. Динамическая оценка функционального состояния кардиореспираторной системы у детей с детским церебральным параличом // Педиатрия. — 2011. — № 5. — С. 82-87.

8. Семёнова К.А. Восстановительное лечение у детей с перинатальными поражениями нервной системы и ДЦП. — М., 2007. — 263 с.

9. Умнов В. В., Новиков В. А., Звозиль А. В. Диагностика и лечение спастической руки у детей с детским церебральным параличом // Травматология и ортопедия России. — 2011. — № 3. — С. 137-145.

10. Шейнкман О.Г. Особенности функционального состояния мозга недоношенных детей грудного и раннего возраста с перинатальной энцефалопатией и детским церебральным параличом // Журнал неврологии и психиатрии. — 2003. — № 6. — С. 37-42.

11. Шпрах В. В., Лаврик С. Ю., Стародубцев А. В. и др. Клинико-нейрофизиологические и нейропсихологические аспекты спастических форм детского церебрального паралича у детей дошкольного и раннего школьного возраста // Журнал неврологии и психиатрии. — 2007. — № 10. — С. 13-17.

12. Юрьева, Р. Г. Об организации медицинской реабилитации детей с церебральными параличами // Заместитель главного врача. — 2011. — № 10. — С. 25-37.

13. Arnould C., Penta M., Thonnard J.L. Hand impairments and their relationship with manual ability in children with cerebral palsy // Journal of Rehabilitation Medicine. — 2007. — Vol. 39, № 9. — P. 708-714.

14. Dellatolas G, Filho GN, Souza L. et al. Manual skill, hand skill asymmetry, and neuropsychological test performance in schoolchildren with spastic cerebral palsy // Laterality. — 2005. — Vol. 10, № 2. — P. 161-182.

15. Himmelmann K., Uverbrant P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population-based study // Dev. Med. Child Neurol. — 2011. — Vol. 53, № 6. — P. 516-521.

Сведения об авторах

Галантюк Ирина Георгиевна — врач невролог ГБУЗ детская городская больница г. Абакан, Республика Хакасия; e-mail: gallirina@mail.ru.

Петров Константин Борисович — г. м. н., проф., зав. каф. восстановительной медицины, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей; e-mail: kol3048006@yandex.ru.

Прокопенко Семен Владимирович — г. м. н., проф., зав. кафедрой нервных болезней, традиционной медицины с курсом ПО КраСГМУ; e-mail: s.v.proc.58@mail.ru.

Шанина Елена Геннадьевна — к. м. н., врач невролог ЛПУ «Профессорская клиника» КраСГМУ; e-mail: egshanina@mail.ru.

© ГОРБУНОВ Н. С., НАРОДОВ А. А., ЕРАХТИН Е. Е., ЗАЛЕВСКИЙ А. А.

УДК 616.831006:014.5

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Н. С. Горбунов¹, А. А. Народов¹, Е. Е. Ерахтин², А. А. Залевский¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии, зав. — д. м. н., проф. Н. С. Горбунов; кафедра нейрохирургии, неврологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. М. Г. Дралюк,

² Городская клиническая больница № 6 имени Н. С. Карповича, гл. врач — А. Б. Коган.

Резюме. В работе представлены результаты лечения 91 больного с опухолями головного мозга. Показано, что лечение больных с учетом их конституциональных особенностей увеличивает продолжительность жизни после операции в 1,7–2,3 раза.

Ключевые слова: форма головы, опухоль головного мозга, локальная трансмембранная химиотерапия.

В настоящее время в медицине для получения положительных результатов в диагностике, лечении и профилактике любого заболевания требуются огромные моральные и материальные усилия. В то же время существуют другие менее затратные и простые подходы, позволяющие добиться значительных результатов. Одним из них является известный с времен Гиппократов конституциональный подход. Однако в клинике конституция человека используется ограничено и только с точки зрения прогноза особенностей развития, или клинического течения того или иного заболевания. Совершенно не используются или используются очень ограничено другие возможности конституционального подхода, особенно, в лечении больных. Учитывая данные литературы о конституциональной предрасположенности различных заболеваний [2, 3, 4, 6] сформулирована цель настоящего исследования.

Цель данной работы: показать высокую эффективность конституционального подхода в лечении такого грозного заболевания, как опухоли головного мозга.

Современная стратегия лечения больных злокачественными глиомами основана на междисциплинарном подходе, включающем хирургическое вмешательство, лучевую и лекарственную терапию, симптоматическое лечение. На сегодняшний день, такое комплексное сочетание хирургического вмешательства, химио- и лучевой терапии, является основным стандартом лечения пациентов со злокачественными опухолями головного мозга. Стандартов лечения рецидивов глиом III-IV степени злокачественности не существует [5, 7]. Методом выбора в этой ситуации являются: повторная операция, системная химиотерапия, локальная химиотерапия, повторное облучение и паллиативная терапия. Поэтому, по данным литературы, средняя продолжительность жизни больных с глиобластомами, которым проводилось комбинированное лечение, составляет от 308 до 336 дней [1].

Материалы и методы

Конституциональный подход нами используется при лечении 91 больного с опухолями головного мозга в возрасте от 21 до 60 лет. Обследование и лечение больных проведено на базе Городской клинической больницы № 6 города Красноярск в период времени с 2002 по 2006 годы. Весь контингент больных был разделен на две группы.

Первую клиническую группу составляют пациенты (48 чел.), оперированные по поводу рецидивов опухолей, которым в раннем послеоперационном периоде проведена трансмембранная химиотерапия с использованием мембранных капсул. В последующем они получили плановую химиотерапию в условиях онкологического центра.

Вторая клиническая группа представлена пациентами (43 чел.), оперированные по поводу рецидивов опухолей головного мозга с последующим проведением курсов лучевой и химиотерапии в условиях онкологического центра.

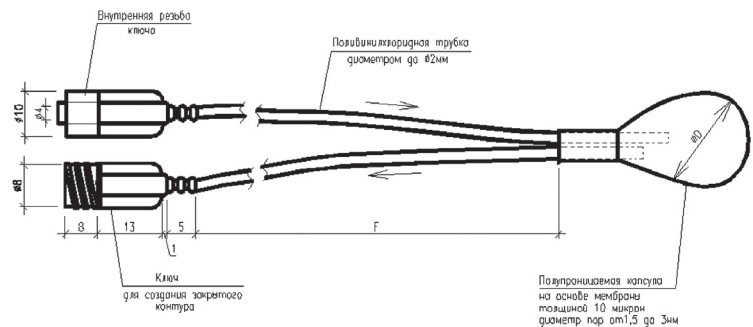
Всем пациентам клинических групп проведено краниометрическое обследование с определением

продольноширотного индекса мозгового отдела и формы головы. Диагностика краниотипа произведена по методу В.В. Бунака (1922).

Для верификации диагноза опухоли головного мозга и уточнения локализации процесса используется магнитно-резонансная томография, позволяющая проводить подробную визуализацию и дифференцировку мозговых структур. Обследование проведено на магнитно-резонансном томографе Simens Magnetom Vision (Германия) 1,5 Тс на базе МСЧ № 96 г. Красноярск. МР-томография в 94 % случаев дополнена контрастным усилением гадолинием. Для уточнения источников кровоснабжения объемных образований в 44,5% случаев использовали МР-ангиографию.

Выбор химиотерапевтического средства основан на возможности локального воздействия на ткань опухоли и безопасности в случае попадания химиопрепарата в субарахноидальное пространство. Наиболее отвечающим указанным условиям средством является метотрексат. При этом, оптимальным, по нашему мнению, является использование принципа диффузно разделительных процессов на полупроницаемой мембране, основанном на законе осмоса. В процессе работы нами использована капсула из полупроницаемой диализной мембраны с диаметром пор 2,5-3,0 нм, шаровидной формы. Размер капсулы зависит от размеров патологического очага. В полость капсулы введены два катетера для подведения метотрексата и отведения диализата.

Диаметр поливинилхлоридных катетеров не более 2 мм, длина подобрана индивидуально в зависимости от технических условий введения препарата (колеблется от 200 до 770 мм). Приводящий катетер погружен в полупроницаемую капсулу на глубину до 7-10 мм, отводящий — на глубину до 5 мм, что обеспечивает циркуляцию раствора и максимально эффективный контакт со стенками капсулы. Катетеры герметично фиксированы к стенкам капсулы, благодаря чему система остается герметичной и сообщается с окружающей средой лишь через входные отверстия катетеров. Наружные концы катетеров снабжены концевыми переходниками — «ключом» с внутренней и наружной резьбой, что позволяет путем вкручивания одной части «ключа» в другую создать замкнутый контур. С помощью указанных переходников упрощается подключение мембранной системы к измерительным приборам и инфузомату (рис. 1).



F — длина трубок вариабельна (от 200 до 770мм)

D — диаметр мембраны капсулы вариабелен в зависимости от размеров опухоли (от 20 до 80мм)

Рис. 1. Устройство для локальной трансмембранной терапии.

После удаления опухоли у больного в её ложе помещается мембранная капсула, которая заполняется физиологическим раствором. Винтовые наконечники закрываются, твердая мозговая оболочка ушивается. Особенность этапа имплантации была продиктована необходимостью щадящего удаления капсулы по окончании химиотерапии с минимальным риском ликвореи. Это достигается формированием канала для последующего удаления капсулы, при асимметрично расположенном отверстии в твердой мозговой оболочке и на коже. Для герметизации кожного шва и более эффективного сопоставления краев раны, учитывая цитостатическое действие химиопрепарата, предпочтение отдается наложению П-образного, провизорного шва вокруг шейки мембранной капсулы. Окончательное завязывание швов производится после удаления капсулы (рис. 2)



Рис. 2. Экстракраниальная часть мембранной капсулы.

Контроль за поглощением дозы препарата осуществляется в каждом случае индивидуально. Определяется падение концентрации метотрексата в диализате с помощью метода абсорбционной спектроскопии (фотоколориметрия).

У пациентов обеих клинических групп производится радикальное удаление опухоли с использованием микрохирургической техники в пределах до видимой неизменной ткани вместе с перифокальной зоной.

Учитывая природу опухолей, их тенденцию к инфильтративному росту, всем пациентам проведена дополнительная визуализация опухоли флуоресцином (Sol. Fluoresceni Natrii) в дозе 10 mg/kg внутривенно струйно после трепанации черепа и вскрытия твердой мозговой оболочки. Это позволяет более четко визуализировать ткань опухоли в 92% случаев за счет ее прокрашивания.

В первые сутки, для усиления химиотерапевтического воздействия осуществляется трансмембранная инфузия полиглюкина (раствор декстрана 6%) со скоростью 30 мл в час — методика «химио-осмотического удара». Этим достигается эффект «поролоновой губки» за счет выведения излишка межклеточной жидкости. Количество выведенного вещества подсчитывается путем сравнения введенного и выведенного объемов полиглюкина. Этот показатель variabelен и зависит от дня послеоперационного периода. Максимальные значения данного показателя в период с 3 по 5 сутки, коррелируют со степенью злокачественности опухоли, что не противоречит литературным данным [8]. В среднем за все время инфузии удается выводить до 25,2 мл межклеточной жидкости.

Эта манипуляция позволяет увеличить осмотическую емкость ткани ложа опухоли и тем самым усилить насыщаемость химиопрепаратом. На вторые сутки после операционного периода, всем больным первой группы производится трансмембранное введение метотрексата. В период с третьих по пятые сутки, скорость введения полиглюкина уменьшается вдвое с целью увеличения экспозиции

его в капсуле и усиления дегидратационного эффекта. На шестые сутки после введения последней порции метотрексата осуществляется подготовка капсулы к удалению. После эвакуации остаточного количества химиопрепарата, полость капсулы промывается повторно полиглюкином со скоростью 30 мл в час. После этого, в полость капсулы инфузируется антибиотик (1,0 g левомецетина). Течение послеоперационного периода у всех больных сопровождается профилактикой бактериальных осложнений, посредством введения антибиотиков широкого спектра действия. На протяжении всего периода введения метотрексата, осуществляется мониторинг состояния пациентов. Ежедневно проводился забор общеклинических анализов, контроль динамики изменения неврологической симптоматики.

Описательные статистики для качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями. Количественные вариационные ряды в случае нормального распределения охарактеризованы средним арифметическим и средней ошибкой.

Проверка статистической значимости различий между качественными признаками осуществлялась с помощью z-критерия с поправкой Бонферрони. Сравнение нормально-распределенных количественных признаков с учетом равенства дисперсий осуществлялось по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Уровень значимости принятия нулевой гипотезы установлен при $p > 0,05$.

Результаты и обсуждение

При краниометрии 323 человека без патологии головного мозга (группа сравнения) по длинно-широтному индексу все обследуемые были разделены на три группы: брахицефалы составили 8,7% (28 чел.), мезоцефалы — 79,3% (256 чел.) и долихоцефалы — 12% (39 чел.). Соотношение составляет: 1,0:9,1:1,4. При статистической обработке полученных данных с использованием z-критерия выявлены достоверные ($p < 0,001$) различия между долей людей брахицефалов с одной стороны и долей людей мезоцефалов с другой (рис. 3).

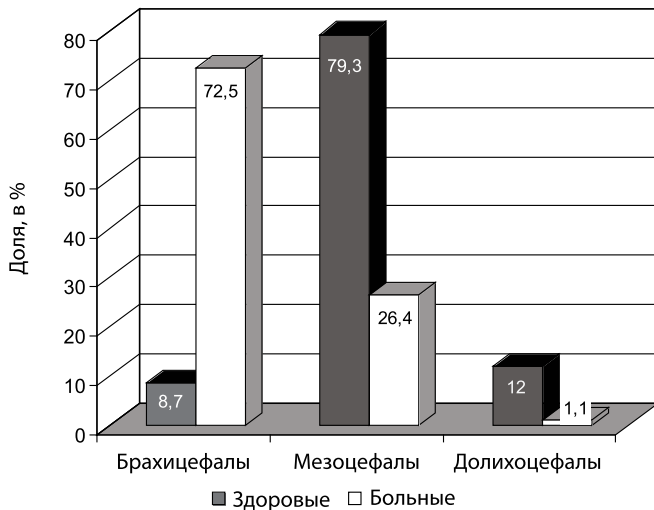


Рис. 3. Краниометрические особенности больных с опухолями головного мозга.

При краниометрическом обследовании клинической группы (91 чел.) брахицефалия выявлена в 72,5% случаев (66 больных), мезоцефалия – в 26,4% (24 больных) и долихоцефалия – в оставшихся 1,1% (1 чел.). Соотношение: 66:24:1. В отличие от группы сравнения у больных в 8,3 раза чаще выявляется брахицефалическая форма головы, в 3 раза реже мезоцефалическая и в 11 раз долихоцефалическая.

Следовательно, риск возникновения опухоли головного мозга у людей с брахицефалической формой головы максимален (группа риска), с мезоцефалической формой головы минимален, а с долихоцефалической редкость.

При гистологической диагностике у 91 больного глиобластомы выявлена в 57,1% случаев (52 чел.) и в 42,9% анапластическая астроцитомы (39 чел.). Мужчины среди больных составили 53,8% (49 чел.), женщины – 46,2% (42 чел.).

В первой клинической группе (операция и локальная трансмембранная химиотерапия) у 27 (56,3%) больных диагностированы глиобластомы, у 21 (43,7%) – анапластические астроцитомы. Количество мужчин – 52,1% (25 чел.), женщин – 47,9% (23 чел.).

Во второй клинической группе (операция, облучение и общая химиотерапия) у 25 (58,1%) больных диагностированы глиобластомы, у 18 (41,9%) – анапластические астроцитомы. Среди них мужчин – 55,8% (24 чел.), женщин – 45,2% (19 чел.).

При определении краниотипа в группах у больных выявлены особенности в зависимости от вида опухоли головного мозга. Глиобластомы в 78,4% случаев (41 чел.) выявлены у брахицефалов и в 21,6% (11 чел.) у мезоцефалов. Астроцитомы в 64,1% случаев (25 чел.) выявляются у брахицефалов, в 33,3% случаев (13 чел.) у мезоцефалов и в 2,6% (1 чел.) у долихоцефалов. Хотя различия не достоверны, но глиомы в 1,2 раза чаще встречаются у брахицефалов, астроцитомы в 1,5 раза у мезоцефалов и только у долихоцефалов.

В дальнейшем выявлены конституциональные особенности продолжительности жизни двух групп больных

после разных методов лечения. Средняя продолжительность жизни больных после операций удаления опухолей головного мозга составила $436,7 \pm 18,1$ дней. После удаления глиобластом продолжительность жизни составила $308,9 \pm 12,1$ дней, астроцитом – $607,0 \pm 14,4$ дней, что значительно ($p < 0,001$) больше в 2 раза. Из результатов следует, что после удаления астроцитом больные живут дольше, чем после удаления глиобластом.

Средняя продолжительность жизни больных первой группы, которым после удаления опухоли в послеоперационном периоде применялась локальная трансмембранная химиотерапия, составила $476,4 \pm 25,4$ дня. Средняя продолжительность жизни больных второй группы, которым после удаления опухоли применялся стандартный комплекс лучевой и химиотерапии, составила $392,3 \pm 24,3$ дня. Различия в группах значимы ($p < 0,05$). Следовательно, трансмембранная химиотерапия обоснована, так как после нее продолжительность жизни в 1,2 раза больше.

Средняя продолжительность жизни больных первой группы после удаления глиобластом составила $384,6 \pm 19,9$ дней, астроцитом – $647,0 \pm 14,6$ дней, что значительно ($p < 0,001$) больше в 1,7 раза. Во второй группе средняя продолжительность жизни больных после удаления глиобластом составила $271,3 \pm 8,8$ дней, астроцитом – $560,4 \pm 21,7$ дней, что значительно ($p < 0,001$) больше в 2,1 раза. Если сравнить продолжительность жизни больных после удаления глиобластом, то после локальной трансмембранной терапии она значительно ($p < 0,001$) больше в 1,4 раза, а после удаления астроцитом значительно ($p < 0,01$) больше в 1,2 раза.

Следовательно, использование локальной трансмембранной химиотерапии у больных после удаления опухоли головного мозга реально увеличивает продолжительность жизни.

При анализе результатов общей группы больных (91 чел.) средняя продолжительность жизни у брахицефалов составила $407,7 \pm 20,7$ дней, а у мезоцефалов – $462,0 \pm 42,9$ дней. Несмотря на большую продолжительность жизни у мезоцефалов различия не значимы ($p > 0,05$).

При анализе конституциональных особенностей в группах больных выявлено, что в первой группе у брахицефалов средняя продолжительность жизни составила $418,5 \pm 29,0$ дней, у мезоцефалов – $592,4 \pm 35,2$ дней, во второй группе $413,2 \pm 27,7$ и $310,6 \pm 48,9$ дней соответственно. Полученные результаты указывают, что в первой группе средняя продолжительность жизни у мезоцефалов значительно ($p < 0,001$) больше в 1,4 раза. Во второй группе, наоборот, средняя продолжительность жизни в 1,3 раза больше у брахицефалов и меньше у долихоцефалов. Также выявлено, что независимо от метода послеоперационного лечения у брахицефалов продолжительность жизни одинакова (1 группа – $418,5 \pm 29,0$ и 2 группа – $413,2 \pm 27,7$), а у мезоцефалов продолжительность жизни после локальной трансмембранной химиотерапии значительно ($p < 0,001$) больше в 1,9 раза (1 группа – $592,4 \pm 35,2$ и 2 – группа $310,6 \pm 48,9$).

Средняя продолжительность жизни у больных с брахицефалической формой головы после удаления глиобластомы и локальной трансмембранной химиотерапии составила $304,2 \pm 15,3$ дней, а с мезоцефалической – $457,0 \pm 39,7$ дней, что значимо ($p < 0,01$) больше в 1,5 раза. У больных второй группы аналогичные показатели составили $284,7 \pm 6,6$ и $201,3 \pm 20,4$ дней соответственно, что свидетельствует о значимо ($p < 0,01$) меньших в 1,4 раза результатах продолжительности жизни после стандартного лечения больных мезоцефалов.

Средняя продолжительность жизни у больных с брахицефалической формой головы после удаления астроцитомы и локальной трансмембранной химиотерапии составила $609,0 \pm 18,5$ дней, а с мезоцефалической – $697,7 \pm 7,0$ дней, что также значимо ($p < 0,01$) больше в 1,5 раза. У больных второй группы аналогичные показатели составили $600,5 \pm 8,0$ и $420,0 \pm 52,7$ дней соответственно, что еще раз подтверждает о значимых ($p < 0,01$) результатах лечения в зависимости от формы головы.

Следовательно, больных с брахицефалической формой головы после удаления опухоли головного мозга можно с одинаковым результатом лечить, как и предлагаемой локальной трансмембранной химиотерапией, так и стандартным (лучевая и химиотерапия в условиях онкологического центра) методами (рис. 4). Больных с мезоцефалической формой головы рекомендуется после удаления опухоли лечить только локальной трансмембранной химиотерапией, так как продолжительность жизни значимо больше в 2,3 раза при глиобластомах и в 1,7 раза при астроцитомах.

Таким образом, злокачественные опухоли головного мозга встречаются преимущественно у брахицефалов, реже у мезоцефалов и редкость у долихоцефалов. Локальная трансмембранная химиотерапия в раннем послеоперационном периоде позволяет значительно увеличить продолжительность жизни, особенно у пациентов с мезоцефалической формой головы (в 1,7-2,3 раза).

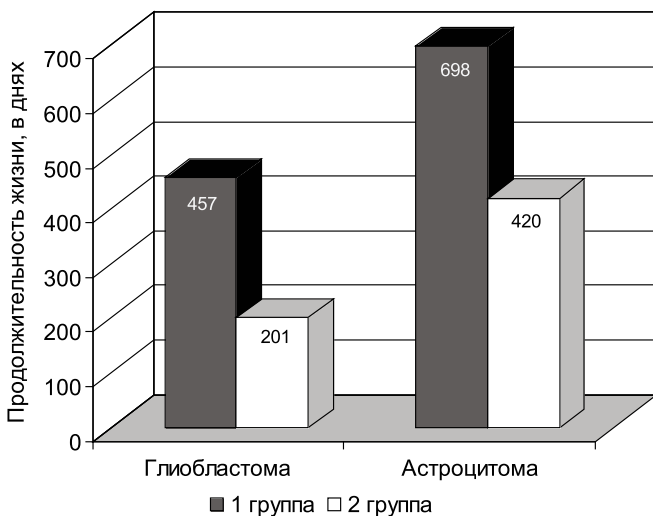


Рис. 4. Продолжительность жизни больных с мезоцефалической формой головы после разных методов лечения опухолей головного мозга.

CONSTITUTIONAL APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRAIN TUMORS

N. S. Gorbunov¹, A. A. Narodov¹,
E. E. Erahtin², A. A. Zalevskij¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; ² City hospital № 6

Abstract. The paper presents the results of treatment at 91 patients with brain tumors. It is shown that treatment of patients according to their constitutional features prolongs lifespan after operation in 1,72,3 times.

Key words: the form of the head, brain tumor, local transmembrane chemotherapy.

Литература

1. Балязин В.А., Поляк А.И., Румбешт В.Н. и др. Комплекс жирорастворимых витаминов и каротиноидов в комбинированном лечении больных с глиальными опухолями головного мозга // Тезисы докладов III съезда нейрохирургов России. – СПб., 2002. – С. 55.
2. Бургарт Т.В., Горбунов Н.С., Колпакова А.Ф. Морфометрические особенности живота у мужчин при хронической обструктивной болезни легких // Сибирское медицинское обозрение. – 2008. – Т. 49, № 1. – С. 94-98.
3. Винник Ю.С., Петрушко С.И., Горбунов Н.С. Современные методы лечения послеоперационных вентральных грыж // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 65, № 5. – С. 10-15.
4. Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Чикун В.И. и др. Форма живота и конфигурация передней брюшной стенки у детей при хроническом толстокишечном стазе // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 39, № 2. – С. 37-41.
5. Коновалов А.Н., Потапов А.А., Лошаков В.А. и др. Стандарты, рекомендации и опции в лечении глиальных опухолей головного мозга у взрослых // Вопросы нейрохирургии. – 2006. – № 2. С. 1722.
6. Шеховцова Ю.А., Горбунов Н.С. Конституциональные особенности больных желчно-каменной болезнью // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 71, № 5. – С. 49-51.
7. Frappaz D., Chinot O., Batallard A. et al. Summary version of the standards, options and recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma // Br. J. Cancer. – 2003. – Vol. 89. – P. S73-S83.
8. Priden A.R., Tsayumu M., Reulen H.J. Measurement of vasogenic brain edema clearance into ventricular CSF // Surg. Forum. – 1979. – Vol.30, № 5. – P. 446453.

Сведения об авторах

Горбунов Николай Станиславович – г.м.н., проф., зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ; e-mail: gorbunov_ns@mail.ru.

Народов Андрей Аркадьевич – г.м.н., проф. кафедры нейрохирургии, неврологии ИПО КрасГМУ; e-mail: narodov_a@mail.ru.

Ерахтин Евгений Евгеньевич – врач-нейрохирург Городской клинической больницы скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича; e-mail: eer2009@gmail.com.

Залевский Анатолий Антонович – г.м.н., проф. кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии КрасГМУ; e-mail: hiatus39@yandex.ru.

© СМЫКОВА А. Н., ПРОХОРОЕНКОВ В. И., ЯКОВЛЕВА Т. А., МАКСИМЕНКО В. Г.

УДК 616-002.6-074-056.23

ЗАВИСИМОСТЬ ДИНАМИКИ РЕАКЦИИ МИКРОПРЕЦИПИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ РАЗНЫХ ТИПОВ ТЕЛОСЛОЖЕНИЯ С РАННИМИ ФОРМАМИ СИФИЛИСА

А. Н. Смыкова, В. И. Прохоренков, Т. А. Яковлева, В. Г. Максименко.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра дерматовенерологии
и курсом косметологии и ПО, зав. кафедрой — д. м. н., проф. В. И. Прохоренков.

Резюме. В связи с появившимися изменениями течения сифилитической инфекции на современном этапе, возникает необходимость поиска новых возможных причин, объясняющих происходящее явление. В данной статье изложены результаты проведенного исследования, в результате которого выявлена определенная зависимость динамики реакции микропреципитации при первичном и вторичном сифилисе от соматотипа среди женщин I периода зрелого возраста.
Ключевые слова: динамика серологических реакций, сифилитическая инфекция, соматотип.

Сифилитическая инфекция по-прежнему не потеряла своей научной актуальности как в плане эпидемиологическом, так и диагностическом. Однако, несмотря на ее значимость, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Если несколько десятилетий назад важным признавалось совершенствование специфической терапии сифилиса, то сегодня интерес сместился в сторону изучения серодиагностики, закономерностей эпидемиологии сифилиса, иммунологических особенностей, вопросов взаимодействия «макроорганизм — микроорганизм» [2, 5].

Организм человека реагирует на инвазию бледной трепонемы по-разному и зачастую — непредсказуемо. В основе этой реакции лежат индивидуальные особенности иммунной системы больного. Бледная трепонема может избирательно воздействовать на отдельные системы организма, оставляя нетронутыми другие. На сегодняшний день пока еще нет достаточно определенных прогностических критериев течения сифилитической инфекции, свидетельствующих о развитии той или иной формы данного заболевания [6]. Большинство работ по установлению зависимости клинического течения сифилиса от индивидуально-типологических особенностей организма приходится на начало XX века и принадлежит в основном немецким ученым. В России работы по изучению влияния конституции на течение сифилиса были прекращены в 30-е годы XX века и возобновились вновь только в 70-х годах. В результате работ, касающихся вопросов влияния конституции на течение сифилиса, крайне недостаточно.

Прогнозирование течения сифилитической инфекции является актуальной, но сложной задачей. В качестве основного критерия оценки проводимого лечения больных сифилисом является анализ динамики негативации реакции микропреципитации (РМП). В настоящее время в дерматовенерологической практике нередко встречаются случаи, когда, несмотря на адекватно проведенную терапию, у части больных замедляется, либо не наступает

полной негативации РМП. В связи с этим возникает необходимость поиска новых возможных факторов, играющих определенную роль в развитии особенностей клинико-серологического течения сифилитической инфекции на современном этапе. Если исходить из положения, что использование конституционального подхода в клинической медицине позволяет построить целую прогностическую систему течения того или иного заболевания, то становится целесообразным изучение зависимости динамики негативации РМП от соматотипа.

Цель исследования: выявление закономерности динамики РМП у женщин с первичным и вторичным сифилисом в зависимости от соматотипа.

Материалы и методы

Работа основана на результатах клинического, серологического и антропологического обследования 218 женщин, страдающих первичным (n = 92) и вторичным сифилисом кожи и слизистых (n = 126), находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в Красноярском краевом кожно-венерологическом диспансере. Также было проведено обследование вышеперечисленными методами контрольной группы здоровых женщин (n = 67). Все женщины являлись представителями европеоидной расы и проживали в равнозначных климатогеографических условиях (г. Красноярск и центральная группа районов Красноярского края).

Возраст обследуемых составлял 22 — 35 лет, что по действующей схеме возрастной периодизации онтогенеза человека (1965) соответствует I периоду зрелого возраста.

Диагноз сифилиса устанавливался на основании данных анамнеза, клинико-серологического обследования, в соответствии с инструкцией МЗ РФ от 28.12.1998 г. №98/273, приказом МЗ РФ от 26.03.2001 г. №87 и с Международной классификацией болезней X пересмотра (раздел A51 Ранний сифилис). Среди серологических методов обследования использовались: реакция микропреципитации (РМП), иммуноферментный анализ (ИФА), реакция пассивной гемагглютинации (РПГА).

Всем пациентам проводилось антропометрическое обследование по классической методике В. В. Бунака [1]. Программа измерений включала 29 параметров, необходимых для расчета компонентного состава тела, вычисления антропометрических индексов и определения соматотипа: габаритные размеры (масса и длина тела), толщина жировых складок на туловище и конечностях, обхватные размеры сегментов конечностей, диаметры дистальных эпифизов длинных трубчатых костей, размеры грудной клетки (обхват и диаметры в сагитальной и фронтальной плоскостях), размеры таза и тазового пояса (межребневый диаметр и обхват ягодиц), диаметр плеч. Антропометрия проводилась в утренние часы, в помещении с температурой воздуха не ниже 18° С с помощью стандартных антропометрических инструментов.

Соматотип устанавливался по схеме Z. Rees, H. Eysenck (1945). Женщины, имеющие величину индекса до 96 соответствовали пикническому соматотипу, значения индекса от 96 до 106 соответствовали нормостеническому соматотипу, значения индекса свыше 106 – астеническому соматотипу.

Описательная статистика представлена для изучаемых качественных признаков абсолютными числами, процентами, долями со стандартными ошибками и доверительными интервалами для долей.

Значимость различий качественных признаков оценивали при помощи критерия χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность. Различия оценивали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с использованием системы программного обеспечения анализа базы данных STATISTICA v.6.0.

Результаты и обсуждение

Для определения типа телосложения больных сифилисом и здоровых женщин был применен расчетный индекс Rees-Eysenck (1945). Все обследованные женщины распределились на три соматотипа: астенический, нормостенический и пикнический. Процентное соотношение распределения по соматотипам в группах больных сифилисом и здоровых женщин представлено на рис. 1.

Среди больных сифилисом чаще встречался астенический соматотип (55% ± 2,49%), реже всего – пикнический (10% ± 1,50%), на долю нормостенического

соматотипа приходилось 35% ± 2,38%. В группе здоровых женщин также чаще всего встречался астенический соматотип (58,21% ± 6,02%), реже всего – пикнический (14,93% ± 4,35%) и 26,87% ± 5,41% были представителями нормостенического соматотипа. В табл. 1 представлены результаты распределения различных форм сифилиса в группах разных соматотипов.

Таблица 1

Распределение по соматотипам в группах здоровых и больных различными формами сифилиса

Диагноз	Соматотип	Число больных	% и ДИ
Первичный сифилис	астеник	55	59,78%±5,11% [48,7%; 70,87%]
	нормостеник	22	23,91%±4,44% [14,13%; 33,69%]
	пикник	15	16,3%±3,85% [7,69%; 24,92%]
Вторичный сифилис	астеник	70	55,56%±4,42% [46,1%; 65,01%]
	нормостеник	37	29,37%±4,05% [20,63%; 38,1%]
	пикник	19	15,08%±3,18% [8,05%; 22,11%]
Здоровые	астеник	39	58,21%±6,02% [44,94%; 71,48%]
	нормостеник	18	26,87%±5,41% [14,79%; 38,94%]
	пикник	10	14,93%±4,35% [4,93%; 24,92%]

В нашем исследовании сравнение распределения по соматотипам в группах здоровых и больных сифилисом статистически значимых отличий не выявило.

Данная ситуация также объясняется тем, что сифилисом, который является инфекционным заболеванием, может заразиться представитель любого соматотипа.

Так, у женщин, больных первичным сифилисом пикнического телосложения РМП негативировалась к 3-му месяцу после окончания лечения у 9 (60% [28,67%; 91,33%]) больных, к 6-му и к 9-му месяцам равное число женщин дали негативацию РМП (3 (20% [0%; 46,78%] больных). У астеников негативация РМП наблюдалась к 3-му и к 6-му месяцам у равного числа женщин – лишь по 1 (1,82% [0%; 7,13%]) больной, к 9-му месяцу у 13 (23,64% [10,63%; 36,65%])

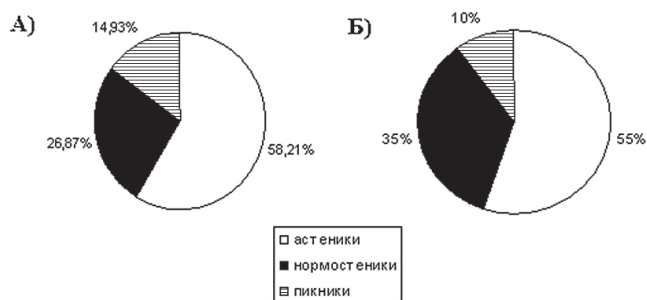


Рис. 1. Распределение здоровых (А) и больных сифилисом (Б) женщин по соматотипам.

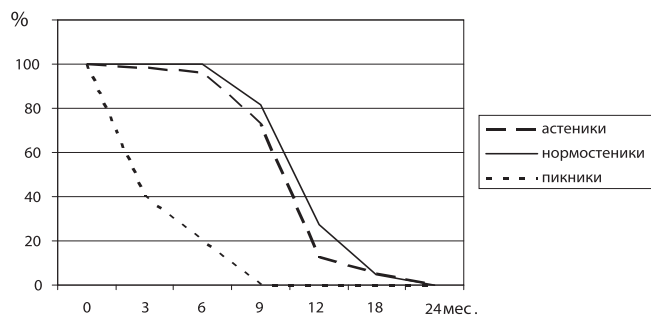


Рис. 2. Динамика негативации реакции микропреципитации у больных первичным сифилисом в зависимости от соматотипа.

больных, к концу года РМП негативировалась у 33 (60% [45,27%; 74,73%]) больных астенического телосложения и у 7 (12,72% [3,56%; 18,21%]) больных не произошло негативации РМП к концу первого года после окончания лечения. У больных нормостенического соматотипа негативация РМП началась с 9-го месяца у 4 (18,18% [0%; 38,75%]) больных, к концу первого года у 12 (54,55% [29,28%; 79,81%]) больных и у 6 (27,27% [22,47%; 38,11%]) не произошло негативации РМП в течение года.

У больных вторичным сифилисом после проведенного лечения также была оценена динамика РМП в зависимости от соматотипа (рис. 3).

Среди женщин больных вторичным сифилисом негативация РМП раньше всего отмечалась у представительниц пикнического телосложения – к 3-му месяцу после окончания лечения у 14 (73,68% [48,73%; 98,64%]) больных, к 6-му месяцу РМП негативировалась у 3 (15,79% [0%; 37,34%]) женщин, и к 9-му месяцу – у оставшихся 2 (10,53% [0%; 29,48%]) больных.

У астеников негативация РМП наблюдалась с 6-го месяца у большинства больных (52 (74,29% [62,65%; 85,92%]) женщины), к 9-му месяцу у 6 (8,57% [0,61%; 16,53%]) больных, к концу года РМП негативировалась еще у 9 (12,86% [3,62%; 22,1%]) больных астенического телосложения и у 3 (4,28% [0%; 18,63%]) больных не произошло негативации РМП к концу первого года после окончания лечения.

У больных нормостенического соматотипа негативация РМП началась также как у астеников, с 6-го месяца у большинства женщин (31 (83,78% [69,26%; 98,31%]) больная), к концу первого года РМП негативировалась еще у 2 (5,41% [0%; 15,34%]) больных, и у 4 (10,81% [0%; 19,44%]) не произошло негативации РМП в течение года.

Оценивая динамику РМП у больных первичным и вторичным сифилисом установлено, что у больных пикнического соматотипа статистически значимо ($p < 0,05$) сроки негативации серологических реакций наступают быстрее, чем у больных астенического и нормостенического соматотипов. При этом различия динамики РМП среди астеников и нормостеников не являются значимыми ($p > 0,05$). Также у пикников не регистрировалось замедленной негативации РМП, в то время как у астеников и нормостеников замечено отсутствие негативации РМП.

Различия в течении сифилиса у лиц различных соматотипов может быть обусловлено состоянием иммунитета данных групп, так как существует зависимость структурно-метаболических и функциональных параметров иммунокомпетентных клеток от соматотипа. Это связано с перераспределением нейтральных липидов, фосфолипидов и производных холестерина в мембранах иммунокомпетентных клеток, изменением при этом вязкости мембран, а также концентрации иммуноглобулинов классов А, G и E [3,4].

Таким образом, распределение по соматотипам больных различными формами сифилиса выявило, что статистически значимо чаще при первичном и вторичном сифилисе регистрировался астенический тип

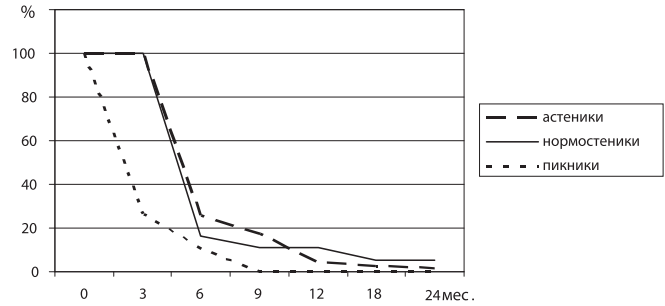


Рис. 3. Динамика негативации реакции микропреципитации у больных вторичным сифилисом в зависимости от соматотипа.

(59,78% \pm 5,11%; 55,56% \pm 4,42% соответственно), пикнический тип составил – 16,3% \pm 3,85%; 15,08% \pm 3,18% соответственно; нормостеники у больных первичным и вторичным сифилисом встречались в 23,91% \pm 4,44% и 29,37% \pm 4,05% соответственно.

Негативация РМП при первичном и вторичном сифилисе наступает статистически значимо быстрее ($p < 0,05$) у больных пикнического телосложения, при этом у пикников не регистрируется задержки негативации РМП.

Следовательно, проведенное исследование выявило конституциональные различия динамики негативации РМП у женщин детородного возраста больных сифилисом. Учет выявленных индивидуально-типологических особенностей организма при сифилисе позволяет по новому подойти к прогнозированию течения данного заболевания на ранних стадиях и индивидуализировать лечебные мероприятия.

THE DEPENDENCE OF THE DYNAMICS OF MICROPRECIPITATION REACTION IN PATIENTS WITH DIFFERENT PHYSIQUE TYPES WITH EARLY FORMS OF SYPHILIS

A. N. Smykova, V. I. Prohorenkov,
T. A. Yakovleva, V. G. Maximenko
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In connection with the changes in the syphilitic infection at the present stage, there is a need to find new possible reasons to explain this phenomenon. This paper presents the results of the study, which revealed a certain dependence of the dynamics of the microprecipitation reaction in primary and secondary syphilis among women of somatotype I in period of mature age.

Key words: dynamics of serological tests, syphilitic infection, somatotype.

Литература

1. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. – М.-Л.: Госмедиздат, 1931. – 222 с.
2. Дмитриев Г. А., Доля О. В. К вопросу о современных методах серологической диагностики сифилиса и контроле ее качества // Национальный альянс дерматологов и косметологов: материалы 1 Международного форума медицины и красоты. – М., 2008. – С. 96-97.

3. Казакова Т. В., Николаев В. Г. Закономерности конституциональной изменчивости морфофункциональных показателей лимфоцитов и нейтрофильных гранулоцитов крови // Морфология. – 2009. – № 1. – С. 49-52.

4. Ким Э. Г. Особенности иммуногенетики при сифилисе (клинико-экспериментальные исследования) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук – М., 1992. – 30 с.

5. Новоселов В. С., Новоселов А.В. Серодиагностика сифилиса: врачебный выбор // Альманах клинической медицины. – 2007. – №15. – С.75-78.

6. Родиков М. В., Прохоренков В. И. Нейросифилис:

от диагноза к лечению. Ч. I. Эпидемиология, патогенез, клиника // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №1. – С. 28-34.

Сведения об авторах

Смыкова Анастасия Николаевна – к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ; e-mail: smykova.a@mail.ru.

Прохоренков Виктор Иванович – г. м. н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Яковлева Татьяна Александровна – к. м. н., доцент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Максименко Вячеслав Геннадьевич – к. м. н., ассистент кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО КрасГМУ; e-mail: kras_derma@mail.ru.

Здоровье, образ жизни, экология



© МИХАЙЛОВА Л. А., КИМЯЕВА С. И.

УДК 612.13:612.143:796.3

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У СТАРШЕКЛАСНИКОВ, ИМЕЮЩИХ ПОВЫШЕННЫЕ УЧЕБНЫЕ И ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НАГРУЗКИ

Л. А. Михайлова¹, С. И. Кимяева²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра физиологии имени проф. А. Т. Пшоники, зав. – д. м. н. проф. А. А. Савченко;

² КГО АУ Школа космонавтики, г. Железнодорожск, директор – С. В. Сытникова.

Резюме. *Обследованы старшеклассники (131 человек), обучающиеся по специальной учебной программе и находящиеся на различном двигательном режиме. Выявлены половые отличия в уровне показателей артериального давления, минутного объема кровообращения, частоты сердечных сокращений. Показано, что систематические занятия циклическими и игровыми видами спортивной деятельности повышают производительность сердца в покое (снижение частоты сердечных сокращений и двойного произведения при относительно стабильном уровне систолического выброса и минутного объема кровообращения).*

Ключевые слова: *подростки, центральная гемодинамика, двигательная активность, учебные нагрузки.*

Процесс обучения в старших классах сопровождается увеличением объема воспринимаемой информации, получаемой при использовании компьютерных средств и телекоммуникационных сетей глобального масштаба. Это приводит к сокращению времени активного отдыха, повышению доли статической нагрузки, а также может сопровождаться снижением резервных возможностей ведущих функциональных систем организма, в том числе и сердечно-сосудистой [2, 3, 5, 10]. Ряд исследователей отмечает различия в показателях мощности левого желудочка, ударного объема крови у школьников с углубленным изучением профильных предметов и занимающихся по стандартной учебной программе, в то же время уровень частоты сердечных сокращений, диастолического артериального давления у школьников этих групп остается стабильной величиной [9]. В последнее время всё чаще обсуждается вопрос включения в новые образовательные технологии оздоровительной физической тренировки различного вида и интенсивности, что позволяет оптимизировать двигательный режим и повысить качество жизни школьника [4, 6, 7, 8].

Цель проведенного исследования – выявить динамику показателей системной гемодинамики у школьников старших классов с повышенной учебной нагрузкой, находящихся на различном двигательном режиме.

Материалы и методы

Проведено динамическое обследование 131 школьника 15-17 лет, из них лиц мужского пола 69 (52,7%) и лиц женского пола 62 (47,3%), обучающихся по специальной учебной программе, разработанной для ОУ «Школа космонавтики» (г. Железнодорожск). I группа школьников (экспериментальная) имела повышенную двигательную активность (ДА): дополнительные занятия циклическими и игровыми видами спорта до трех раз в неделю с мощностью работы по ЧСС 130-150 уд./мин. II группа школьников (контрольная) находилась на обычном двигательном режиме с двумя уроками физкультуры в неделю. Обследование проводилось дважды: в сентябре и мае.

Состояние сердечно-сосудистой системы исследовали на аппаратно-программном комплексе «Valenta+».

Полученные материалы обработаны с помощью пакета прикладных программ для Windows-2000. Анализ распределения исследуемых величин показал отклонения от нормального, что послужило основанием использовать непараметрические критерии Вилкоксона (анализ динамики показателей) и Манна-Уитни (межгрупповые различия) для расчета коэффициентов достоверности между группами.

Обследования проведены в соответствии с юридическими и этическими принципами медико-биологических исследований у человека (заключение локального этического комитета КрасГМУ, протокол №40 от 04.05.2012).

Результаты и обсуждение

Артериальное давление является ведущей физиологической константой, обеспечивающей стабильный кровоток и отражающей насосную функцию сердца. Выявлены половые отличия ряда показателей этого параметра у обследованных школьников (табл.1).

Установлено, что у юношей, независимо от месяца обследования, систолическое артериальное давление (САД) на $8,33 \pm 0,99\%$ превышает показатели девушек. Диастолическое артериальное давление (ДАД) у юношей выше, чем у девушек в начале учебного года на $6,67 \pm 0,07\%$, а в конце — на $12,5 \pm 0,09\%$. При этом выявлены отличия в группах с различной двигательной активностью (ДА). У юношей I группы (повышенная ДА) показатель САД в течение обследуемого периода не изменялся, медиана составляла 120,0 мм рт.ст. У школьников контрольной группы САД в конце учебного года по сравнению с сентябрем снижается на $6,54 \pm 1,21\%$ ($p < 0,01$), медиана соответственно равна 117,0 мм рт.ст. и 110,0 мм рт.ст., что ниже, чем у I группы ($p < 0,01$). Показатель ДАД является относительно стабильным в обеих исследуемых группах.

Расчет среднего динамического давления (СДД) выявил половые отличия: СДД у юношей по сравнению с девушками выше на $7,69 \pm 1,54\%$ ($p < 0,01$) и в течение года не изменяется (табл.1). Двигательный режим оказывает влияние на этот показатель. У школьников с повышенной двигательной активностью в конце учебного года отмечается статистически значимое увеличение СДД на $5,13\% \pm 0,92$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем и на $7,5 \pm 1,12\%$ ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Для юношей, находящихся на обычном двигательном режиме, СДД к концу года снижается, медиана соответственно равна 97,5 мм рт.ст. и 92,5 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Эту разнонаправленную динамику можно объяснить различной степенью тренированности организма и необходимостью поддержания высокого уровня кровотока у лиц, занимающихся в спортивных секциях. У девушек, находящихся на различном двигательном режиме, статистически значимых отличий между группами и динамики в течение года не выявлено. Медиана этого показателя составляла 87,5 — 90,0 мм рт.ст.

Ведущим гемодинамическим показателем является минутный объем кровообращения (МОК), напрямую зависящий от уровня потребности организма в кислороде. Средний уровень МОК в исследуемых группах в начале учебного года не имеет значимых половых отличий (табл. 1), а в конце учебного года у девушек МОК выше, чем у юношей на $10,3 \pm 1,01\%$ ($p < 0,001$). Независимо от пола и уровня двигательной активности этот показатель к концу года снижается во всех обследуемых группах (табл. 1, рис. 1).

Можно предположить, что имеющаяся динамика, вероятно, связана либо с повышением экономичности работы сердечно-сосудистой системы, либо со снижением потребности организма в кислороде. Для этого был проведен анализ таких показателей, как систолический объем (СО) и число сердечных сокращений в минуту (ЧСС).

Установлено, что к концу учебного года СО снижается: у юношей на $5,62\% \pm 0,38$ ($p < 0,001$), у девушек на $4,94 \pm 0,69\%$ ($p < 0,05$). Причем, для юношей с повышенной двигательной активностью это снижение составило $7,01 \pm 1,95\%$, а при обычном двигательном режиме СО практически не изменяется и не отличается от показателей контрольной группы (рис. 1).

Таблица 1

Показатели центральной гемодинамики у старшеклассников (медиана и квантили [25-75])

Показатели	Юноши (n=69)		Девушки (n=62)		Статистическая значимость различий
	Начало года	Конец года	Начало года	Конец года	
	1	2	3	4	
ЧСС, уд./мин	65,00 [60,00-73,00]	61,00 [56,00-65,00]	71,00 [65,00-78,00]	67,50 [62,00-73,00]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,001 p 1-3<0,05 p 2-4<0,001
САД, мм рт.ст.	120,00 [112,00-125,00]	120,00 [110,00-120,00]	110,00 [105,00-115,00]	110,00 [100,00-115,00]	p 1-2 <0,005 p 3-4 < 0,05 p 1-3<0,001 p 2-4<0,001
ДАД, мм рт.ст.	75,00 [70,00-80,00]	80,00 [70,00-80,00]	70,00 [70,00-77,00]	70,00 [70,00-75,00]	p 1-3<0,01 p 2-4<0,001
СДД, мм рт.ст.	97,50 [92,50-103,50]	97,50 [90,00-100,00]	90,00 [87,50-97,50]	90,00 [85,00-95,00]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,001
Систолический объем, мл	60,37 [56,13-63,06]	56,98 [56,17-62,21]	60,29 [55,12-62,91]	57,31 [56,20-61,45]	p 1-2 <0,01 p 3-4 < 0,05
Ударный индекс, мл/м ²	33,22 [30,71-36,46]	32,26 [29,38-34,35]	37,38 [34,20-40,44]	36,19 [33,52-38,42]	p 1-2 <0,01 p 3-4 < 0,05 p 1-3<0,001 p 2-4<0,001
Минутный объем кровообращения, л/мин	4,08 [3,57-4,41]	3,59 [3,15-3,87]	4,17 [3,85-4,67]	3,96 [3,51-4,20]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,001 p 2-4<0,001
Индекс кровообращения, мл/кг	60,04 [51,72-76,68]	54,10 [45,12-64,89]	77,27 [66,22-85,11]	70,59 [58,64-79,55]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,001 p 1-3<0,001 p 2-4<0,001
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,20 [1,97-2,59]	1,95 [1,75-2,24]	2,64 [2,35-2,87]	2,50 [2,13-2,69]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,001 p 1-3<0,001 p 2-4<0,001

ЧСС имеет аналогичную динамику: наиболее частый сердечный ритм отмечен в начале учебного года, а к концу учебного года он снижается у юношей на $6,15 \pm 0,51\%$ ($p < 0,001$), у девушек на $4,93 \pm 0,71\%$ ($p < 0,05$) (табл.1). Для юношей, занимающихся игровыми видами спорта, к концу года ЧСС снижается на $6,30 \pm 0,78\%$ ($p < 0,01$), а при обычной двигательной активности на $11,27 \pm 1,28\%$ ($p < 0,001$) (рис.1). Причем, если в начале учебного года различия составляли $11,81 \pm 1,53\%$ ($p < 0,001$), то в мае – $5,88 \pm 0,86\%$ ($p < 0,05$).

Можно предположить, что в начале учебного года у юношей МОК поддерживается относительно высокими показателями СО и ЧСС, а к концу года возрастает доля ЧСС в обеспечении тканей кислородом, причем, для лиц, находящихся на обычном двигательном режиме, в большей степени. Значение двойного произведения ($ДП = САД \times ЧСС$), косвенно характеризующего, по мнению большинства авторов [1], аэробную производительность сердечной мышцы и насосную функцию сердца, имеет тенденцию к снижению в конце учебного года по сравнению с первым измерением. Для юношей с повышенной двигательной активностью по сравнению с контрольной группой это снижение составило $9,55 \pm 1,32\%$ ($p < 0,05$) и $16,2 \pm 1,58\%$ ($p < 0,001$), а для девушек $13,23 \pm 1,53\%$ ($p < 0,001$) и $6,04 \pm$ ($p < 0,05$) соответственно (табл.2,3). Это снижение происходит, в основном, за счет уменьшения нагрузки на сердце (снижение ЧСС), что также свидетельствует об относительном повышении экономичности работы миокарда, поскольку при этом значение СО не увеличивается, что обычно наблюдается у взрослых спортсменов. Выяснение механизмов регуляции этого процесса у подростков с указанным уровнем двигательной активности будет являться предметом дальнейших исследований.

Расчет относительных показателей, таких как сердечный индекс – СИ (МОК/поверхность тела) и ударный индекс – УИ (УО/поверхность тела) свидетельствует о более интенсивной сердечной деятельности у девушек по сравнению с юношами и независимо от пола к концу учебного года эти показатели имеют тенденцию к снижению (табл. 1).

Систематические занятия циклическими и игровыми видами спорта сопровождаются повышением интенсивности метаболических процессов [6]. Об этом свидетельствуют более высокие, чем в контрольной группе, значения СИ, хотя УИ остается практически неизменным (табл. 2, 3). Кроме этого, полученные данные также свидетельствуют о том, что в становлении регуляции процесса кровообращения наибольшая роль отводится экстракардиальным влияниям, а не интракардиальным рефлексам.

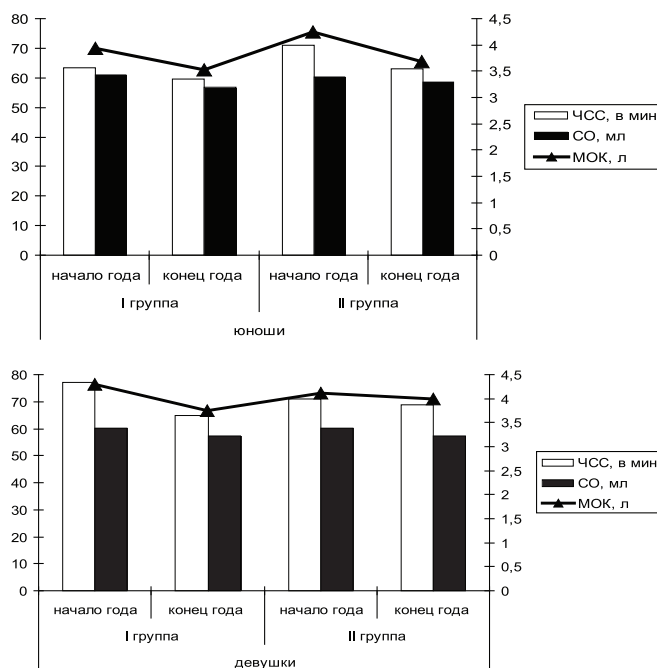


Рис. 1. Медианы показателей МОК, ЧСС и СО у старшеклассников с повышенной (I группа) и обычной (II группа) двигательной активностью.

Таблица 2

Индексы показателей кровообращения у юношей с различной двигательной активностью (медиана и квартили [25-75])

Показатели	I группа (n=38)		II группа (n=31)		Достоверность различий
	Начало года	Конец года	Начало года	Конец года	
	1	2	3	4	
Индекс кровообращения, мл/кг	57,37 [47,36-69,20]	49,44 [40,94-63,11]	64,60 [56,14-83,16]	57,87 [49,58-66,65]	p 1-2 <0,001 p 3-4 <0,001 p 1-3 <0,05 p 2-4 <0,05
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,09 [1,85-2,42]	1,86 [1,55-2,16]	2,30 [2,02-2,81]	2,08 [1,80-2,33]	p 1-2 <0,001 p 3-4 <0,001 p 1-3 <0,05 p 2-4 <0,05
Ударный индекс, мл/м ²	32,95 [30,34-35,94]	31,96 [29,18-34,14]	33,55 [31,09-37,24]	32,81 [29,84-35,75]	p 1-2 <0,05 p 3-4 <0,05
Двойное произведение, у.е.	75,62 [69,00-80,01]	68,40 [62,40-76,25]	85,20 [70,00-97,50]	71,40 [63,80-76,80]	p 1-2 <0,05 p 3-4 <0,001 p 1-3 <0,05

Таким образом, проведенные исследования показали, что у старшеклассников имеющих повышенные учебные нагрузки под влиянием физических тренировок существенно улучшается функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, что проявляется в положительных сдвигах гемодинамики.

Установлено, что систематические занятия циклическими и игровыми видами спортивной деятельности у юношей способствуют поддержанию в течение года систолического и среднединамического артериального давления на относительно высоком уровне, в то время как у подростков, находящихся на обычном двигательном режиме, эти показатели снижаются. Двигательный режим у девушек не отражается на их артериальном давлении.

Индексы показателей кровообращения у девушек с различной двигательной активностью (медиана и квартили [25-75])

Показатели	I группа (n=25)		II группа (n=37)		Достоверность различий
	Начало года	Конец года	Начало года	Конец года	
	1	2	3	4	
Индекс кровообращения, мл/кг	79,58 [63,27-90,36]	68,60 [58,64-76,08]	74,14 [67,26-82,17]	73,61 [59,24-80,48]	p 1-2 <0,01 p 3-4 < 0,05
Ударный индекс, мл/м ²	38,36 [35,11-40,96]	36,66 [34,15-38,67]	36,56 [34,14-39,51]	36,12 [33,12-38,42]	
Сердечный индекс, л/мин./м ²	2,73 [2,34-3,11]	2,41 [2,13-2,63]	2,64 [2,39-2,80]	2,53 [2,14-2,70]	p 1-2 <0,01 p 3-4 < 0,05
Двойное произведение, у.е.	78,20 [68,25-88,55]	67,85 [59,85-78,10]	77,70 [69,30-85,80]	73,00 [67,00-80,50]	p 1-2 <0,001 p 3-4 < 0,05

Регулярные тренировки позволяют повысить производительность сердца в покое. Обеспечение организма кислородом за счет поддержания минутного объема кровообращения на оптимальном для организма уровне у лиц, занимающихся в спортивных секциях, по сравнению с контрольной группой, осуществляется за счет повышения относительной эффективности работы сердца (снижение частоты сердечных сокращений и двойного произведения при относительно низких или неизменных значениях систолического объема).

**CENTRAL HEMODYNAMICS INDICES
IN SENIOR PUPILS WITH INCREASED
EDUCATIONAL AND MOTIVE LOADINGS**

L. A. Mikhaylova¹, S. I. Kimyaeva²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky,

² KGO HEY "Astronautics school", Zheleznogorsk

Abstract. Are examined senior pupils (131 pupils) enrolled in special education program and with various motive mode. Are found sex differences in the level of arterial pressure, cardiac output of blood circulation, heart rate. It is shown that systematic exercises of cyclical and sports games improve the productivity of the heart at rest (reduction of heart rate and double product at a relatively stable level of systolic ejection and minute volume of blood).

Key words: teenagers, central hemodynamics, physical activity, educational loadings.

Литература

1. Аулик И.В. Определение физической работоспособности в клинике и спорте. – М.: Медицина, 1990. – С. 192-200.

Таблица 3

2. Демидов В. А., Мальцев Д. Н., Мавляев Ф.А. Влияние повышенной двигательной активности на кардиогемодинамическую устойчивость подростков в условиях напряженной информационной нагрузки // Физиология человека. – 2008. – № 4. – С. 133-140.

3. Киршина Е.Д. Взаимосвязь учебной и двигательной деятельности старшеклассников во время обучения // Вестник Томского государственного университета. – 2009. – № 319. – С. 169-172.

4. Любомирский Л.Е., Букреева Д.П., Васильева Р.М. Функциональные возможности двигательной

системы детей и подростков с различным уровнем физической тренированности // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 6. – С. 69-76.

5. Лучицкая Е. С., Русанов В. Б. Функциональные особенности гемодинамики подростков в условиях различной двигательной активности // Физиология человека. – 2009. – №4. – С. 43-50.

6. Смирнов И.Е., Поляков С.Д., Хрущев С.В. Избыточная двигательная активность: влияние на здоровье подростков // Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 1. – С. 6-9.

7. Томенко А.А. Уровень двигательной активности школьников и пути его повышения в условиях общеобразовательной школы // Педагогика, психология и медико-биологические проблемы физического воспитания и спорта. – 2008. – № 2. – С. 141-146.

8. Усилов А. А. Гужова П. А., Головин Н. Л. и др. Инновационные подходы в оценке адаптивных возможностей организма школьников с разной двигательной активностью // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура. – 2006. – № 3-1. – С. 55-56.

9. Чинкин А. С., Сибгатулина Г. Ф., Кириллова Т. Г. Центральная гемодинамика и двигательная активность девочек 11-12 лет при различных режимах обучения // Физиология человека. – 2009. – № 3. – С. 140-141.

10. Чубакова В.А., Ростовцева М.Ю., Орел В.Р. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у занимающихся оздоровительной классической аэробикой // Вестник спортивной науки. – 2006. – № 3. – С. 29-32.

Сведения об авторах

Михайлова Людмила Аркадьевна – г. б. н., проф. кафедры физиологии КрасГМУ; e-mail: krasphysiol@mail.ru.

Кимяева Светлана Игоревна – аспирант кафедры физиологии КрасГМУ; e-mail: kimyaeva_si@mail.ru.

© ФУРЦЕВ В. И.

УДК 613.287.8

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЦИАЛЬНО-БЫТОВЫХ ФАКТОРОВ

В. И. Фурцев

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра поликлинической
педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, зав. — д. м. н., доцент М. Ю. Галактионова.

Резюме. В статье показано негативное влияние отдельных социально-бытовых факторов на продолжительность грудного вскармливания. Однако установлено, что показатели распространённости и продолжительности грудного вскармливания среди детей из семей с неблагоприятными социально-бытовыми условиями практически не влияют на показатели официальной статистики по данному разделу (форма № 31) из-за их небольшого количества в общей массе данной популяции. Продолжительность и распространённость грудного вскармливания в большей мере определяется ролью медицинских работников.

Ключевые слова: грудное вскармливание, распространённость, продолжительность, социально-бытовые факторы.

Грудное вскармливание на первом году жизни тесно связано со снижением риска заболеваний и выживанием ребёнка. От степени функциональности питания зависит не только ближайший, но и отдаленный прогноз здоровья. Такие показатели качества последующей жизни, как интеллектуальные способности, физическая и умственная работоспособность, устойчивость к стрессу, формирование иммунитета и многое другое в значительной степени определяются качеством здоровья в раннем возрасте. Успешно организованное исключительно грудное вскармливание с периода новорожденности и первые месяцы жизни позволяет предупредить болезни системы пищеварения, обмена веществ, анемию, острые инфекционные и неинфекционные заболевания, снизить вероятность формирования хронических заболеваний, поддерживать на относительно качественном уровне жизнь детей, страдающих врожденными и генетически обусловленными аномалиями и заболеваниями. Именно такой подход является самым оптимальным вариантом стартового вскармливания детей грудного возраста, гарантирующим качество последующей жизни [3,8].

Искусственное вскармливание ребенка следует рассматривать как вынужденный, крайне нежелательный вариант, который может приводить в большей или меньшей степени к «метаболическому стрессу» со всеми вытекающими из него последствиями [3,5]. Перевод ребенка на вскармливание искусственными смесями без медицинских на то оснований, как со стороны матери, так и со стороны ребёнка следует рассматривать, как профессиональную несостоятельность медицинских работников, имеющих непосредственное отношение к наблюдению за детьми грудного возраста. Систематическая информированность профессорско-преподавательского состава высшего и среднего звена медицинского образования, административно-управленческого аппарата всех уровней здравоохранения, практических врачей и средних медицинских работников всех специальностей, самих матерей и всех членов её семьи о доступности грудного вскармливания практически для

каждой женщины и способность их оказать практическую помощь в становлении и поддержании грудного вскармливания есть реальная перспектива расширения практики грудного вскармливания, сохранения и укрепления здоровья населения. [2,4,5,6,9]. Кроме того, профессиональная организация и поддержка грудного вскармливания в сложившейся социально-экономической обстановке позволяет обеспечить снижение экономической нагрузки, как для отдельно взятой семьи, муниципального образования, так и РФ. В настоящее время (данные официальной статистики за 2010 г.) доля детей получающих грудное молоко более 6 месяцев в России — 40,4%, в Красноярском крае — 48,4%, в г. Красноярск — 72,8%.

Цель: определить влияние социально-бытовых условий семьи на продолжительность грудного вскармливания и их значение в показателях официальной статистики (форма № 31) медицинского учреждения и муниципального образования. [1]

Материалы и методы

Проведена выборка по продолжительности грудного вскармливания из 2812 карт развития ребенка (форма 112) достигших возраста одного года в отчетном году (2008). С помощью участковых медицинских сестёр собрана информация о социально-бытовых условиях семей. В исследование были включены детские поликлиники из трёх районов крупного промышленного города (Красноярск). В зависимости от комплекса социально-бытовых факторов семьи были подразделены на 1) социально благополучные и 2) социального риска. Кроме того среди этих групп мы также выделили 3) малообеспеченные семьи, 4) многодетные семьи, 5) семьи проживающие в общежитии и 6) семьи мигранты.

Описательная статистика результатов исследования представлена в виде процентных долей и их стандартных ошибок (m). Оценку статистической значимости полученных различий производили при помощи непараметрического критерия Пирсона χ^2 с поправкой на непрерывность.

При частоте встречаемости признака менее 5 использовался точный критерий Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Собрать самое большое количество данных (1474) из формы № 112 и получить сведения о социально бытовых условиях семей удалось в районе проживания различных категорий граждан с преобладающей долей проживания студенчества (табл. 1). В благополучных семьях проживало 1429 (96,9±0,15%) детей из их общего количества. Около 3% детей проживало в семьях социального риска. В этом же районе проживало 5,9±2,54% детей из малообеспеченных семей, 3,6±2,58% – из многодетных семей, 7,7±6,34% – из семей, проживающих в общежитиях и 0,7±2,78% – из семей мигрантов.

Анализ показал, что основная часть детей первого района города проживает в благополучных семьях. Доля детей из данной социальной группы, находящихся на грудном вскармливании старше 6 месяцев составила 69,3±1,49%. Количество детей лишенных грудного молока или получавших его менее 3-х месяцев в благополучных семьях составила 18,2±2,02%. При этом необходимо учесть, как отмечено выше, что в данном районе города проживает относительно большое количество студенческих семей. Часть студенческих семей, в силу чаще бытовых условий вынуждены отдавать детей на воспитание и уход своим родителям, проживающих в других муниципальных образованиях. Более половины детей из семей, проживающих в общежитиях и 90±10,0% из семей мигрантов получали грудное молоко более 6 месяцев. В многодетных семьях нами установлено, что доля детей получающих грудное молоко более 6 месяцев, также достоверно ниже, чем в благополучных семьях. Низкая культура вскармливания детей грудного возраста из малообеспеченных семей и семей социального риска, позволила вскармливаться грудью более 6 месяцев достоверно меньшему количеству детей и соответственно составляла 33,3±5,08% и 42,2±7,43%.

В то же время нами достоверно установлено, что дети из семей социального риска и малообеспеченных семей в большем числе случаев лишаются грудного вскармливания в первые месяцы жизни. Так, если из семей мигрантов, семей проживающих в общежитиях и многодетных семей, детей, не получавших грудного молока или получавших его менее 3-х месяцев было в пределах 20%, то в семьях социального риска, группа таких детей составила 51,1±7,54%, и в малообеспеченных – 40,2±5,2% (табл. 1).

Малочисленные группы детей (от 3,1% до 7,7%) проживающих в условиях, отличающихся от условий детей проживающих в благополучных семьях, не оказали существенного влияния на показатели грудного вскармливания по данному району.

С той же направленностью, но несколько другие данные мы получили при анализе 680 карт развития детей из второго района, где проживали преимущественно родители с рабочими специальностями и относительно большим количеством мигрантов (9,0±3,69%). В этом районе города общая доля малообеспеченных, многодетных семей, семей проживающих в общежитиях и семей мигрантов значительно больше (табл. 2). Группа семей социального риска достоверно превышала аналогичную группу первого района более чем в два раза. Продолжительность грудного вскармливания в зависимости от социально-бытовых условий проживания этих семей имеет практически те же параметры, что и в первом районе. Относительное количество детей получавших грудное молоко более 6 месяцев из семей социального риска достоверно меньше, чем в благополучных семьях. В малообеспеченных семьях более половины детей в этом возрасте лишаются грудного молока, однако достоверной разницы между благополучными и малообеспеченными нами не получено. Число детей с продолжительностью грудного вскармливания более 6 месяцев из многодетных семей и семей проживающих в общежитиях в этом районе достоверно не отличалось от аналогичного показателя в благополучных семьях. Среди

Таблица 1

Доля детей получающих грудное вскармливание в зависимости от социальных и бытовых условий семьи (первый район, МУЗ ГДБ № 4)

Показатель	Социальные и бытовые условия												p – по точному критерию Фишера
	Благополучная семья		Семья социального риска		Малообеспеченная семья		Многодетная семья		Общежитие		Семья мигрантов		
Группы	1		2		3		4		5		6		
ГВ	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	
до 3-х мес.	260	18,2±1,02	23	51,1±7,54	35	40,2±5,20	13	24,5±5,96	16	14,1±3,29	-	-	1,2 p<0,0001; 1,3 p<0,0001; 2,5 p<0,01
от 3 до 6 мес.	179	12,5±0,88	3	6,6±3,74	23	26,4±4,75	8	15,1±4,96	30	26,5±4,17	1	10,0±10,0	1-6 p>0,05
от 6 до 12 мес.	990	69,3±1,49	19	42,2±7,43	29	33,3±5,08	22	60,4±6,78	67	59,3±4,64	9	90,0±10,0	1,3 p<0,01 1,4 p<0,01
Итого	1429	96,9±0,15	45	3,1±2,61	87	5,9±2,54	53	3,6±2,58	113	7,7±6,34	10	0,7±2,78	1-6 p>0,05

Примечание: ГВ – грудное вскармливание.

Таблица 2

**Доля детей получающих грудное вскармливание
в зависимости от социальных и бытовых условий семьи (второй район, МУЗ ГДП № 4)**

Показатель	Социальные и бытовые условия												p – по точному критерию Фишера
	Благополучная семья		Семья социального риска		Малообеспеченная семья		Многодетная семья		Общежитие		Семья мигрантов		
Группы	1		2		3		4		5		6		
ГВ	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	
до 3-х мес.	128	20,3±1,60	19	37,3±6,84	12	20,7± 5,62	9	26,5±7,68	8	12,1±4,05	3	4,9±2,79	1,6 p<0,01; 1,2 p<0,05 2,5 p<0,01; 2,6 p<0,01
от 3 до 6 мес.	93	14,8±1,42	12	23,5±6,00	14	24,1±5,22	6	17,1±6,55	14	21,2±5,07	11	18,0±4,96	1-6 p>0,05
от 6 до 12 мес.	408	64,9±1,90	20	39,2±6,9	27	46,5±6,92	19	55,9±8,64	44	66,7±5,85	47	77,0±5,43	2,6 p<0,05
Итого	629	92,5±1,05	51	7,5±3,72	53	7,8±3,72	34	5,0±3,79	66	9,7±3,67	61	9,0±3,69	1-6 p>0,05

Примечание: ГВ – грудное вскармливание.

семей мигрантов, также как и в первом районе, детей получавших грудное молоко более 6 месяцев относительно больше, чем в благополучных семьях, однако как и в первом районе достоверной разницы не установлено.

Небольшие группы детей из семей социального риска (7,5%±3,72) и малообеспеченных семей (7,8±3,72%), где продолжительность грудного вскармливания более 6 месяцев не превышает 50%, также не могли оказать заметного влияния на показатели грудного вскармливания по данному учреждению.

В третьем районе нашего исследования (табл. 3), где количество собранного материала соответствовало практически его количеству по второму району, направленность показателей длительности и распространенности грудного вскармливания в зависимости от социально бытовых условий семьи имела такую же направленность, что и в первых двух районах. Вместе с тем при статистической обработке материала нами не получено достоверной разницы между группами детей из различных социально-бытовых условий. Полученные результаты с одной стороны можно трактовать как малочисленность данного исследования. С другой сто-

роны, в данном районе города территориально расположен городской Центр грудного вскармливания, специалисты которого способны оказать профессиональную помощь в особо сложных ситуациях. Кроме того населению данного района относительно не сложно получить своевременную их помощь и поддержку.

Изучая продолжительность грудного вскармливания в зависимости от указанных социально-бытовых факторов в целом по городу нами установлено, что она имела такую же направленность, как и по каждому району (табл. 4). Доля детей из семей социального риска, находящихся на грудном вскармливании менее трёх месяцев или не получающих его совсем достоверно превышала аналогичную долю детей из благополучных и многодетных семей, семей проживающих в общежитиях и семей мигрантов. Всего 5 из 83 детей мигрантов получали грудное молоко менее трёх месяцев. Достоверно большее количество детей лишенных грудного молока в целом по городу отмечено среди детей из малообеспеченных семей. Относительно большее количество детей получающих грудное молоко в возрастной группе от 6 до 12 месяцев нами выявлено среди семей мигрантов

Таблица 3

**Доля детей получающих грудное вскармливание
в зависимости от социальных и бытовых условий семьи (третий район, МУЗ ГДП № 2)**

Показатель	Социальные и бытовые условия												p – по точному критерию Фишера
	Благополучная семья		Семья социального риска		Малообеспеченная семья		Многодетная семья		Общежитие		Семья мигрантов		
Группы	1		2		3		4		5		6		
ГВ	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	
до 3-х мес.	121	19,4±1,58	11	32,3±8,14	22	27,5±5,02	6	17,6±6,63	13	21,7±5,37	2	16,7±11,24	1-6 p>0,05
От 3 до 6 мес.	104	16,7±1,49	8	23,5±7,38	20	25,0±4,87	10	33,3±8,2	10	16,7±4,86	6	50,0±15,07	1-6 p>0,05
От 6 до 12 мес.	399	63,9±1,92	15	44,1±8,64	38	47,5±5,62	18	52,9±8,69	27	45,0±6,48	4	33,3±14,21	1-6 p>0,05
Итого	614	94,7±0,9	34	5,2±3,86	80	12,3±3,7	34	5,2±3,86	50	7,7±3,81	12	1,9±3,94	1-6 p>0,05

Примечание: ГВ – грудное вскармливание.

Таблица 4

**Доля детей получающих грудное вскармливание
в зависимости от социальных и бытовых условий семьи (все районы исследования)**

Показатель	Социальные и бытовые условия												p – по точному критерию Фишера
	Благополучная семья		Семья социального риска		Малообеспеченная семья		Многодетная семья		Общежитие		Семья мигрантов		
Группы	1		2		3		4		5		6		
ГВ	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	
до 3-х мес.	509	19,0±0,76	53	40,8±4,33	69	31,4±3,14	28	25,2±4,14	37	16,2±2,91	5	6,0±2,59	1,6 p<0,01; 1,2 p<0,0001; 1,3 p<0,0001; 2,5 p<0,0001; 2,6 p<0,0001
от 3 до 6 мес.	376	14,0±0,67	23	17,7±3,36	57	25,9±2,96	24	21,6±3,92	54	23,6±2,81	18	21,7±4,50	1-6 p>0,05
от 6 до 12 мес.	1797	67,0±0,91	54	41,5±4,34	94	42,7±3,34	59	53,2±4,76	138	60,2±3,24	60	72,3±4,88	1-6 p>0,05
Итого	2682	95,4±0,4	130	4,6±1,84	220	7,8±2,14	111	4,1±1,89	229	8,14±1,81	85	3,0±1,86	1-6 p>0,05

Примечание: ГВ – грудное вскармливание.

(72,3±4,88%). Соответственно меньшее количество детей получало грудное молоко больше шести месяцев из групп социального риска, малообеспеченных и многодетных семей. Обращает на себя внимание тот факт, что в многодетных семьях доля детей получавших грудное молоко менее трёх месяцев соответствует аналогичному показателю детей из благополучных семей, в то время как количество детей из этих семей, получавших грудное молоко более 6 месяцев достоверно меньше чем в благополучных семьях и практически соответствует их количеству из групп детей, проживающих в семьях социального риска и малообеспеченных семей.

Анализ доли детей проживающих в семьях социального риска и малообеспеченных семьях, где продолжительность грудного вскармливания достоверно меньше, чем в других изучаемых группах, показал их незначительное количество в общей массе детей в изучаемых районах и в целом по городу (табл. 1,2,3,4). Кроме того, низкую распространенность грудного вскармливания в возрасте от 6 до 12 месяцев в этих группах нивелируют высокие показатели распространенности и продолжительности (табл.1, 2, 3, 4, 5,) грудного вскармливания в семьях мигрантов.

В зависимости от района проживания всех групп семей достоверной разницы между долей детей, получавших

грудное молоко более 6 месяцев нами не получено (табл. 5)

Таким образом, проведенное нами исследование показало, что значительная доля детей из семей социального риска и малообеспеченных семей лишаются грудного молока в возрасте до 3 месяцев. Кроме того, нами отмечено, что в многодетных семьях доля детей получающих грудное молоко после 6 месяцев меньше чем в благополучных семьях, семьях проживающих общежитиях и семьях мигрантов. Также полученные нами предварительные результаты о том, что приближение специализированной медицинской помощи к населению позволяет значительно сократить долю детей лишенных грудного молока в различные сроки грудного возраста. Нами также достоверно установлено, что низкие показатели продолжительности грудного вскармливания детей старше 6 месяцев из семей социального риска – 41,5±4,34% и малообеспеченных – 42,7±3,34 практически не влияют на показатели отчётной формы № 31 данного учреждения из-за небольшого числа детей из этих семей (4,6±1,84% и 7,8, ±2,14% соответственно). Это подтверждается отсутствием достоверной разницы в продолжительности грудного вскармливания среди изучаемых групп в районе территориального расположения городского центра грудного вскармливания (табл. 3).

Таблица 5

**Доля детей получающих грудное вскармливание в возрасте от 6 до 12 мес
в зависимости от социально-бытовых условий семьи и района проживания**

Показатель	Социальные и бытовые условия												p – по точному критерию Фишера
	Благополучная семья		Семья социального риска		Малообеспеченная семья		Многодетная семья		Общежитие		Семья мигрантов		
Группы	1		2		3		4		5		6		
МУЗ	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m	
ГДБ № 4	990	69,3±1,49	19	42,2±7,43	29	33,3±5,08	22	60,6±6,78	67	59,3±4,64	9	90± 10,0	1-6 p>0,05
ГДП № 4	408	64,9±1,90	20	39,2±6,90	27	46,5±6,92	19	55,9±8,14	44	66,7±5,85	47	77,0±5,43	1-6 p>0,05
ГДП № 2	399	63,9±1,92	34	44,1±8,64	80	47,5±5,02	18	52,9±8,69	27	45,0±6,48	4	33,3±14,21	1-6 p>0,05
Итого	1797	96,1±0,46	73	3,9±2,28	136	7,27±2,23	59	3,16±2,3	138	7,38±6,34	60	3,2±2,29	1-6 p>0,05

THE DURATION OF BREASTFEEDING ACCORDING TO SOCIAL AND EVERYDAY FACTORS

V. I. Furtsev

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno – Yasenetsky

Abstract. The paper shows the negative influence of some social and everyday factors to the duration of breastfeeding. However, it was found that the prevalence and duration of breastfeeding among children from families with poor social conditions do not affect to the indices of official statistics under this section (Form number 31) because of their small number in the total mass of the population. The duration of breastfeeding to a greater extent determined by the role of health professionals.

Key words: breastfeeding, prevalence, duration, social and everyday factors.

Литература

1. Абольян Л.В. Практика охраны, поддержки и поощрения грудного вскармливания в детских амбулаторно-поликлинических учреждениях: пособие для врачей. – М., 2003. – 79 с.

2. Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Тамазян Г.В. и др. Особенности вскармливания детей первого года жизни (по материалам анкетирования детей в Московской области) // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т 3, № 6. – С. 12-15.

3. Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. – СПб., 1998. – 260 с.

4. Гмошинская М.В. Оценка эффективности разработанной системы поддержки грудного вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации // Вопросы детской диетологии. – 2009. – Т 7, № 1. – С. 26-36

5. Ладодо К.С. Рациональное питание детей раннего возраста. – М.: Миклош. – 2009. – 319 с.

6. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. – М., 2009. – 63 с.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета и прикладной программы STATISTICA. – М.: МедиаСфера, 2003. – 312 с.

8. Руководство по детскому питанию / Под ред. В. А. Тутельяна, И.Я. Коня. – М., 2004. – 662 с.

9. Фурцев В.И. Национальная научно-практическая программа «Питание детей грудного возраста» – стратегия государственной значимости // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т 3, № 6. – С. 43-46.

Сведения об авторах

Фурцев Владимир Иванович – к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: vladimir.furtsev@yandex.ru.

© КОРЕЦКАЯ Н. М.

УДК 616-002.5-053.2(571.51)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ И ДИНАМИКА ЕЕ СТРУКТУРЫ У ДЕТЕЙ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Н. М. Корецкая

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра туберкулеза с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Н. М. Корецкая.

Резюме. Проанализирована заболеваемость туберкулезом детей Красноярского края за последнее 10-летие и выделено два периода: положительных (2003-2009 гг.) и отрицательных (2010-2012 гг.) сдвигов. Показано, что несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом детей за 10 лет с 32,4 до 25,8 на 100 тыс. детского населения, имелся рост их доли в структуре заболевших туберкулезом и рост заболеваемости детей из контакта с бактериовыделителем в 2 раза. Установлены отличия в структуре заболеваемости туберкулезом детей между первым и последним годами наблюдения; отмечены положительные сдвиги в виде отсутствия случаев милиарного туберкулеза, туберкулеза мозговых оболочек и ЦНС. Сделано заключение о необходимости повышения уровня знаний врачей общей лечебной сети по вопросам выявления и диагностики туберкулеза у детей.

Ключевые слова: дети, туберкулез, заболеваемость, структура.

Заболееваемость детей туберкулезом (ТБ) – важный прогностический показатель, отражающий общую эпидемиологическую ситуацию в регионе [3,14,15], что связано с развитием заболевания в этой возрастной группе населения непосредственно после контакта с источником инфекции [9]. Ухудшение эпидемиологической ситуации по ТБ, начавшееся с начала 90-х годов прошлого века, было

связано с объективными и субъективными причинами: снижение уровня социально-экономических условий жизни, усиление миграционных процессов, ухудшение показателей общего здоровья населения, патоморфоз туберкулезной инфекции, сокращение расходов на здравоохранение, в том числе на противотуберкулезные профилактические мероприятия. В результате перечисленного все проблемы

российского общества отразились на самой уязвимой его части – на детях [9]. В целом по Российской Федерации (РФ) в период с 1992 по 2001 гг. показатель регистрируемой заболеваемости ТБ детей 0-14 лет вырос более чем вдвое (с 9,4 до 19,1 на 100000 детского населения) и в последующие пять лет изменился незначительно (небольшие колебания в пределах 16,2-16,4 на 100000 детского населения); с последующим снижением в 2008-2009 гг. до 14,6 на 100000 [14].

В Красноярском крае в период с 1990 по 2001 гг. показатель заболеваемости туберкулезом (ПЗТ) детей вырос с 7,0 до 33,2 на 100000 детского населения, то есть отрицательные сдвиги в эпидемиологии детского ТБ в нашем регионе были выражены намного значительнее.

Следует отметить, что для установления диагноза ТБ у детей часто используются субъективные критерии, в связи с чем ПЗТ данной возрастной группы в значительной мере зависит от организации выявления и случаев регистрации заболевания [1,9]. Кроме того, на уровень ПЗТ все чаще оказывает влияние внедрение современных цифровых технологий обследования. Так, применение метода компьютерной томографии (КТ) позволяет выявлять минимальную гиперплазию внутригрудных лимфатических узлов, связанную с ТБ [2,9,12]. Важную роль сыграло и внедрение в практику Диаскинтеста: в 2011 году в РФ у 35,7% детей 0-14 лет ТБ был выявлен с его использованием [1].

Цель исследования – изучить динамику заболеваемости ТБ детей 0-14 лет, проживающих на территории Красноярского края, за 10-летний период (2003-2012 гг.) и провести сравнительный анализ ее структуры за первый и последний годы наблюдения.

Материалы и методы

В работе использованы материалы официальной статистики (форма № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и форма №33 «Сведения о больных туберкулезом») за период 2003-2012 гг. Анализировалась динамика ПЗТ детей, возрастно-половой состав заболевших, их удельный вес в общей структуре заболеваемости ТБ, показатели активного выявления заболевания (охват туберкулиновыми пробами), структура клинических форм специфического процесса, частота бактериовыделения, а также соотношение впервые выявленных больных активным ТБ детей к взятым на учет по IIIa группе диспансерного наблюдения (впервые выявленные лица с посттуберкулезными изменениями). В разработку взяты все случаи впервые выявленного ТБ у детей, проживающих на территории Красноярского края в 2003 г. (163 чел. – I гр.) и в 2012 г. (120 чел. – II гр.). Результаты исследования были оценены согласно общепринятым методам статистического анализа. Достоверность полученных результатов оценивалась по критерию t -Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2003 году ПЗТ детей в Красноярском крае составлял 32,4 на 100000 детского населения (рис. 1), что равно

в два раза превышало аналогичный показатель в РФ. Далее, в период с 2004 по 2009 гг., ПЗТ детей в нашем регионе снижался и максимальный темп его снижения наблюдался в 2009 году (-17,7%). С 2010 года ПЗТ начал расти, достигнув 25,8 на 100000 детского населения в 2012 г. (темпы прироста к 2011 году составил +25,8%).

Сопоставление ПЗТ с показателями активного выявления ТБ у детей с помощью туберкулинодиагностики показало, что снижение ПЗТ в 2007 и 2009 гг. не носило истинного характера, так как именно в эти годы имело место резкое снижение охвата детей 0-14 лет данным обследованием (68,7% и 79,3%), что было связано с перебоями в обеспечении туберкулином. В остальные годы наблюдения охват туберкулинодиагностикой детского населения не падал ниже 97,1% (рис. 2).

Доля детей в структуре ПЗТ всего населения (данные формы №8) составляла от 2,7% в 2009 г. до 4,4% – в 2012 году. Увеличение доли детей в общем количестве впервые выявленных заболевших в 2012 году, по сравнению с 2011 годом, с 3,3% до 4,4% – неблагоприятный признак, свидетельствующий об ухудшении ситуации по ТБ в популяции [4]. Особую тревогу вызывает высокий уровень заболеваемости ТБ детей (0-17 лет) из контактов и особенно его рост в динамике. Так, если в 2003 году (I гр.) ПЗТ детей, находящихся в контакте с бактериовыделителями, составлял 563,9 на 100000 контактных, то в 2012 году (II гр.) этот показатель возрос почти в 2 раза и достиг 1068,3 на 100000 контактных, то есть был выше общей заболеваемости ТБ населения этого возраста в 41,1 раза. Соответствующие

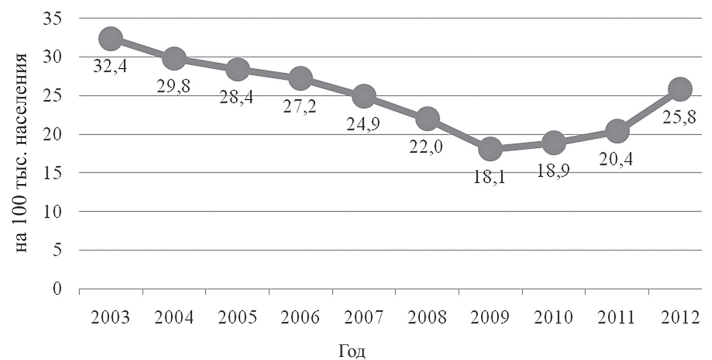


Рис. 1. Заболеваемость туберкулезом детей в Красноярском крае (2003-2012 гг.).

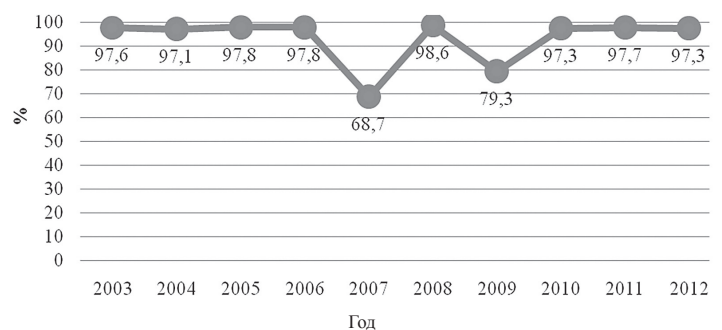


Рис. 2. Охват детей туберкулиновыми пробами (2003-2012 гг.).

показатели по РФ за 2010 год составили 659,9 на 100000 контактных и 34,7 раза [14]. Заболееваемость детей, имеющих контакт с больными, не выделяющими микобактерии туберкулеза, была значительно меньше и составила по группам 91,6 и 41,0 на 100000 контактных, что ниже в 6,2 и 26,1 раза заболееваемости контактных с бактериовыделителями. Этот факт еще раз доказывает необходимость особого внимания к работе с бактериовыделителями как наиболее эпидемиологически опасной группой больных ТБ, особенно с учетом установленной их возросшей опасности (в 2003 году массивное бактериовыделение наблюдалось у 56,5% впервые выявленных больных ТБ, а в 2012 году этот показатель возрос до 65,5%).

Нельзя не согласиться с мнением ряда авторов, считающих, что сохраняющаяся высокая и особенно растущая заболееваемость детей из очагов туберкулезной инфекции требует пересмотра подходов к методике профилактических мероприятий в этой группе лиц [6,7], а также разработки и принятия в масштабах страны концепции превентивного лечения детей в бактериальных очагах туберкулезной инфекции, особенно с наличием множественной лекарственной устойчивости возбудителя [3].

Изучение гендерного состава заболевших ТБ детей показало, что он не изменился: и в I-й и во II-й гр. преобладали девочки (55,8% и 55,2%). Это преобладание прослеживалось и в младшей возрастной группе (0-3 года), что отличается от данных других авторов [4,5]. Удельный вес заболевших детей в возрасте до 1 года не изменился и составил по группам 2,4% и 2,5%, что значительно ниже, приводимого в литературе [10]. Однако в динамике произошло изменение удельного веса заболевших в других возрастах. Так, если в I-й гр. доля заболевших детей дошкольного возраста составляла $39,4 \pm 3,8\%$, то во II-й она увеличилась до $51,6 \pm 4,6\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о возросшей опасности риска инфицирования детей данного возраста. Соответственно снизился удельный вес заболевших ТБ детей в возрасте 7-14 лет с $60,6 \pm 3,8\%$ в I-й гр. до $48,4 \pm 4,6\%$ во II-й ($p < 0,05$), что отмечено и по другим регионам [12], однако в Красноярском крае доля заболевших детей этого возраста значительно выше.

Изучение структуры клинических форм ТБ у детей I-й и II-й гр. (табл.1) показало выраженные ее изменения в динамике. При увеличившемся с $72,4 \pm 3,5\%$ в I-й гр. больных до $89,2 \pm 2,8\%$ – во II-й ($p < 0,001$) удельном весе первичного ТБ среди всех случаев впервые выявленного специфического процесса, включая его внелегочную локализацию, в структуре заболееваемости во II-й гр. не было ни одного случая долокальной формы – туберкулезной интоксикации (в I-й гр. ее удельный вес составил $8,0 \pm 2,1\%$, $p < 0,001$). Необходимо отметить, что в других регионах в настоящее время на ее долю приходится от 10,2% [8] до 16,7% [12]. В этой связи отсутствие туберкулезной интоксикации в структуре заболееваемости детей в Красноярском крае нельзя расценивать как

проявление патоморфоза – это всего лишь результат гиподиагностики данной формы специфического процесса.

В динамике отмечено и еще одно очень важное изменение структуры впервые выявленного ТБ у детей, а именно, рост удельного веса ТБ органов дыхания с $80,3 \pm 3,1\%$ до $95,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$) с одновременным снижением доли внелегочного ТБ с $11,7 \pm 2,5\%$ до $5,0 \pm 2,0\%$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что данная тенденция наблюдается и в целом по России [2,14], и по отдельным ее регионам [3,4,15]. По мнению ряда авторов снижение выявления внелегочных форм ТБ свидетельствует о недостаточной настороженности врачей общей лечебной сети и недовыявлении фтизиатрами больных на ранних стадиях заболевания, следствием чего является рост оперативных вмешательств у больных с внелегочным ТБ и инвалидизация детей с данной патологией [2,14].

Рассмотрение структуры ТБ органов дыхания показало, что преобладающей формой специфического процесса в обеих группах был ТБ внутригрудных лимфатических узлов, составивший соответственно $64,1 \pm 4,2\%$ и $80,7 \pm 3,7\%$, причем в динамике его удельный вес достоверно возрос ($p < 0,001$), что в значительной мере связано с применением КТ для обследования детей в современных условиях. Считается, что преобладание туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов характерно для территорий с высокой заболееваемостью ТБ детей [8]. В отличие от других авторов [11], нами в динамике не отмечено увеличение удельного веса первичного туберкулезного комплекса

Таблица 1

Структура клинических форм впервые выявленного туберкулеза у детей I-й и II-й группы (абс, %; $P \pm m$)

Клинические формы	Группы наблюдения				P _{1-п}
	I-я (2003 г) n ₁ = 163		II-я (2012 г) n _п = 120		
	абс	%	абс	%	
Туберкулезная интоксикация	13	$8,0 \pm 2,1$	-	-	<0,001
Туберкулез органов дыхания, из них:	131	$80,3 \pm 3,1$	114	$95,0 \pm 2,0$	<0,001
первичный туберкулезный комплекс	21	$16,0 \pm 3,2$	15	$13,2 \pm 3,2$	>0,05
туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	84	$64,1 \pm 4,2$	92	$80,7 \pm 3,7$	<0,001
диссеминированная	3	$2,3 \pm 1,3$	2	$1,7 \pm 1,2$	>0,05
милиарная	1	$0,8 \pm 0,8$	-	-	>0,05
очаговая	2	$1,5 \pm 1,1$	-	-	>0,05
инфильтративная	13	$9,9 \pm 2,6$	4	$3,5 \pm 1,7$	<0,05
туберкулема	1	$0,8 \pm 0,8$	-	-	>0,05
туберкулезный плеврит	6	$4,6 \pm 1,8$	1	$0,9 \pm 0,9$	<0,05
Внелегочный туберкулез, из них:	19	$11,7 \pm 2,5$	6	$5,0 \pm 2,0$	<0,05
мозговых оболочек и ЦНС	3	$15,8 \pm 8,4$	-	-	<0,001
костей и суставов	5	$26,3 \pm 10,1$	4	$66,6 \pm 19,2$	>0,05
мочеполовых органов	3	$15,8 \pm 8,4$	-	-	>0,05
периферических лимфатических узлов	7	$36,8 \pm 11,0$	1	$16,7 \pm 15,2$	>0,05
глаз	1	$5,3 \pm 5,1$	1	$16,7 \pm 15,2$	>0,05
Всего	163	100,0	120	100,0	

(табл. 1). Положительным моментом является снижение доли инфильтративного ТБ легких с $9,9 \pm 2,6\%$ в I-й гр. до $3,5 \pm 1,7\%$ во II-й ($p < 0,05$); снизился и удельный вес экссудативного плеврита с $4,6 \pm 1,8\%$ до $0,9 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), что соответствует литературным данным [15]. Необходимо отметить тенденцию к снижению доли бактериовыделителей в динамике с $5,3 \pm 2,0\%$ до $1,8 \pm 1,2\%$ ($p > 0,05$). Случаев деструктивного ТБ в обеих группах не было.

Структура внелегочного ТБ в динамике характеризовалась тенденцией к снижению удельного веса ТБ периферических лимфатических узлов с $36,8\%$ до $16,7\%$ и росту доли ТБ костей и суставов с $26,3\%$ до $66,6\%$. Однако в обоих случаях различия недостоверны ($p > 0,05$). Необходимо отметить важные положительные изменения в структуре заболеваемости в виде отсутствия случаев ТБ мозговых оболочек и ЦНС, а также милиарного ТБ во II-й гр. больных (в I-й гр. — соответственно $15,8\%$ и $0,8\%$).

Следует остановиться на оценке эффективности диагностики и выявления ТБ. Дело в том, что особенностью детского организма является возможность самопроизвольного излечения от ТБ путем отграничения очагов воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Такой исход ТБ в виде формирования кальцинатов наиболее часто наблюдается при поражении внутригрудных лимфатических узлов. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются при рентгенобследовании по поводу положительной чувствительности к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л или другой патологии. В связи с этим косвенно о качестве диагностической работы среди детского населения можно судить на основе сведений о доле детей 0-14 лет, взятых на учет по IIIА группе диспансерного наблюдения, ко всем детям с впервые выявленным ТБ [9,14]. Этот показатель в I-й гр. составил $20,5 \pm 2,8\%$, а во II-й, — возрос до $25,9 \pm 3,4\%$. Считается, что если данных детей выявлять своевременно, то официальные статические показатели заболеваемости ТБ детей могут увеличиться почти на $1/3$ [14]. При этом соотношение впервые выявленных детей с активным ТБ и с неактивными изменениями уменьшилось с $3,6:1$ в I-й гр. до $2,9:1$ во II-й. Данные изменения с одной стороны рассматриваются как признак сохраняющейся напряженности эпидемиологической ситуации по ТБ среди детей [13] и требуют увеличения объема и повышения качества обучающих мероприятий, проводимых фтизиатрами с врачами педиатрами общей лечебной сети, что в свою очередь позволит повысить своевременность направления детей на консультацию к фтизиатру [9]; с другой стороны, — увеличение числа детей, зарегистрированных в IIIА группе диспансерного учета, связывается с применением современных методов диагностики, и в частности, КТ [1].

Таким образом, за 10-летний период в заболеваемости туберкулезом детей можно выделить два периода: 2003-2009 гг. — положительных сдвигов (темп убыли — $44,1\%$) и 2010-2012 гг. — отрицательных (темп прироста + $29,8\%$). Несмотря на снижение ПЗТ за 10 лет с $32,4$ до $25,8$ на 100 тыс. детского населения, доля детей в структуре заболеваемости

туберкулезом возросла с $3,6$ до $4,4\%$, что свидетельствует об ухудшении ситуации по заболеваемости туберкулезом в популяции. В 2 раза возросший ПЗТ детей из контактов с бактериовыделителями свидетельствует с одной стороны о повышении эпидемиологической опасности последних, а с другой, — требует пересмотра подходов к методике профилактических мероприятий. Изменение структуры заболеваемости ТБ детей в 2012 году, по сравнению с 2003 года, характеризуется ростом удельного веса туберкулеза органов дыхания на фоне снижения доли внелегочного туберкулеза, а также ростом доли локальных форм первичного туберкулеза при отсутствии случаев туберкулезной интоксикации. В 2012 году положительным моментом является отсутствие случаев милиарного туберкулеза, мозговых оболочек и ЦНС, а также тенденция к снижению доли впервые выявленных больных туберкулезом детей с бактериовыделением.

Необходимо повышение фтизиатрической настороженности и уровня знаний врачей общей лечебной сети по вопросам выявления и диагностики туберкулеза у детей путем включения этих тем в рабочие программы циклов усовершенствования педиатров.

TUBERCULOSIS MORBIDITY AND DYNAMICS OF ITS STRUCTURE IN CHILDREN OF KRASNOYARSK REGION

N. M. Koretskya

Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. It is analyzed the tuberculosis morbidity in children of Krasnoyarsk region for the last 10 years and were allocated two periods: the positive (2003-2009) and negative (2010-2012) changes. It is shown that despite the reduction of tuberculosis morbidity in children during 10 years from 32.4 to 25.8 per 100 thousand of the children population, there was a rise of their share in the structure of tuberculosis cases and the increasing of the morbidity in children from the contact with MbT in 2 times. Were identified the differences in the structure of tuberculosis in children between the first and last years of supervision, were marked positive changes in the forms of absence of miliary tuberculosis, tuberculosis of the meninges and central nervous system. It is concluded that must be improved the level of knowledge of doctors in general health care at the questions of diagnosis of tuberculosis in children.

Key words: children, tuberculosis, morbidity, structure.

Литература

1. Аксенова В.А. Заболеваемость туберкулезом детей в России в условиях внедрения современных методов выявления и профилактики заболевания // Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации: материалы 1-го конгресса ассоциации. «Национальная ассоциация фтизиатров» — СПб., 2012. — С. 390-392.
2. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Лебедева Л.В. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Российской Федерации // Туберкулез в России,

год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 210.

3. Александрова Е.Н., Морозова Т.И., Докторова Н.П. и др. Заболеваемость туберкулезом детей в Саратовской области: вчера и сегодня // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 1. – С. 16-20.

4. Белогорцева О.Н., Симоненкова Н.В., Звягельская Е.Г. и др. Заболеваемость туберкулезом детей и подростков в Украине // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению: материалы научно-практической конференции. – СПб., 2011. – С. 20-21.

5. Ванюков А.Л., Мордык А.В., Цыганкова Е.А. и др. Социально-эпидемиологические и клинические особенности туберкулеза у детей раннего возраста // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – № 1. – С. 70-73.

6. Волчкова И.Л., Панкратова Л.Э., Чхетия Н.М. и др. Анализ факторов риска, формирующих туберкулез у контактных детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 94.

7. Колесник Н.С. Проблемы и пути выявления туберкулеза у детей из очагов туберкулезной инфекции // XXII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – М., 2012. – С. 262.

8. Корнева Н.В., Афонин Д.Н. Выявление и диагностика туберкулеза органов дыхания у детей в территориях Северо-Западного региона // Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению: материалы научно-практической конференции. – СПб., 2011. – С. 100-101.

9. Михайлова Ю.В., Сон И.М., Скачкова Е.Н. и др. Распространение туберкулеза среди детей и подростков в Российской Федерации (анализ данных официальной статистики)

// Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 1. – С. 5-10.

10. Поддубная Л.В., Егошина И.Ю. Методы выявления туберкулеза у детей и подростков // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – с.114-115.

11. Поддубная Л.В., Шилова Е.П. Туберкулез у детей и подростков из очагов туберкулезной инфекции // Новые горизонты: инновации и сотрудничество в медицине и здравоохранении: материалы IX российско-немецкой научно-практической конференции Форума им. Р. Коха и И.И. Мечникова. – Новосибирск, 2010. – С.243-244.

12. Попова Ю.В., Шишкова Л.И., Коваленко Г.Е. Сравнительный анализ заболеваемости туберкулезом у детей г. Владивостока с учетом использования современных методов диагностики // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 5. – С.122.

13. Титлова И.В., Азаматова М.М., Фаттахова Л.З. и др. Эпидемиологические тенденции туберкулеза у детей и подростков в Республике Башкортостан // Туберкулез в России, год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 224.

14. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2011. – 280 с.

15. Филиппов А.В., Овсянкина Е.С., Денисова Л.С. Изменения структуры показателя детской заболеваемости туберкулезом в условиях напряженной эпидемиологической ситуации // Туберкулез в России, год 2007: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 226.

Сведения об авторах

Корецкая Наталья Михайловна – г. м. н., проф., зав. кафедрой туберкулеза с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: kras-kaftuber@mail.ru.

Случаи из практики



© КОЗЛОВ Е. В., ПЕТРОВА М. М., ПОЛИКАРПОВ Л. С., ДЕРЕВЯННЫХ Е. В.

УДК 616.24:615.065

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЕ ПРИЕМОМ АМИОДАРОНА

Е. В. Козлов, М. М. Петрова, Л. С. Поликарпов, Е. В. Деревянных

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Аргюхов; кафедра пропедевтики
внутренних болезней, и. о. зав. – к. м. н., доц. А. Г. Иванов.

Резюме. В настоящее время в клинике внутренних болезней нередко встречается полиморбидность различных заболеваний и, следовательно, одновременное назначение врачами различных специальностей нескольких лекарственных средств, что может вызвать и усугубить развитие побочных эффектов. В данной статье представлены клинические случаи поражения легких у трех пациентов на фоне приема амиодарона, страдающих персистирующей формой фибрилляции предсердий. Проанализированы клиническая картина, динамика лабораторных и инструментальных методов обследования, на основании которых у больных был диагностирован экзогенно-аллергический альвеолит лекарственной этиологии («амиодароновое лёгкое»).

Ключевые слова: «амиодароновое лёгкое», лекарственно-индуцированное поражение легких.

Последние десятилетия одной из актуальных проблем современной медицины является развитие побочных эффектов лекарственных средств. При этом увеличивается частота разнообразных побочных эффектов, что обусловлено стремительным развитием фармакологии и появлением в клинической практике все новых препаратов.

В 1882 году W. Osler впервые описал лекарственное поражение легких у больного с некардиогенным отеком легкого, развившимся в результате приема опиатов. Впоследствии российский ученый Е.А. Аркин в 1901 году, наблюдая за системной реакцией (анорексия, астения, лихорадка, диспепсические расстройства и др.), появившейся у больного одновременно с кожной сыпью после втирания серно-ртутной мази, высказал предположение о том, что данный симптомокомплекс вызван воздействием лекарственных средств, и впервые употребил термин «лекарственная болезнь». В 1957 году Е.М. Тареев ввел этот термин в клиническую практику, сравнив лекарственную болезнь с сывороточной болезнью.

Диагностировать заболевание легких, индуцированное лекарствами, не просто из-за отсутствия специфических клинических и морфологических проявлений, особенно у пожилых людей, которые зачастую страдают коморбидной патологией, в связи с назначением нескольких лекарственных средств врачами различных специальностей.

Факторы риска развития побочных эффектов лекарственных средств: пожилой возраст [8], профессия (медицинские работники), нарушение функции печени и/или почек, высокая кумулятивная доза, продолжительность приема, хронические заболевания органов дыхания, аллергические реакции в анамнезе, радиация, особенности гормональных и метаболических реакций, лекарственная полипрагмазия [1,2,6,9,13].

По данным ряда исследований, частота лекарственно-индуцированных поражений легких (ЛИПЛ) составляет в общей структуре заболеваемости около 5%, достигая среди госпитализированных больных 15–25% [2,5].

Однако в связи с гиподиагностикой лекарственного поражения легких весьма затруднительно точно оценить распространенность ЛИПЛ. В связи с полипрагмазией (одновременное назначение 7-8 лекарственных препаратов для лечения одного заболевания), встречающейся довольно часто в настоящее время, недооценивание врачами начальных проявлений ятрогенного поражения, низким разрешением рентгенографии грудной клетки по сравнению с компьютерной томографией, невозможностью выполнить инвазивные диагностические процедуры в связи с тяжелым состоянием онкологических больных, когда ЛИПЛ встречаются часто, а также неспецифичностью симптомов лекарственного поражения легких, распознать лекарственную болезнь бывает очень сложно [12].

Одним из наиболее частых препаратов, обладающих легочной токсичностью, является амиодарон, при этом в литературных источниках поражение легких, вызванное действием амиодарона, имеет несколько названий:

«амиодароновое легкое», «кордароновая» пневмопатия, фосфолипидоз легких.

Уже более 35 лет амиодарон (кордарон) используется в клинической практике врачами различных специальностей и является препаратом выбора для профилактики и лечения желудочковой и наджелудочковой аритмии [14]. По данным Н. Rotmensch с соавт. (1984) риск токсического эффекта возрастает с увеличением концентрации его в плазме крови. Легочная токсичность данного препарата обусловлена нарушением нормального метаболизма эндогенных фосфолипидов, которые на фоне длительного приема амиодарона накапливаются в легочной ткани [11]. Особенность фармакокинетики амиодарона во многом связана с очень длительным периодом полувыведения – в течение 6-12 мес [14]. Поэтому для «амиодаронового легкого» в подавляющем большинстве случаев типично медленное начало, вялотекущее улучшение после отмены препарата, возможное развитие или рецидив симптомов после прекращения приема [7]. Поражение легких, вызванное амиодароном, развивается во временном интервале от нескольких недель до нескольких лет терапии данным лекарственным средством (в среднем через 18-24 мес.) [1,12].

Первое описание токсического действия амиодарона с развитием пневмопатии принадлежит Н. Rotmensch с соавт. (1980). Они наблюдали 50-летнего пациента, у которого развился симптомокомплекс в виде прогрессирующей одышки, выраженной гипоксемии, рентгенологической картины многофокусной инфильтрации легочной ткани и рестриктивных нарушений легочной вентиляции.

Хроническая форма «амиодаронового легкого» по литературным и нашим данным (проанализировав проспективно истории болезни пациентов кардиологического и пульмонологического отделения за период 2010-2012 гг.) развивается у 0,1% больных, получавших невысокие дозы препаратов в течение длительного времени и от 5 до 15% у пациентов, принимающих более 500 мг в сутки данного препарата [1,2,7,10]. При этом считается, что низкие дозы амиодарона являются безопасными, но развитие «амиодаронового легкого» по данным литературы наблюдается и у людей, принимающих его в течение двух лет по 1 таблетке (200 мг) в день [7]. Установленный в кратчайшие сроки от развития клинической симптоматики диагноз и назначенное более раннее лечение, как правило, приводят к благоприятному прогнозу [15]. Смертность от токсического действия амиодарона на легочную ткань у пациентов, принимающих более 400 мг в сутки, составляет от 5 до 10% [7], а при развитии острого респираторного дистресс-синдрома, требующего искусственной вентиляции легких, смертность достигает от 50 до 100% [5,10]. Причиной побочного действия препарата является как неосведомленность врачей и пациентов, получающих препарат [3], так и незнание фармакокинетики.

Цель исследования: показать взаимосвязь между длительностью приема препарата, дозой, развитием респираторных синдромов с учетом клинко-лабораторной динамики на примере трех клинических случаев.

Таблица 1

Длительность и суточная доза препарата амиодарон у данных пациентов

	Длительность приема (лет)	Доза (мг в сутки)
Больная Н., 78 лет	5	200
Больной М., 70 лет	1	600
Больной Б., 75 лет	2	400

За период 2010-2012 гг. в отделении пульмонологии МБУЗ ГКБСМП им. Н. С. Карповича г. Красноярск находилось на стационарном лечении трое пациентов с впервые установленным диагнозом «амиодароновое легкое». Всем больным амиодарон назначался по поводу персистирующей формы фибрилляции предсердий. В табл.1 представлена суточная доза и длительность приема амиодарона у данных пациентов.

Из анамнеза установлено, что все больные имели длительный стаж кардиальной патологии с периодически возникающими приступами стенокардии, связанными с физическими нагрузками (ходьба по ровному месту от 100 до 500 метров или подъем на 2-й этаж), сердечная недостаточность различного функционального класса, персистирующая форма фибрилляции предсердий, гипертоническая болезнь. Все трое пациентов постоянно принимали базисную антиангинальную, антиаритмическую и гипотензивную терапию, наблюдались у кардиолога по месту жительства.

Во всех случаях развитие заболевания имело схожую клиническую картину, проявляющуюся с постепенного развития и прогрессирования дыхательной недостаточности (нарастанием одышки смешанного характера, связанной в последующем с незначительными физическими нагрузками (самообслуживание)), сопровождающиеся проявлениями интоксикационного и бронхитического синдромов.

На момент поступления состояние данных больных было расценено как тяжелое. Нарушения сознания не наблюдалось. Ввиду прогрессирования дыхательной недостаточности положение «ортопноэ», физическая активность снижена. При сборе жалоб и анамнеза пациенты отвечали на вопросы короткими предложениями. Кожные покровы бледные, с выраженным акроцианозом. Периферические лимфатические узлы не пальпировались. Костно-суставная система

Таблица 2

Основные клинические параметры

	ЧДД в мин.	SpO ₂ , %	ЧСС в мин	АД мм рт. ст.	Температура тела, °С
Больная Н.	24	84	110	130/80	37,7
Больной М.	28	85	114	130/80	37,8
Больной Б.	26	82	120	110/70	38,4

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений; SpO₂ – сатурация крови; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление.

без видимых патологических изменений. Движения в суставах в полном объеме, безболезненные. Дыхание через нос не затруднено. Грудная клетка: расширены межреберные промежутки, обе половины грудной клетки

Таблица 3

Лабораторные показатели у наблюдаемых больных на момент поступления в стационар

Показатель	Больная Н.	Больной М.	Больной Б.	Норма [4]	
				Мужчины	Женщины
Эритроциты, 10 ⁹ /л	4,2x10 ¹² /л	3,84x10 ¹² /л	3,49 x10 ¹² /л	3,1-5,7	3,4-5,2
Гемоглобин, г/л	139	145	112	122-168	110-156
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	189x 10 ⁹ /л	448x10 ⁹ /л	403 x10 ⁹ /л	180-320	180-320
Гематокрит, %	39,1	36,3	31,3	30-49,5	31,5-45
Цветной показатель	0,9	0,9	0,91	0,85-1,05	0,85-1,05
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,2x10 ⁹ /л	9,9x10 ⁹ /л	15,8 x10 ⁹ /л	4,0-8,8	4,0-8,8
Базофилы, %	0	1	0	<1	<1
Эозинофилы, %	4	1	1	0,5-5	0,5-5
Нейтрофилы (палочкоядерные), %	7	7	8	1-6	1-6
Нейтрофилы (сегментоядерные), %	62	81	72	47-72	47-72
Лимфоциты, %	16	6	14	19-37	19-37
Моноциты, %	6	4	4	3-11	3-11
СОЭ, мм/час	53	54	66	15-20	15-20
Билирубин прямой, мкмоль/л	5,8	3,6	3,9	<4,3	<4,3
Билирубин не прямой, мкмоль/л	8,5	15,5	8,1	<17,1	<17,1
АлАТ, ЕД/л	22,5	20,1	39,1	<41	<31
АсАТ, ЕД/л	18,5	14,7	46,8	<37	<31
Сиаловые кислоты, у.е.	286	300	301	135-200	135-200
Серомукоид, у.е.	0,43	0,51	0,5	0,13-0,2	0,13-0,2
СРБ, мг/л	124	153	210	<10	<10
ЛДГ, ммоль/л	459	374	649	<250	<250
Мочевина, ммоль/л	9,8	6	7,7	2,9-7,5	2,9-7,5
Креатинин, мкмоль/л	86,4	76,8	99,4	62-115	53-97
К, ммоль/л	4,9	4,72	4,5	3,5-5,1	3,5-5,1
Na, ммоль/л	143	143,1	139	132-146	132-146
Общий белок, г/л	69,5	75	72,2	62-81	62-81
IgE, ЕД/мл	31,9	75,7	60	<100	<100
ЦИК, у.е.	60	60	95	<100	<100

Примечание: К – калий, Na – натрий, АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатамино-трансфераза.

участвуют в акте дыхания. Голосовое дрожание и бронхофония проводятся равномерно ослаблено на симметричных участках грудной клетки, перкуторный звук — ясный легочный с коробочным оттенком. Аускультативно у пациентов Н. и М. дыхание проводилось по всем легочным полям ослабленное везикулярное, в нижних отделах с обеих сторон на высоте вдоха выслушивались побочные дыхательные шумы, не изменяющиеся после кашля и надавливания стетоскопом на грудную клетку, а также исчезающие после имитации дыхательных движений — крепитация. У пациента Б. данная аускультативная картина выслушивалась в верхних отделах с обеих сторон. Основные клинические параметры на момент поступления представлены в табл. 2.

При лабораторном исследовании на момент поступления в развернутом анализе крови обращали на себя внимание резко ускоренная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоз, лимфопения, также были повышены острофазовые показатели и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Иммуноглобулин Е (IgE) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) у всех троих больных были в пределах допустимой нормы. Данные представлены в табл. 3.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) выявлены нарушения легочной вентиляции по рестриктивному типу на уровне средних и мелких бронхов (данные представлены в табл. 4).

Таблица 4

Спирографические показатели у наблюдаемых больных

Показатель	Больная Н.	Больной М.	Больной Б.
ЖЕЛ, %	38	42	32
ОФВ ₁ , %	42	67	31
ФЖЕЛ, %	36	66	30
ПОС, %	46	29	39
Индекс Тиффно, %	126	105	89
МОС 75, %	25	33	19
МОС 50, %	25	49	21
МОС 25, %	57	84	53

Примечание: ЖЕЛ — жизненная емкость легких; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду; ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких; ПОС — пиковая объемная скорость, МОС — мгновенная объемная скорость.

На момент поступления в стационар у двух больных (Н. и М.) по данным рентгенографии грудной клетки отмечался двусторонний диссеминированный процесс в нижних отделах легких, легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента, деформирован. Корни легких неструктурны. Тень средостения не смещена, куполы диафрагмы ровные, четкие.

По данным КТ органов грудной клетки определялось усиление, деформация и мелкоячеистая перестройка

легочного рисунка, с полиморфными очаговоподобными тенями в нижних долях с обеих сторон со снижением пневмотизации легочной ткани в виде «матового стекла», то есть имелись признаки диссеминированного процесса по типу альвеолита.

Всем больным за время госпитализации проведена фибробронхоскопия, взяты промывные воды бронхов на цитологическое исследование, в результате которого у всех троих больных выявлено большое содержание нейтрофилов и «пенистые» макрофаги.

На основании жалоб, данных анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования диагностировался экзогенно-аллергический альвеолит лекарственной этиологии («амиодароновое лёгкое»).

Больным Н. и М. назначено многокомпонентное медикаментозное лечение: парентерально системные глюкокортикостероиды (СГКС) в дозе 90 мг преднизолона первые 10 дней, с последующим переводом на таблетированную форму, бронхолитики и мукорегуляторные средства, гипотензивная и антиангинальная терапия (эналаприл 10 мг утром и вечером, эгилон 25 мг утром и вечером, гепарин 5 тыс Ед подкожно 4 раза в день) с отменой препарата амиодарон. На фоне проводимого лечения уменьшились явления дыхательной и сердечной недостаточности, диссеминированный процесс в легких через 3 недели значительно уменьшился в размерах. Положительной клинической и рентгенологической динамике соответствовала и лабораторная, проявляющаяся нормализацией количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ и острофазовых показателей.

После чего данные больные были выписаны из стационара с улучшением состояния и продолжением лечения в амбулаторных условиях под наблюдением участкового терапевта. Больным было рекомендовано продолжить прием СГКС по схеме несколько месяцев с последующим постепенным снижением дозы.

У больного Б. в результате более поздней госпитализации и проведения дифференциальной диагностики со специфическим процессом не был своевременно отменен амиодарон. Несмотря на проводимое многокомпонентное медикаментозное лечение: антибактериальная терапия (которая неоднократно корректировалась клиническим фармакологом, в связи с сохранением интоксикационного синдрома, с учетом бактериального посева мокроты), бронхолитики и мукорегуляторные средства, дезинтоксикационная терапия, добавление через 7 дней от госпитализации СГКС (парентерально преднизолон — 180 мг 2 раза в день), проведения искусственной вентиляции легких, состояние больного ухудшалось, нарастали явления дыхательной и сердечной недостаточности, эндогенной интоксикации. Отрицательная клиническая динамика сопровождалась изменением лабораторных показателей (нарастание лейкоцитоза и выраженной лимфопении в анализе крови, сохранение резко ускоренной СОЭ

и острофазовых показателей, увеличение уровня мочевины (16,6 ммоль/л) и креатинина (191,0 мкмоль/л)), а также и рентгенологическими изменениями (лёгкие расправлены, по всем полям на фоне снижения пневмотизации увеличилось количество очаговых теней без чётких контуров с тенденцией к слиянию, средостение не смещено, корни лёгких бесструктурные, купола диафрагмы, синусы чётко не дифференцируются). В результате присоединившейся вентиляционно-ассоциированной пневмонии и нарастания полиорганной недостаточности на 26-е сутки стационарного лечения произошла остановка дыхательной и сердечной деятельности, проводимые реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована смерть больного.

Таким образом, при назначении амиодарона необходимо помнить о пневмотоксичном действии препарата и возможном развитии «амиодаронового легкого». С целью профилактики «амиодаронового легкого» у больных, получающих препарат, рентгенография органов грудной клетки должна быть выполнена до назначения препарата и регулярно проводится каждые 4-12 мес в зависимости от дозы препарата, по возможности проведение компьютерной томограммы. Проводить исследование функции внешнего дыхания, включая оценку диффузионной способности легких, особенно в первые месяцы приема препарата. Снижение диффузионной способности легких может свидетельствовать о развитии «амиодаронового легкого». Своевременная диагностика и отмена пневмотоксичного препарата с назначением соответствующей адекватной терапии сопровождается значительным улучшением клинической и рентгенологической симптоматики заболевания.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE ASSOCIATED WITH TAKING OF AMIODARONE

E. V. Kozlov, M. M. Petrova,
L. S. Polikarpov, E. V. Derevyannkh
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. Currently in the clinic of internal diseases are not uncommon polymorbidity of various diseases and, therefore, simultaneous prescribing of several drugs by the doctors of various specialties that can cause and exacerbate the development of side effects. This article presents the cases of lung disease in three patients receiving amiodarone, suffering from persistent atrial fibrillation. Were analyzed the clinical picture, the dynamics of laboratory and instrumental methods of examination, on the basis of which the patients were diagnosed with exogenous allergic alveolitis of drug etiology ("amiodarone lung").

Key words: "amiodarone lung", drug-induced lung injury.

Литература

1. Зайков С.В. Лекарственно-индуцированные аллергические и токсические поражения органов дыхания // Клиническая иммунология, аллергология, инфектология. – 2010. – №3. – С. 11-20.
2. Илькович М.М. Диссеминированные заболевания легких. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. – 480 с.
3. Кароли Н.А., Ребров А.П., Архангельская Е. Е. и др. Лекарственное поражение легких: клиническое наблюдение // Клиницист. – 2011. – № 2. – С. 68-71.
4. Кондрашева Е. А., Островский А.Ю. Инвитро диагностика. Лабораторная диагностика. – М.: Медиздат, 2009. – 832 с.
5. Мухин Н. А. Интерстициальные болезни легких / Практическое руководство. – М: Литтерра, 2007. – 415 с.
6. Попова Е. Н. Лекарственно-индуцированные поражения легких // Пульмонология и аллергология. – 2007. – № 2. – С. 3-7.
7. Camus P., Martin W.J., Rosenow E.C. Amiodarone pulmonary toxicity // Clin. Chest. Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 65-75.
8. Ernawati D.K., Stafford L., Hughes J.D. Amiodarone-induced pulmonary toxicity // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2008. – Vol. 66. – P. 82-87.
9. Haas N., Wegendt C., Schaffler R. et al. ECMO for cardiac rescue in a neonate with accidental amiodarone overdose // Clin. Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 97. – P. 878-881.
10. Iskandar S., Abi-Saleh B., Keith R. et al. Amiodarone induced alveolar hemorrhage // South. Med. J. – 2006. – Vol. 99. – P. 383-387.
11. Jessurum G.A., Crijs H.J.G. Amiodarone pulmonary toxicity // BMJ. – 1997. – Vol. 314. – P. 619-620.
12. Papiris S.A., Triantafyllidou C., Kolilekas L. et al. Amiodarone. Review of pulmonary effects and toxicity // Drug Saf. – 2010. – Vol. 33. – P. 539-558.
13. Savelli S., Gamberini S., Ricci A. et al. An Underestimated Cause of Dyspnea in an Emergency Setting: «Amiodarone Lung» // The Open Emer. Med. J. – 2011. – Vol. 4. – P. 1-5.
14. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone. An evidencebased review of clinical indications // JAMA. – 2007. – Vol. 298. – P. 1312-1322.
15. Wolkove N., Baltzan M. Amiodarone pulmonary toxicity // Can. respir. J. – 2009. – Vol. 16. – P. 43-48.

Сведения об авторах

Козлов Евгений Вячеславович – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: kev-pulmonolog@mail.ru.

Петрова Марина Михайловна – д. м. н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: stk99@yandex.ru.

Деревянных Евгений Валерьевич – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней КрасГМУ; e-mail: www.rusene@mail.ru.

Вопросы практического здравоохранения



© ЯХОНТОВ Д. А., ОРЛОВЕЦКАЯ Е. В.

УДК 616.12 - 008.331.1:577.113.3 + 577.124] : 615.225.2

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Д. А. Яхонтов, Е. В. Орловецкая

ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. О. Маринкин; кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии, зав. – д. м. н., проф. А. А. Демин.

Резюме. Изучена клиническая эффективность отечественной формы блокатора рецепторов ангиотензина II валсартана – препарата валсафорс при лечении больных артериальной гипертензией в сочетании с нарушениями пуринового и углеводного обмена. Обследовали 45 мужчин в возрасте 40-70 лет с АГ 1-3 степени в сочетании с гиперурикемией и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ). Все пациенты на протяжении 12 недель получали валсафорс в режиме монотерапии или в составе комбинированной схемы. Обнаружено, что терапия валсафорсом была ассоциирована с отчетливым антигипертензивным эффектом и позитивным влиянием на показатели пуринового, углеводного обмена. Отмечена хорошая переносимость препарата и эффективное взаимодействие его с другими гипотензивными препаратами. Валсафорс может успешно использоваться при терапии больных АГ с нарушениями пуринового и углеводного обменов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гиперурикемия, нарушение толерантности к глюкозе, блокаторы рецепторов ангиотензина II, валсафорс.

Артериальная гипертензия (АГ) – широко распространенное сердечно-сосудистое заболевание, занимающее в структуре смертности и инвалидизации одно из ведущих мест [6]. В течение последних десятилетий внимание привлекает проблема сочетания АГ с метаболическими нарушениями, в частности, возможности их коррекции.

Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2007 г., блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) занимают ведущее место среди антигипертензивных препаратов (АГП) [9, 12]. Фармакодинамика, механизм действия и антигипертензивная эффективность этого класса препаратов достаточно изучена, однако ряд вопросов, связанных с их влиянием на пуриновый и углеводный обмен, остаётся открытым [2]. Установлен факт выраженной взаимосвязи между гиперурикемией (ГУ) и АГ [2, 4]. Повышение уровня мочевой кислоты (МК) является предиктором неблагоприятного течения АГ и раннего поражения почек. Помимо этого, выявлена тесная взаимосвязь гиперурикемии с дислипидемией, абдоминальным ожирением, нарушениями углеводного обмена (инсулинорезистентность, сахарный диабет типа 2) и многими компонентами метаболического синдрома (МС) [13]. Данные ассоциации обменных нарушений неблагоприятным образом влияют на качество жизни пациентов с АГ. Результаты эпидемиологических и клинических исследований по изучению пуринового обмена у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, завершённых к настоящему времени, позволяют рассматривать гиперурикемию в качестве независимого фактора кардиоваскулярного риска и кардиоваскулярной смертности.

Серьёзной и актуальной проблемой является изучение влияния современных АГП на метаболический статус и, в частности, на уровень мочевой кислоты у больных АГ. Результаты исследования «LIFE» продемонстрировали гипоурикемический эффект одного из представителей БРА – лозартана у больных АГ с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [7]. Длительное время лозартан считался единственным БРА, обладающим гипоурикемическим эффектом. Однако в последние годы появились данные о способности других представителей этого класса, в частности – валсартана, снижать концентрацию мочевой кислоты в крови [6, 11].

На фармацевтическом рынке России в настоящее время наряду с оригинальным препаратом валсартана позиционируется целый ряд его дженериков, одним из которых является валсафорс. В этой связи представилось актуальным оценить антигипертензивный эффект отечественной формы валсартана (валсафорса) и его влияние на уровень мочевой кислоты и показатели углеводного обмена.

Целью исследования явилось изучение эффективности российского БРА валсафорса в лечении больных АГ 1-3 степени с нарушениями пуринового и углеводного обменов.

Материалы и методы

До начала исследования все его участники дали предварительное письменное информированное согласие, содержание которого вместе с протоколом исследования было рассмотрено и утверждено локальным этическим комитетом НГМУ (протокол №439 от 29.12.2011 г.). В проспективном исследовании наблюдалось 45 мужчин

в возрасте 40-70 лет (средний возраст – $49,2 \pm 3,9$ лет) с АГ 1-3 степени в сочетании с гиперурикемией, не получавших до этого регулярной антигипертензивной терапии. В исследование не включали лиц старше 70 лет, а также больные с сахарным диабетом, нарушениями функции щитовидной железы, острым инфарктом миокарда и другими формами острого коронарного синдрома давностью до 3-х месяцев, ХСН > II ФК NYHA, ХБП > 1-й степени, онкологической патологией и другими клинически значимыми сопутствующими заболеваниями.

Среди включённых в исследование больных у 20 (44,4%) имелась 1-я, у 20 (44,4%) – 2-я и у 5 (11,2%) – 3-я степень АГ. Распределение больных по стадиям обнаружило у 3 (6,7%) – I, у 32 (71,1%) – II и у 10 (22,2%) – III стадию гипертонической болезни. Длительность заболевания колебалась от 1,5 до 17 лет и составила в среднем $10,8 \pm 1,3$ лет. Сердечно-сосудистые заболевания у родственников первой линии были выявлены в 27 (60,0%) случаях. Курение в анамнезе имело место у 31 (68,9%) больного (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	45
Возраст, лет	$49,2 \pm 3,9$
АГ 1 степени	20 (44,4%)
АГ 2 степени	20 (44,4%)
АГ 3 степени	5 (11,1%)
Длительность АГ, лет	$10,8 \pm 1,3$
ССЗ у родственников первой линии	27 (60,0%)
Активное курение	31 (68,9%)

Верификацию диагноза АГ осуществляли в соответствии с рекомендациями ВОЗ/МОАГ (1999). Из клинико-биохимических методов исследования оценивались жалобы, анамнез заболевания и жизни, данные осмотра, показатели АД по методу Короткова. Определялись уровни общего холестерина (ОХС), ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, СРБ, микроальбуминурии, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), базальная гликемия. Пациентам с уровнем базальной гликемии $6,1-7,0$ ммоль/л, лицам с ожирением и имеющим близких родственников, страдающих сахарным диабетом, проводился глюкозо-толерантный тест (ГТТ). Для определения микроальбуминурии использовался иммунотурбидиметрический метод, суточная уратурия определялась ферментативным методом. Оценка гормональных показателей включала определение в крови уровня инсулина, ТТГ, свободного Т4. В качестве маркера инсулинорезистентности использовался индекс НОМА (иНОМА – IR), который рассчитывался по формуле:

$$\text{иНОМА-IR} = \frac{\text{глюкоза натощак, мм/л} \times \text{инсулин натощак, мкЕД/л}}{22,5}$$

Критерием инсулинорезистентности (ИР) считалось повышение иНОМА – $\text{IR} > 2,77$ [10]. Инструментальные методы включали запись ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), УЗИ сердца. СМАД выполняли с использованием аппарата системы «Shiller BR-102 plus» (Швейцария). Обследуемые пациенты придерживались при этом привычного режима дня. Длительность мониторирования составляла 24 часа. Определяли средние значения систолического и диастолического давления в дневные, ночные часы и за сутки; суточный индекс (СИ) для систолического (СИ САД) и диастолического (СИ ДАД) АД, показатели «нагрузки давлением» – индекс времени (ИВ) САД и ДАД – процент измерений АД, превышающий пороговое значение – $140/90$ мм рт. ст. днем и $120/80$ мм рт. ст. ночью; степень ночного снижения (СНС) САД и ДАД. Оценку результатов СМАД проводили с учётом рекомендаций Международной согласительной конференции по непрямому амбулаторному мониторированию АД [5]. Всем пациентам выполняли эхокардиографическое доплеровское исследование на ультразвуковом сканере «Imagic Sigma 5000» (Франция).

Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами статистики при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6,0» (StatSoft, Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm m$, где m – среднеквадратическая ошибка. Характер распределения определялся при помощи критериев Шапиро-Уилкса ($n < 30$) и Колмогорова-Смирнова ($n \geq 30$). При нормальном распределении переменных для определения различий между двумя зависимыми и независимыми группами использовались парный и непарный t-критерий Стьюдента, а при непараметрическом – критерии Вилкоксона и Вилкоксона-Манна-Уитни соответственно. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

У 42 (93,3%) обследованных обнаружены признаки поражения органов-мишеней, в том числе ГЛЖ – у 25 (55,5%) и утолщение комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий – у 22 (48,9%) обследованных. Средняя величина индекса массы тела (ИМТ) составила $30,1 \pm 0,7$ кг/м². Избыточная масса тела (ИМТ $25-30$ кг/м²) имела место у 11 (24,4%), ожирение – у 17 (37,8%) больных. У 26 (57,8%) пациентов помимо гиперурикемии имелось НТГ, определенное в процессе проведения ГТТ. В структуре сопутствующих заболеваний преобладали ожирение, подагра, ИБС (табл. 2).

Таблица 2

Частота сопутствующих заболеваний

Заболевание	Частота
ИБС	10 (22,2%)
Подагра	12 (26,7%)
ХОБЛ	4 (8,9%)
Язвенная болезнь, ГЭРБ	9 (20,1%)
Хронический холецистит	6 (13,3%)
Ожирение и ИМТ	43 (95,5%)
Патология щитовидной железы на фоне эутиреоза	5 (11,1%)

Все пациенты на фоне стандартной диеты с ограничением содержания хлорида натрия на протяжении 12 недель получали в качестве антигипертензивной терапии валсартан. Монотерапия использовалась у 19 (42,2%) пациентов, в том числе в дозе 80 мг в сутки – у 14 (31,1%) и в дозе 160 мг в сутки – у 5 (11,1%). Через 2 недели приема препарата в дозе 80 мг двум пациентам дозировка была увеличена до 160 мг/сут. У 26 (57,8%) обследованных применялись комбинации 80-160 мг валсартана, в том числе с антагонистами кальция – у 8 (17,8%), с бета-адреноблокаторами – у 17 (37,8%), и у 1 (2,2%) пациента использовались представители всех трех перечисленных групп АГП.

Результаты и обсуждение

Начиная со второй недели терапии валсартаном сопровождалась стабильным снижением как САД, так и ДАД. К 12-й неделе наблюдения показатели офисного АД снизились с $160,5 \pm 7,9/94,9 \pm 5,1$ до $122,2 \pm 5,2/75,6 \pm 3,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), 34 (75,6%) пациента достигли нормотонии. По данным СМАД статистически значимо уменьшились среднесуточные значения САД и ДАД, а также показатели индекса времени САД и ДАД. Так САД-24 в процессе наблюдения снизилось с $145,3 \pm 0,7$ до $123,5 \pm 0,8$ ($p < 0,001$), а ДАД-24 – с $91,1 \pm 0,7$ до $76,1 \pm 0,8$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). На 68,6% увеличилось число пациентов – *dippers*: с 7 (15,8%) до 38 (84,4%), число *non-dippers* и *night-peackers*, наоборот, уменьшилось в процессе лечения на 57,7 и 11,1% соответственно. ЧСС снизилась с $77,0 \pm 1,6$ до $69,8 \pm 1,0$ в мин ($p < 0,05$).

Динамическая оценка метаболических показателей обнаружила положительные сдвиги в сфере липидного обмена, выразившиеся в снижении ОХС с $6,4 \pm 0,1$ до $5,9 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$) и повышении уровня ХС ЛПВП с $1,2 \pm 0,04$ до $1,4 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,05$). Также имели тенденцию к улучшению показатели углеводного обмена. Уровень базальной гликемии снизился с $5,6 \pm 0,2$ до $5,3 \pm 0,1$ ммоль/л ($p < 0,05$), HbA1C – с $5,9 \pm 0,1$ до $5,7 \pm 0,1$ %. Количество больных с НТГ уменьшилось с 26 (57,8%) до 11 (24,4%). Индекс НОМА – IR снизился с $2,6 \pm 0,1$ до $2,2 \pm 0,1$, при этом число лиц с инсулинрезистентностью в процессе лечения уменьшилось с 19 (42,2%) до 6 (13,3%). Необходимо отметить, что на 22,2% уменьшилось число лиц с гиперурикемией, а уровень мочевой кислоты снизился с $547,2 \pm 11,6$ до $471,1 \pm 13,8$ мкмоль/л ($p < 0,01$), хотя гипоурикемические препараты (аллопуринол) не назначались в связи с отсутствием клинического обострения подагры у пациентов. Имел тенденцию к повышению показатель суточной уратурии. Число лиц с гиперфильтрацией уменьшилось на 13,4% (табл. 3).

Прием валсартана в дозе 80-160 мг/сут в режиме моно- либо комбинированной терапии характеризовался хорошей переносимостью и не сопровождался нежелательными явлениями. Ни один больной не выбыл из исследования.

Артериальная гипертензия является одновременно самостоятельным заболеванием и одним из наиболее значимых факторов сердечно-сосудистого риска [6]. В последние годы все большее внимание привлекает проблема сочетания АГ с метаболическими нарушениями, в том

числе в сфере пуринового обмена. К настоящему времени проведено много крупных эпидемиологических исследований, в которых показано, что гиперурикемию можно рассматривать не только как независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве предиктора многих кардиоваскулярных осложнений и исходов в различных группах пациентов [1, 7].

Блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают гипоурикемическим и урикозурическим действием за счет уменьшения реабсорбции уратов в проксимальных канальцах почек [1]. Это свойство обнаружено в том числе и у валсартана в исследовании VALUE [8] и в рамках клинической практики [15]. Кроме того, валсартан улучшает чувствительность периферических тканей к глюкозе у пациентов с АГ [14]. Доказанным является уменьшение заболеваемости сахарным диабетом у пациентов, получающих блокаторы рецепторов ангиотензина II в качестве антигипертензивного средства и в комплексной терапии ХСН [8, 13, 14]. Таким образом, блокаторы рецепторов ангиотензина II обладают комплексным положительным влиянием на метаболический статус пациентов с кардиоваскулярной патологией и поэтому рекомендованы

Таблица 3

Гемодинамические и метаболические показатели на фоне 12-недельной терапии валсартаном

Показатель	До лечения	После лечения
ЧСС, уд. в 1 мин	$77,0 \pm 1,6$	$69,8 \pm 1,0^*$
ФВ, %	$65,1 \pm 0,9$	$65,6 \pm 1,0$
САД офисное, мм рт. ст.	$160,5 \pm 7,9$	$122,2 \pm 5,2^*$
ДАД офисное, мм рт. ст.	$94,9 \pm 5,1$	$75,6 \pm 3,8^*$
САД-24, мм рт. ст.	$145,3 \pm 0,7$	$123,5 \pm 0,8^*$
ДАД-24, мм рт. ст.	$91,1 \pm 0,7$	$76,1 \pm 0,8^*$
ИБ САД, %	$59,8 \pm 1,2$	$14,6 \pm 0,8^*$
ИБ ДАД, %	$55,0 \pm 1,0$	$14,6 \pm 0,7^*$
Dippers	7 (15,8%)	38 (84,4%)*
Non-dippers	33 (73,3%)	7 (15,6%)*
Night-peackers	5 (11,1%)	0
ОХС, ммоль/л	$6,4 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1^*$
ТГ, ммоль/л	$1,9 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,04$	$1,4 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,6 \pm 0,1$	$3,6 \pm 0,1$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$547,2 \pm 11,6$	$471,0 \pm 13,8^*$
Креатинин крови, ммоль/л	$0,084 \pm 0,002$	$0,086 \pm 0,001$
Калий, ммоль/л	$3,7 \pm 0,1$	$3,8 \pm 0,1$
СКФ, мл/мин	$123,4 \pm 4,1$	$120,4 \pm 3,0$
Гликемия натощак, ммоль/л	$5,6 \pm 0,2$	$5,3 \pm 0,1^*$
HbA1C, %	$5,9 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,1$
Индекс НОМА	$2,6 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,1^*$
Суточная уратурия, ммоль/сут	$6,8 \pm 0,4$	$7,0 \pm 0,3$

Примечание: * – $p < 0,05$.

для использования у пациентов с АГ на фоне метаболического синдрома [3, 8, 13, 15]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о достаточно высокой клинической эффективности антагониста АТ–I рецепторов валсартана в лечении больных АГ 1-3 степени. Препарат в терапевтических дозах обладал урикозурическим и гипоурикемическим действием, а также оказывал положительное влияние на состояние углеводного обмена у пациентов с НТГ.

Таким образом, моно- и комбинированная терапия больных АГ 1-3 степени отечественной формой валсартана – препаратом валсартан в дозе 80-160 мг/сутки в течение 12 недель дает отчетливый антигипертензивный эффект и позитивно влияет на показатели пуринового, углеводного обмена и инсулинорезистентность. При применении препарата отмечены его хорошая переносимость и эффективное взаимодействие с другими антигипертензивными препаратами. Валсартан может успешно применяться в качестве препарата выбора при лечении больных АГ с метаболическими нарушениями, в частности, в сфере пуринового и углеводного обмена.

ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DISORDERS OF PURINE AND CARBOHYDRATE METABOLISM

D. A. Yakhontov, E. V. Orlovetskaya
Novosibirsk Medical University

Abstract. It is studied the clinical efficacy of domestic forms of angiotensin II receptor blocker valsartan - valsartan in the treatment of patients with arterial hypertension and disorders of purine and carbohydrate metabolism. Were examined 45 males of 40-70 years old with hypertension of the 1st-3d degrees in conjunction with hyperuricemia and impaired glucose tolerance (IGT). All patients during 12 weeks took valsartan as monotherapy or in combination scheme. It is found that valsartan therapy was associated with a distinct anti-hypertensive effect and positive impact on the purine, carbohydrate metabolism. The drug was well tolerated and interacted effectively with other antihypertensive medicaments. Valsartan can be used successfully in the treatment of hypertensive patients with disorders of purine and carbohydrate metabolism.

Key words: hypertension, hyperuricemia, impaired glucose tolerance, angiotensin II receptor blockers, valsartan.

Литература

1. Бильченко А.В. Гиперурикемия как фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности // Здоровья Украины, Тематичний номер. – 2009. – Червень. – С. 46-48.
2. Бритов А.Н., Елисеев Н.А., Деев А.Д. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии, обменных нарушений и уратной нефропатии // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 41-45.

3. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. Москва, 2007 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – приложение 2. – С. 3-26.

4. Лебедева М.В., Балкаров И.М., Шовская Т.Н. Уратная нефропатия – причина обратимой почечной недостаточности у молодого больного // Терапевтический архив. – 2006. – № 5. – С. 69-71.

5. Ольбинская Л.И., Хапаева Б.А. Суточное мониторирование артериального давления в диагностике и лечении артериальных гипертензий / Руководство для врачей и студентов старших курсов. – М., 1997. – 35 с.

6. Самородская И. В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – № 4, ч. II. – С. 94-100.

7. Hoiegggen A., Alderman M.N., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study // Kidney Int. – 2004. – Vol. 65. – P. 1041-1049.

8. Kjeldsen S.E., Julius S., Mancia G. et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high – risk hypertensive patients: the VALUE trial // J. Hypertens. – 2006. – Vol. 24. – P. 1405-1412.

9. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // European Heart Journal. – 2007. – № 28. – P. 1462-1536.

10. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412-419.

11. Radonic T., de Witte P., Baars M.J. et al. Losartan therapy in adults with Marfan syndrome: study protocol of the multi-center randomized controlled COMPARE trial // Trials. – 2010. – Vol. 11, № 1. – P. 3.

12. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a ESH Task Force document 2009 // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 2121-2158.

13. Rho Y. H., Choi S. J., Lee Y. H. et al. The prevalence of metabolic syndrome in patients with gout: A multicenter study // J. Korean Med. Sci. – 2005. – Vol. 20. – P. 1029-1033.

14. Top C., Cingozbay B.Y., Terekeci H. et al. The effects of valsartan on insulin sensitivity in patients with primary hypertension // J. Int. Med. Res. 2002. – Vol. 30. – P. 15-20.

15. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Risk of diabetes in a real – world setting among patients initiating antihypertensive therapy with valsartan or amlodipine // J. Hum Hypertens. – 2007. – Vol. 21. – P. 374 – 380.

Сведения об авторах

Яхонтов Давыд Александрович – г. м. н., проф. кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии НГМУ; e-mail: mich99@mail.ru.

Орловецкая Елена Владимировна – соискатель кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии НГМУ; e-mail: orl.elena@mail.ru.

© НЕСТЕРОВА Е. А., ГОГОЛАШВИЛИ Н. Г., ПРОТОПОПОВ А. В., НОВГОРОДЦЕВА Н. Я.

УДК 616.12-008.3-073.96

ДИНАМИКА ЖЕЛУДОЧКОВЫХ НАРУШЕНИЙ РИТМА СЕРДЦА ДО И ПОСЛЕ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е. А. Нестерова¹, Н. Г. Гоголашвили^{1,2}, А. В. Протопопов², Н. Я. Новгородцева¹.

¹ ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, директор – член-корр. РАМН В. Т. Манчук; ² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра кардиологии и функциональной диагностики ИПО, зав. – д. м. н., проф. Г. В. Матюшин; кафедра лучевой диагностики ИПО, зав. – д. м. н., проф. С. И. Жестовская.

Резюме. Методом 72-часового холтеровского мониторирования (ХМ) изучена динамика желудочковых аритмий у 106 пациентов с хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС) до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). У 88,7 % больных, направленных на инвазивное лечение ИБС, регистрируются желудочковые нарушения ритма сердца. Во время вмешательства и в течение суток после него повышается риск возникновения желудочковых аритмий высоких градаций (с 35,8 % до 51,9 %, $p=0,009$), в частности, 4А и 4Б градации по классификации В.Low и М.Wolf (1971). На 2-е сутки после ЧКВ частота возникновения желудочковых нарушений ритма снижается с 91,5 %, регистрируемых в день реваскуляризации миокарда, до 83 % ($p=0,03$), при этом, частота экстрасистолии 4Б градации остается выше, чем в предоперационном периоде (19,8 % и 11,3 % соответственно, $p=0,043$), что требует тщательного наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, холтеровское мониторирование, желудочковые аритмии.

На сегодняшний день чрескожные коронарные вмешательства стали лидирующим методом реваскуляризации миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС). В Российской Федерации они занимают первое место в структуре всех рентгенэндоваскулярных лечебных вмешательств – 51 674 (66,3%) из 77 985 процедур проведенных в 2010 году. [3]. Около половины чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по всему миру выполняется большим с хроническими формами ИБС. [4]

С проведением коронароангиографии (КАГ) и транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) связан риск развития широкого спектра нарушений ритма и проводимости сердца. Наиболее частым видом этих нарушений являются желудочковые аритмии. На данный момент имеется небольшое количество исследований, посвященных изучению частоты их возникновения в ходе процедуры ЧКВ, но практически все эти исследования проводились у пациентов с острыми формами ИБС.

Жизнеугрожающие желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), встречаются у 1,5-4,3% пациентов, подвергшихся первичной коронарной ангиопластике. Частота этих аритмий анализировалась у 3065 пациентов, включенных в исследование РАМІ, и прямо коррелировала с такими факторами, как курение, время, прошедшее с момента возникновения болевого синдрома до госпитализации в палату интенсивной терапии ≤ 180 мин, отсутствие предоперационного приема бета-адреноблокаторов, предварительный тромболитический, окклюзия правой коронарной артерии [13].

В более поздней работе R. N. Mehta с соавт. (2009) проанализированы данные 5745 пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, которым

проводилась первичная ТБКА (в рамках исследования APREX AMI). Выявлено, что пароксизмы ЖТ/ФЖ имели место у 5,7% пациентов, причём большинство развивалось до завершения вмешательства (64%). У данных пациентов частота нежелательных исходов была выше (летальность за 90 дней составила 23,2% против 3,6%) [14].

В исследовании M. Majidi с соавт. (2008) пациентам с трансмуральным острым инфарктом миокарда проводилось ХМ во время и в течение 1 суток после первичной ТБКА с восстановлением кровотока в окклюзированной артерии до TIMI3. Выявлено, что достижение реперфузии практически у всех пациентов (99,7%) было ассоциировано с возникновением желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), у 62% имели место пробежки ЖТ [12].

Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [7, 15].

За период с 1999 по 2008 годы в отделении рентгенохирургических методов исследования и лечения заболеваний сердца и сосудов НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН у 3236 пациентов с различными формами ИБС (острыми и хроническими) было выполнено ЧКВ, при этом жизнеугрожающие нарушения ритма сердца зарегистрированы в 0,71% случаев. В структуре нарушений ритма сердца у 80,9% пациентов имела место фибрилляция желудочков (у 9,5% она развилась на фоне выраженной брадикардии, потребовавшей проведения временной электрокардиостимуляции), у 4,8% – желудочковая тахикардия. У 0,15% пациентов нарушения ритма закончились летальным исходом ввиду исходно тяжелого клинического состояния и нестабильности гемодинамики [1].

Возникающие желудочковые аритмии могут быть следствием катетеризации полостей сердца, воздействия

контрастного вещества [8,9], реперфузионного повреждения миокарда [2], периперационного инфаркта миокарда [6]. Ишемия миокарда и выраженный болевой синдром сопровождаются значительной активацией симпатoadrenalовой системы и выбросом катехоламинов, а также активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5,10], что также является причиной развития нарушений ритма сердца.

В литературе отсутствуют данные, посвященные изучению динамики желудочковых аритмий в ходе плановой реваскуляризации миокарда у пациентов с хроническими формами ИБС.

Цель нашего исследования – изучить частоту желудочковых нарушений ритма сердца в группе пациентов с хроническими формами ИБС до и после плановой транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики со стентированием коронарных артерий (КА).

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кардиологического отделения №3 КГБУЗ «Краевая клиническая больница» и кардиологического отделения ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, Красноярск. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, с хроническими формами ИБС, которым планировалось проведение операции ТБКА со стентированием коронарных артерий.

Обследовано 106 больных ИБС в возрасте от 37 до 80 лет (средний возраст – 58,2 ± 8,9 лет), 76 мужчин и 30 женщин, которым в плановом порядке было выполнено чрескожное коронарное вмешательство. В обследуемой группе стенокардия I функционального класса выявлена у 8,5%, II – у 46,2%, III – у 39,6%, IV – у 3,8%, безболевого ишемия – у 1,9% больных.

У 67% пациентов в анамнезе имел место инфаркт миокарда (Q – ИМ – у 66,2%, non – Q – ИМ – у 33,8% больных). Давность перенесенного инфаркта миокарда, в среднем, составила 8 месяцев (НК 3, ВК 22).

Среди сопутствующих заболеваний доминировали: гипертоническая болезнь (90,6%), сахарный диабет типа 2 (20,8%), хроническая сердечная недостаточность (58,5%).

Жалобы на периодическое ощущение перебоев в работе сердца предъявляли 66,2% пациентов. В анамнезе у 0,9% пациентов зарегистрирована фибрилляция желудочков, у 1,9% – желудочковая тахикардия, у 6,6% – пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий.

Непосредственно перед операцией больные получали терапию: бета-адреноблокаторы – 92,5%, ингибиторы АПФ/АРА II – 84,9%, дезагреганты – 100%, блокаторы Са-каналов – 14,2%, антиаритмики – 7,5%, статины – 48,1%, нитраты – 28,3%, цитопротекторы – 10,4%, диуретики – 34,9% пациентов.

Всем пациентам на фоне назначенной стандартной терапии проводилось анкетирование, клинический осмотр с измерением артериального давления, частоты сердечных сокращений, инструментальное обследование (ЭКГ покоя в 12 отведениях, эхокардиография, коронароангиография, 72-часовое холтеровское мониторирование (ХМ) с использованием кардиорегистраторов SHILLER MT-101).

Исследование начиналось за сутки до предполагаемого начала операции (1-е сутки мониторирования), 2-е сутки включали ЧКВ и последующий 24-часовой строгий постельный режим, на 3 сутки пациенты переходили на привычный для себя режим двигательной активности. Длительность исследования в среднем составляла 71,8 ± 1,1 ч. В момент раздувания баллона оператором наносился маркер события на регистраторе. В ходе ХМ больные вели дневники самооценки, в которых фиксировали физические нагрузки, самочувствие, время приема лекарственных препаратов, отдыха и сна.

Выявляемые желудочковые нарушения ритма сердца оценивались в соответствии с классификацией В. Lown и М. Wolf (1971) [11]. Выраженность аритмической активности определялась по максимально значимой зарегистрированной градации аритмий. Отдельно оценивалась частота аритмий высоких градаций (3-5).

Статистический анализ данных проводился с использованием пакетов программ «Statistica 6.0». Для получения описательных характеристик изучаемых переменных (частот, распределений, средних и стандартных ошибок) использовались соответствующие процедуры «Statistica 6.0». Для сравнения качественных признаков использовалось процентное отношение, точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Хирургическая реваскуляризация миокарда выполнена всем обследуемым: в 83% случаев проведена ТБКА со стентированием коронарных артерий, в 10,4% – прямое стентирование коронарных артерий, в 6,6% – ТБКА без стентирования.

Реваскуляризация в бассейне одного сосуда имела место у 60,4% больных, двух сосудов и более (максимум 5) – у 39,6%.

В предоперационном периоде, по данным холтеровского мониторирования, у всех больных регистрировался синусовый ритм. По результатам холтеровского мониторирования, в предоперационном периоде у всех больных регистрировался синусовый ритм, желудочковые нарушения ритма за сутки до ЧКВ (1-е сутки мониторирования) выявлены у 88,7% обследуемых. Исходно частота отдельных градаций желудочковой экстрасистолии представлена в табл. 1. У 45,3% регистрировалась преимущественно градация 1 по классификации В. Lown и М. Wolf (1971). Желудочковые аритмии градации 2 имели место у 7,5%, градации 3 – у 8,5%, градации 4А – у 14,2%, градации 4Б – у 11,3% и градации 5 – у 1,9% обследованных. Таким образом, 35,8% пациентов исходно имели желудочковые аритмии высоких градаций (3-5).

На вторые сутки мониторирования (выполнение чрескожного коронарного вмешательства, строгий постельный режим), в целом, статистически значимо увеличилась частота желудочковой экстрасистолии высоких градаций (3-5) с 35,8% до 51,9% ($p = 0,009$), градации 4А – с 14,2% до 23,6% ($p = 0,038$), почти вдвое возросла частота экстрасистолии градации 4Б – с 11,3% до 21,7% ($p = 0,0195$). Значимой динамики по остальным градациям на данном этапе не выявлено.

Через 24 часа после операции пациенты переходили на общегоспитальный режим физической активности.

Таблица 1

Распространенность отдельных градаций желудочковых нарушений ритма сердца среди обследуемых пациентов (n=106)

Градации по классификации B. Lown, M. Wolf	1-е сутки мониторингования	2-е сутки мониторингования	3-и сутки мониторингования	p 1-2	p 1-3	p 2-3
1 градация	48 (45,3%)	39 (36,8%)	41 (38,7%)	>0,1	>0,1	>0,1
2 градация	8 (7,5%)	3 (2,8%)	4 (3,8%)	0,056	>0,1	>0,1
Высокие градации (3-5)	38 (35,8%)	55 (51,9%)	43 (40,6%)	0,009	>0,1	0,048
3 градация	9 (8,5%)	6 (5,7%)	4 (3,8%)	>0,1	0,072	>0,1
4 А градация	15 (14,2%)	25 (23,6%)	17 (16,0%)	0,038	>0,1	0,084
4 Б градация	12 (11,3%)	23 (21,7%)	21 (19,8%)	0,0195	0,043	>0,1
5 градация	2 (1,9%)	1 (0,9%)	1 (0,9%)	>0,1	>0,1	-

За третьи сутки мониторингования частота желудочковых аритмий статистически значимо уменьшается, в сравнении со вторыми сутками, с 91,5% до 83% ($p=0,03$). Редкие мономорфные желудочковые экстрасистолы наблюдаются у 38,7%, частые мономорфные – у 3,8%, полиморфные – у 3,8%, парные – у 16%, групповые – у 19,8%, ранние ЖЭ типа R на T – у 0,9% обследованных. В сравнении с сутками, предшествующими ЧКВ, увеличивается частота желудочковых аритмий градации 4Б ($p=0,043$). В отношении остальных градаций отмечается следующая динамика: незначительно увеличивается частота градации 4А ($p>0,05$) и сокращается частота экстрасистолии 1, 2, 3 и 5 градации ($p>0,05$), в сравнении со 2 сутками мониторингования, на 3 сутки увеличивается частота 1 и 2 градации ($p>0,05$), и незначительно уменьшается частота 3, 4А и 4Б градации ($p>0,05$), частота встречаемости градации 5 не меняется.

Частота желудочковой экстрасистолии высоких градаций на 3 сутки мониторингования статистически значимо, в сравнении со 2 сутками, уменьшается с 51,9% до 40,6% ($p=0,048$), оставаясь незначительно выше исходного показателя, регистрируемого до чрескожного коронарного вмешательства (40,6% и 35,8% соответственно, $p>0,05$).

Таким образом, по данным холтеровского мониторингования ЭКГ у 88,7% пациентов, направленных для рентгенэндоваскулярного лечения хронических форм ишемической болезни сердца, регистрируются желудочковые нарушения ритма сердца. У 35,8% больных выявляется желудочковая экстрасистолия высоких градаций (3-5) по классификации B. Lown и M. Wolf (1971).

Во время чрескожного коронарного вмешательства, и в течение суток после него, статистически значимо увеличивается риск возникновения желудочковых аритмий высоких градаций, в частности, градаций 4 А и 4 Б, что требует более тщательного наблюдения за пациентами.

На 2-е сутки послеоперационного периода, когда пациенты переходят на общегоспитальный режим физической активности, частота возникновения желудочковых нарушений ритма сердца снижается с 91,5%, регистрируемых в день реваскуляризации миокарда, до 83% ($p=0,03$), при этом, частота желудочковой экстрасистолии высоких градаций приближается к исходной, а частота экстрасистолии градации 4Б остается выше, чем в предоперационном периоде (19,8% и 11,3% соответственно, $p=0,043$).

THE DYNAMICS OF VENTRICULAR ARRHYTHMIAS BEFORE AND AFTER X-RAY ENDOVASCULAR TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC FORMS OF CORONARY HEART DISEASE

E. A. Nesterova¹, N. G. Gogolashvili^{1,2},
A. V. Protopopov², N. Y. Novgorodtseva¹

¹ Scientific-Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the RAMS, Krasnoyarsk;

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. By the method of 72-hour Holter monitoring (HM) it was studied the dynamics of ventricular arrhythmias in 106 patients with chronic coronary heart disease (CHD) before and after percutaneous coronary intervention (PCI). In 88.7% of patients that were sent to the invasive treatment of coronary heart disease, were recorded ventricular arrhythmias. During the intervention, and for a day after, was increased the risk of ventricular arrhythmias of high grade (from 35,8% to 51,9%, $p=0,009$), in particular 4 A and 4 B grades on classification of B.Lown and M. Wolf (1971). On the 2nd day after PCI the frequency of ventricular arrhythmias was decreased from 91.5%, that was registered in the day of revascularization, to 83% ($p=0,03$), thus, the frequency of beats 4 B grades is higher than in the preoperative period (19.8% and 11.3%, respectively, $p=0,043$), that requires careful patient monitoring.

Key words: coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, Holter monitoring, ventricular arrhythmias.

Литература

1. Алекаян Б.Г., Стаферов А.В., Закарян Н.В. и др. Виды осложнений чрескожных коронарных вмешательств у больных ИБС // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 6. – С. 27-34.
2. Бобров В.А., Малиновская И.Э. Реперфузионные аритмии: теоретические предпосылки и клинические аспекты // Врачебное дело. – 1993. – № 7. – С. 23-30.
3. Бокерия Л.А., Алекаян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. – 2010. – М.:НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2011. – 142 с.
4. Шрейдер Е.В., Бойцов С.А. Проблемы при принятии решения о необходимости эндоваскулярной реваскуляризации

у больного с хронической ишемической болезнью сердца // *Болезни сердца и сосудов*. – 2009. – № 3. – С. 55-60.

5. Bonnemeier H., Shcafer U. Low Doses of Intracoronary Enalaprilat Suppress Reperfusion-Associated Ventricular Arrhythmias after Primary Percutaneous Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction // *Pacing Clin. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 30, № 1. – P. 160-165.

6. Gorenek B. Management of Cardiac Arrhythmias in Post-PCI Patients. – *Emerging Pathologies in Cardiology*. – Milan, Italy, 2005. – Part 4. – P. 231-239.

7. Henriques J.P., Gheeraert P.J., Ottervanger J.P. et al. Ventricular fibrillation in acute myocardial infarction before and during primary PCI // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105, № 3. – P. 262-266.

8. Huang J.L., Ting C.T., Chen Y.T. et al. Mechanisms of ventricular fibrillation during coronary angioplasty: increased incidence for the small orifice caliber of the right coronary artery // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 82, № 3. – P. 221 – 228.

9. Kearns J.B., Murnaghan M.F. Ventricular fibrillation during hypothermia // *J. Physiol.* – 1969. – Vol. 203, № 1. – P. 51-53.

10. Lee Y.M., Peng Y.Y., Ding Y.A. et al. Losartan attenuates myocardial ischemia-induced ventricular arrhythmias and reperfusion injury in spontaneously hypertensive rats // *Am. J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 10, № 8. – P. 852-858.

11. Lown B., Wolf M. Approaches to sudden death from coronary heart disease // *Circulation*. – 1971. – Vol. 44. – P. 130-142.

12. Majidi M., Kosinski A.S., Al-Khatib S.M. et al. Reperfusion ventricular arrhythmia «bursts» in TIMI 3 flow

restoration with primary angioplasty for anterior ST-elevation myocardial infarction: a more precise definition of reperfusion arrhythmias // *Europace*. – 2008. – Vol. 10, № 8. – P. 988-997.

13. Mehta R.H., Harjai K.J., Grines L. et al. Sustained ventricular tachycardia or fibrillation in the cardiac catheterization laboratory among patients receiving primary percutaneous coronary intervention: incidence, predictors, and outcomes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43, № 10. – P. 1765-1772.

14. Mehta R.H., Starr A., Lopes R. et al. Incidence of and outcomes associated with ventricular tachycardia or fibrillation in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // *JAMA*. – 2009. – Vol. 301, № 17. – P. 1779-1789.

15. Zhou T., Zhou S.H., Liu J.N. et al. Prevalence and risk factors of peri-procedure electrical storm in acute myocardial infarction patients underwent emergency percutaneous coronary intervention // *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 337-341.

Сведения об авторах

Нестерова Евгения Алексеевна – аспирант ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; e-mail: doc.ev-a@mail.ru.

Гоголашвили Николай Гамлетович – г. м. н., руководитель отделения сердечно-сосудистой системы ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: gng1963@mail.ru.

Протопопов Алексей Владимирович – г. м. н., проф. кафедры лучевой диагностики ИПО КрасГМУ; e-mail: protopopov@legis.krsn.ru.

Новгородцева Наталья Яковлевна – к. м. н., старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой системы ФГБУ «НИИ медицинских проблем Севера» СО РАМН; тел. 8(3912) 2568114.

© ГРИЦАН А. И., ГРИЦАН Г. В., ЦХАЙ В. Б., ПОЛСТЯНОЙ А. М., СИВКОВ Е. Н., ПОЛСТЯНАЯ Г. Н.

УДК 618.2:616.921.5-06-08

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АКУШЕРСКОЙ ТАКТИКИ, ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППА А (H1N1) У БЕРЕМЕННЫХ

А. И. Грицан^{1,2}, Г. В. Грицан¹, В. Б. Цхай¹, А. М. Полстяной³, Е. Н. Сивков¹, Г. Н. Полстяная¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения, ректор – д.м.н., проф. – И. П. Артюхов; ² КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница, гл. врач – Е. Е. Корчагин; ³ ФГБУЗ Сибирский клинический центр ФМБА России, гл. врач – Б. В. Баранкин.

Резюме. Представлен ретроспективный анализ 21 клинического случая тяжелого течения вирусного гриппа А (H1N1) у беременных и родильниц Красноярского края. Возраст беременных 27,1 ± 0,6 лет, средний срок гестации 28,3 ± 1,1. Все беременные поступали в отделение анестезиологии и реанимации в среднем на 4,6 ± 1,1 сутки от начала заболевания. Анализ особенностей клинического течения тяжелых форм гриппа у беременных, вызванных вирусом H1N1, позволил выделить следующие варианты: вирусно-бактериальная пневмония без острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) – 23,0% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС – 57,1% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком – 19,0% случаев. Длительность проведения респираторной поддержки составила в среднем 12,3 ± 0,9 суток, пребывания в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) – 16,5 ± 1,1 суток. Показано, что комплексная интенсивная терапия, своевременное родоразрешение позволило обеспечить выживание 85,7% беременных и родильниц с тяжелыми, осложненными формами гриппа А (H1N1).

Ключевые слова: беременность, вирусно-бактериальная пневмония, синдром острого повреждения легких, гемостаз, вирус гриппа А (H1N1).

Беременные, страдающие тяжелыми формами гриппа, входят в группу высокого риска по развитию различных осложнений беременности и родов, а также у таких пациенток чаще отмечаются неблагоприятные перинатальные исходы. Существует пять основных типов респираторных осложнений гриппа А (H1N1): вирусный пневмонит, обострение бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, обострение других хронических заболеваний (например, тяжелой сердечной недостаточности), вторичная бактериальная пневмония; а также бронхолит в педиатрической популяции [1, 2, 7, 10, 15]. Ряд авторов отмечает, что у большинства беременных женщин страдающих тяжелыми формами гриппа А (H1N1) развивается вирусный пневмонит. Клинически это проявляется прогрессирующей гипоксемией, на рентгенограммах легких выявляются двусторонние инфильтраты, что подтверждает присоединение бактериальной инфекции. Также могут наблюдаться множественные округлые области инфильтрации и небольшой плевральный выпот. В этих случаях требуется перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с использованием в некоторых случаях «жестких параметров вентиляции». [3, 5, 7, 12, 15,].

В основном публикации, касающиеся лечения гриппа А (H1N1) у беременных, посвящены именно респираторной поддержке и специфической противовирусной терапии [12, 13, 14, 15], а подходы к комплексной интенсивной терапии отражены лишь в информационном письме Министерства здравоохранения и социального развития РФ и методических рекомендациях некоторых субъектов РФ (например, Тюменская область, г. Москва, г. Санкт-Петербург).

В период эпидемии гриппа 2009, 2010, 2011 гг. силами акушерского реанимационно-консультативного центра и санитарной авиации Красноярского края беременные заболевшие гриппом А (H1N1), относящиеся к группе высокого риска по акушерским осложнениям, неблагоприятным перинатальным исходам, и осложнениям течения гриппа немедленно эвакуировались в специализированные отделения клинических учреждений здравоохранения расположенных в краевом центре; в том числе тяжелые формы в отделение реанимации и интенсивной терапии Красноярской краевой клинической больницы и родильный дом №1 г. Красноярска.

Цель исследования: оценка результатов интенсивной терапии, анализа тяжести состояния и акушерской тактики, у беременных женщин с тяжелыми, осложненными формами гриппа, вызванного вирусом А (H1N1).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ оценки тяжести состояния, результатов интенсивной терапии и акушерской тактики, в условиях отделения анестезиологии-реанимации у 21 беременной женщины с тяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом А (H1N1). Срок гестации составлял, в среднем, $28,3 \pm 1,1$ недель. Средний возраст пациенток составил $27,1 \pm 0,6$ лет.

Тяжелые формы гриппа, вызванного вирусом А (H1N1), в нашем исследовании, сопровождалась двусторонней вирусно-бактериальной пневмонией.

Тяжелые формы гриппа А (H1N1) были представлены следующими клиническими вариантами: вирусно-

бактериальная пневмония без ОРДС – 1 группа (n = 5); вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС – 2 группа (n = 12); вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком – 3 группа (n = 4) (таб. 1).

Интенсивная терапия проводилась по следующим направлениям: 1) противовирусная терапия (осельтамивир по 75 мг 2 раза в сутки или по 150 мг 2 раза в сутки); 2) эмпирическая адекватная антимикробная терапия; 3) гемодинамическая поддержка (инфузионная терапия, при необходимости и трансфузионная) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД = 12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АДср ≥ 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%); 4) респираторная поддержка; 5) внутривенные иммуноглобулины; 6) профилактика стресс-язв ЖКТ; 7) нутритивная поддержка; 8) коррекция изменений в системе гемостаза; 9) экстракорпоральные методы детоксикации (при наличии показаний).

Искусственная вентиляция легких (ИВЛ) проводилась в 19 (90,5%) случаях, а в двух (9,5%) наблюдениях использовалась неинвазивная вентиляция легких. Респираторная поддержка проводилась согласно концепции «безопасной» ИВЛ под динамическим контролем параметров биомеханики дыхания и газового анализа крови [8]. Для проведения ИВЛ использовались респираторы: «Newport Breeze E 360» (Bernier Ross Medical, США), «Servo Ventilator 300 A» (Siemens, Швеция).

Динамическая оценка механических свойств легких проводилась на основании следующих параметров: дыхательный объем (Vt), пиковое давление вдоха (PIP), положительное давление конца выдоха (PEEP), динамический легочно-торакальный комплайнс (Clt,d).

Динамическая оценка газообмена проводилась путем постоянного мониторинга FiO_2 , SaO_2 и PetCO_2 с помощью многофункциональных мониторов (Viridia M4 Agilent Technologies, США) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания), с регистрацией данных в карте ИВЛ, и последующим расчетом некоторых показателей: парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2), альвеолярно-артериальный градиент по кислороду (AaDO_2), степень внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt), респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Механические свойства легких и газообмена исследовали при начале респираторной поддержки, на 1-е, 3-и, 5-е, 7 и 10-е сутки ее проведения.

Диагностика и оценка тяжести синдрома острого повреждения легких проводилась по шкале Lung Injury Score [13].

Изучение динамики сдвигов системы гемостаза осуществлялось на основании следующих тестов: 1) количество тромбоцитов фазово-контрастным методом; 2) агрегация тромбоцитов с АДФ на стекле; 3) определение фибриногена по Р.А. Рутберг; 4) тромбиновое время; 5) протромбиновый индекс; 6) активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ); 7) ортофенонтролиновый тест (ОФТ); 8) определение активности антитромбина III. Оценка гемостаза проводилась на следующих этапах: 1-е, 2-е, 3-и, 5-е, 7-10-е сутки интенсивной терапии.

Также проводилась динамическая оценка развернутого анализа крови, биохимических показателей.

Описательные статистики для количественных параметрических признаков представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего. Качественные признаки представлены абсолютными значениями, процентными долями и стандартными ошибками долей.

Оценка нулевой гипотезы осуществлялась с помощью критериев для множественных и попарных сравнений, в связанных и независимых группах наблюдения исходя из вида распределения учетных признаков. Проверка нормальности распределения количественных переменных проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных признаков в связанных группах использовался критерий Вилкоксона

Уровень отвержения нулевой гипотезы принимался при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

По срокам беременности исследуемая группа пациенток распределилась следующим образом: до 12 недель – 2 (9,5±6,4%); от 13 до 22 недель – 3 (14,3±7,6%); от 23 до 32 недель – 7 (33,3±10,3%); от 33 до 38 недель – 9 (42,9±10,8%) случаев заболевания тяжелым гриппом А (H1N1). Таким образом, среди наблюдаемых женщин преобладали беременные в III триместре беременности.

У пациенток 1-й группы течение беременности осложнилось замершей беременностью в сроке до 12 недель в одном случае, в двух случаях самопроизвольным выкидышем до 20 недель, в одном случае отмечались преждевременные роды в 34 недели и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты в 36 недель, что послужило показанием к экстренному родоразрешению путем операции кесарево сечение, так же в одном случае. Летальных исходов в данной группе не было.

Во 2-й группе преобладали женщины во второй половине беременности. Из них, девять беременных были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение по причине нарастания дыхательной недостаточности, гипоксемии. Из них, в 2-х случаях ранний послеоперационный период осложнился гипотоническим кровотечением. У одной пациентки после абдоминального родоразрешения послеоперационный период осложнился метроэндометритом с несостоятельностью швов на матке, что потребовало проведения на 11-е сутки операции: релапаротомия, экстирпация матки. У двух пациенток произошел самопроизвольный выкидыш в 16 и 19 недель беременности. В 1-м случае, на фоне клинической картины заболевания, срочные роды в 39 недель, послеродовый период осложнился метроэндометритом. На пятые сутки после родов была произведена экстирпация матки, а на вторые сутки после операции наступил летальный исход. В данной группе летальный исход имел место в двух случаях.

Причиной смерти стало прогрессирование дыхательной недостаточности на фоне основного заболевания несмотря на родоразрешение и респираторную поддержку.

Все беременные 3-й группы в силу тяжести состояния были досрочно родоразрешены путем операции кесарево сечение. Летальный исход отмечался в одном случае.

В целом, 66,6±10,3% (14) случаев, при сроке гестации более 28 недель, беременные были досрочно родоразрешены операцией кесарево сечение. Самопроизвольный выкидыш произошел в четырех случаях (19,1±8,6%), в одном случае замершая беременность (4,8±4,6%). В одном случае (4,8±4,6%) на фоне заболевания имели место преждевременные самостоятельные роды в 34 недели. В 1-м случае (4,8±4,6%) срочные роды в 39 недель, в данном случае на пятые сутки послеродового периода развился метроэндометрит, была произведена экстирпация матки. В раннем послеродовом периоде в 2-х (9,5±6,4%) случаях отмечалось гипотоническое кровотечение, а у одной пациентки после абдоминального родоразрешения наблюдался метроэндометрит, несостоятельность швов на матке, что потребовало проведения на 11-е сутки операции: релапаротомия, экстирпация матки.

В ходе анализа установлено, что в подавляющем большинстве случаев, беременные обращались за медицинской помощью на 3-5-й день заболевания, поэтому, противовирусная терапия начиналась не ранее 3-4-го дня заболевания. Больные переводились в ОАР в среднем на 4,6±1,1 сутки от начала заболевания; в том числе 95% были доставлены в ОАР выездной бригадой акушерского реанимационно-консультативного центра.

Эмпирическая антибактериальная терапия (с учетом времени поступления в ОАР) начиналась на 4-6-й день заболевания. В 76,2±9,3% случаев назначались карбопены (тиенам или меронем до 4-х граммов в сутки); в 33,3±10,3% макролиды в комбинации с карбопенами, в 57,1±10,8% – комбинация цефалоспоринов с аминокликозидами и фторхинолонами; ванкомицин, как дополнительный антибиотик применялся у 23,8±9,3% больных. Длительность проведения антибактериальной терапии определялась индивидуально с учетом регрессии клинико-лабораторных симптомов заболевания.

Таблица 1

Распределение беременных с тяжелыми формами гриппа А (H1N1) с учетом срока гестации, $M \pm m$

Группа		Количество больных	Количество больных и сроки гестации
1.	Вирусно-бактериальная пневмония без острого респираторного дистресс-синдрома	5 (23,0±9,3%)	2 – I триместр (9,5±5,4%) 1 – II триместр (4,8±4,6%) 2 – III триместр (9,5±5,4%)
2.	Вирусно-бактериальная пневмония с острым респираторным дистресс-синдромом	12 (57,1±10,8%)	7 – II триместр (33,3±10,3%) 5 – III триместр (23,8±9,3%)
3.	Вирусно-бактериальная пневмония+острый респираторный дистресс-синдром+септический шок	4 (19,1±8,6%)	2 – II триместр (9,5±6,4%) 2 – III триместр (9,5±6,4%)
Всего:		21 (100,0%)	21(100,0%)

Этиотропная терапия осельтамивиром в дозе по 75 мг 2 раза в сутки (9 случаев) или по 150 мг 2 раза в сутки (12 наблюдений) проводилась в течение 10 суток.

На фоне проводимой противовирусной и антибактериальной терапии уровень лейкоцитов периферической крови не был выше $11 \times 10^9/\text{л}$. Так, при поступлении в ОАР число лейкоцитов в крови у беременных женщин составляло $6,8 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 3-е сутки – $9,08 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$, на 5-е сутки – $9,1 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$, а на 10-е сутки – $9,3 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$. При этом в лейкоцитарной формуле доля нейтрофилов варьировала от $75,8 \pm 0,7\%$ до $77,1 \pm 0,5\%$. Невысокий уровень лейкоцитов (не выше $11 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с нейтрофилезом (число нейтрофилов $75,8-77,1\%$), вероятнее всего, связан, как с вирусно-бактериальным характером пневмонии, так и с проведением противовирусной и антибактериальной терапии.

Для поддержания стабильной гемодинамики в $80,9 \pm 8,6\%$ случаев было достаточно инфузионной терапии на основе изотонических кристаллоидов в сочетании с введением гидроксипропилкрахмалов (ГЭК 200/0,5; ГЭК 130/0,4), соотношение которых варьировало от 2:1 до 3:1. Гемодинамическая поддержка у больных с септическим шоком обеспечивалась в сочетании с инфузионной терапией кардиотоническими дозами допамина ($6,0-15,0$ мкг/кг/мин с адреналином ($0,05-0,2$ мкг/кг/мин) или фенилэфрином ($50-150$ мкг/час)).

При уровне альбумина в крови ниже 28 г/л назначался альбумин, его наибольшая частота применения ($23,8 \pm 9,3\%$ случаев) в дозе $105,4 \pm 1,3$ мл имела место на 2-е сутки лечения. Тем не менее, умеренная гипопротейнемия сохранялась до 7-10 суток интенсивной терапии. При этом общий белок в сыворотке крови к 5-7 суткам лечения все же возрастал в среднем до $54,1 \pm 0,5$ г/л (при исходной величине $49,6 \pm 0,4$ г/л).

В 1-е сутки интенсивной терапии переливание эритроцитарной массы, при уровне гемоглобина менее 75 г/л, осуществлялось 7 ($33,3 \pm 10,3\%$) больным в среднем объеме $418 \pm 18,7$ мл; на вторые сутки – в $23,8 \pm 9,3\%$ случаев ($308 \pm 15,4$ мл); на третьи – лишь в $9,5 \pm 6,4\%$ ($430 \pm 12,7$ мл) наблюдений. На этом фоне, в 1-е сутки лечения, уровень гемоглобина в среднем равнялся $100,2 \pm 1,4$ г/л, на 3-и сутки – $93,9 \pm 1,2$ г/л, на 5-е сутки – $94,5 \pm 1,4$ г/л.

Существенных изменений в уровнях электролитов (K, Na), мочевины и креатинина и сахара в крови на этапах проведения инфузионно-трансфузионной терапии не обнаруживалось.

Перед началом проведения респираторной поддержки тяжесть острого повреждения легких по шкале LIS в среднем составляла $2,7 \pm 0,05$ балла. У 11 ($52,3 \pm 10,9\%$) больных после интубации трахеи из трахеобронхиального дерева санировалось умеренное количество пенистой розовой мокроты, что было

расценено как проявление некардиогенного отека легких.

После перевода на ИВЛ для поддержания $\text{PaO}_2 = 81,2 \pm 3,6$ мм рт.ст. требовались следующие параметры респираторной поддержки в режиме вентиляции по давлению (PC): $\text{PIP} = 25,6 \pm 0,4$ см вод.ст., $\text{PEEP} = 10,6 \pm 0,2$ см вод.ст., $F = 14,1 \pm 0,2$ дых/мин, $\text{Vt} = 625,9 \pm 4,9$ мл (табл. 2). При этом респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) в среднем равнялся $150,0 \pm 18,5$ мм рт.ст., $\text{AaDO}_2 = 374,1 \pm 21,1$ мм рт.ст., динамический легочно-торакальный комплайнс ($\text{Cl}_{\text{t,d}}$) – $30,8 \pm 1,4$ мл/см вод.ст., что характерно для ОРДС II и III стадии.

Нарушение диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану сопровождалось увеличением внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt), и достигало в среднем $39,8\%$.

При проведении ИВЛ сдвиги газообмена претерпевали следующие изменения: в течение первых трех суток AaDO_2 уменьшался лишь на $26,3\%$, а к 5-м суткам проведения ИВЛ – на $38,3\%$ ($p < 0,05$). К 7-м суткам интенсивной терапии уровень AaDO_2 составлял в среднем $175,2$ мм рт.ст., а на 10-е сутки снижался до $136,6 \pm 14,7$ мм рт.ст. Респираторный индекс ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) к пятым суткам возрастал до $223,5 \pm 12,6$ мм рт.ст., что на $32,8\%$ ($p < 0,05$) выше исходного уровня, и лишь к 10-м суткам он был выше 300 мм рт.ст.

Таблица 2

Динамика параметров механических свойств легких и газообмена у беременных и рожильниц с тяжелыми формами гриппа А (H1N1), $M \pm m$

Параметры	Этапы исследования				
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
	1	2	3	4	5
Vt, мл	$625,9 \pm 4,9$	$637,4 \pm 6,3$	$641,2 \pm 6,03$	$629,7 \pm 5,6$	$640,8 \pm 5,9$
F, дых/мин	$14,1 \pm 0,2$ p1-2, p1-4, p1-5	$12,9 \pm 0,2$ p2-3	$14,6 \pm 0,3$	$15,5 \pm 0,4$	$15,9 \pm 0,4$
PIP, см вод. ст.	$25,6 \pm 0,4$ p1-3, p1-4, p1-5	$25,4 \pm 0,7$	$23,8 \pm 0,7$ p3-4	$20,6 \pm 0,5$	$19,4 \pm 0,6$
PEEP, см вод. ст.	$10,9 \pm 0,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$9,8 \pm 0,3$	$8,5 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,3$ p4-5	$5,9 \pm 0,3$
Cl _{t,d} мл/см вод. ст.	$30,8 \pm 1,35$ p1-3, p1-4, p1-5	$34,8 \pm 1,6$ p2-3	$42,3 \pm 1,7$ p3-4	$49,7 \pm 2,3$	$55,2 \pm 2,1$
FiO ₂ , 0,21-1,0	$0,71 \pm 0,04$ p1-3, p1-4, p1-5	$0,63 \pm 0,03$ p2-3	$0,49 \pm 0,03$ p3-4		$0,36 \pm 0,06$
SpO ₂ , %	$94,1 \pm 0,5$ p1-3, p1-4, p1-5	$95,5 \pm 0,4$	$96,5 \pm 0,4$ p3-4	$97,9 \pm 0,3$	$98,6 \pm 0,3$
PaO ₂ , мм рт. ст.	$81,2 \pm 3,6$ p1-3, p1-4, p1-5	$92,2 \pm 4,2$ p2-3	$103,9 \pm 11,4$ p3-4	$96,2 \pm 1,5$	$90,7 \pm 1,1$
PaCO ₂ , мм рт. ст.	$35,8 \pm 2,7$	$34,6 \pm 2,7$	$33,4 \pm 1,4$	$35,0 \pm 1,8$	$32,3 \pm 2,3$
pH, ед	$7,30 \pm 0,02$ p1-2, p1-3, p1-4, p1-5	$7,42 \pm 0,01$	$7,41 \pm 0,02$	$7,42 \pm 0,01$	$7,43 \pm 0,01$
AaDO ₂ , мм рт. ст.	$374,1 \pm 21,2$ p1-2, p1-3, p1-4, p1-5	$276,4 \pm 18,6$	$231,6 \pm 16,3$ p3-4	$175,2 \pm 16,9$	$136,6 \pm 14,7$
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	$150,1 \pm 18,5$ p1-3, p1-4, p1-5	$184,7 \pm 11,5$ p2-3	$223,5 \pm 12,6$ p3-4	$298,1 \pm 15,6$	$335,5 \pm 14,6$
Qs/Qt, %	$39,8 \pm 2,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$34,6 \pm 2,4$ p2-3	$20,3 \pm 3,1$	$13,2 \pm 1,9$	$9,2 \pm 5,3$

Примечание: p1-2, p1-3, p1-4, p1-5 – статистически значимые различия между 1, 2, 3, 4 и 5-м этапами исследования соответственно; p2-3 – статистически значимые различия между 2 и 3 этапами исследования; p3-4 – статистически значимые различия между 3 и 4 этапами исследования; p4-5 – статистически значимые различия между 4 и 5 этапами исследования; $p < 0,05$.

Длительность проведения респираторной поддержки в среднем составила $12,3 \pm 0,9$ суток.

При проявлении бронхообструктивного синдрома, у 13 (61,9%) больных применялся дексаметазон в дозе от 0,5 до 1,5 мг/кг/сут) в течение 5-7 суток.

У 4-х больных ($19,1 \pm 8,6\%$) с септическим шоком использовался пентаглобин в течение 3-х суток.

На этапах интенсивной терапии имели место изменения в системе гемостаза. Так, в 1-е сутки проведения интенсивной терапии, была выявлена хронометрическая гиперкоагуляция по АЧТВ ($31,4 \pm 0,2$ с), достаточный уровень потенциала К-витамин зависимых факторов (ПТИ = $84,4 \pm 2,5\%$) и величина фибриногена, равная $2,7 \pm 0,1$ г/л (табл. 3). Показатели антисвертывающей системы (АТ III) составили $84,8 \pm 4,1\%$, что соответствовало показателям нормы. На этом фоне наблюдалась достаточно высокая концентрация растворимых фибриномономерных комплексов (тромбинемия) по ОФТ ($17,0 \pm 0,5$ мг%), что свидетельствовало об активации свертывающего звена гемостаза. Уровень тромбоцитов в крови составлял в среднем $167,5 \pm 7,3 \times 10^9$ /л при их высокой агрегационной активности. На этапах интенсивной терапии число тромбоцитов постепенно возрастало, а их значимое увеличение (на 22,4%, $p < 0,05$) имело место уже на 5-е сутки лечения, а на 7-10-е сутки исследования их средний уровень был равен $215,7 \pm 2,8 \times 10^9$ /л. На всех этапах исследования агрегационная способность по АДФ (в сравнении с контролем) была высокой ($p < 0,05$). Величина АТ III максимально снижалась на 2-е сутки лечения до $73,7 \pm 2,3\%$, а к 10-м суткам статистически значимо ($p < 0,05$) возрастала до $92,2 \pm 1,7\%$ (табл. 3).

Тем не менее, в дальнейшем (3 сутки) АЧТВ удлинялось на 12,6% ($p < 0,05$) в сравнении с первыми сутками исследования, а затем значимой динамики не отмечалось. Потенциал факторов протромбинового комплекса постепенно нарастал и на 10-е сутки лечения в среднем равнялся $91,3 \pm 1,9\%$; при этом уровень фибриногена постепенно возрастал и на 7-10-е сутки составлял 3,4 г/л, что статистически значимо выше исходного уровня ($p < 0,05$, табл. 3).

Уровень тромбинемии (ОФТ) в первые двое суток терапии практически не изменялся, а на 3-и сутки — он уменьшался на 17,1% в сравнении с исходной величиной ($p < 0,05$); на 7-е сутки уровень ОФТ в среднем не превышал $11,7 \pm 0,5$ мг%, но все же был почти в 2 раза выше нормативных значений (4-6 мг%) (табл. 3).

Несмотря на преимущественно гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза, у 9 (42,8 \pm 10,8%) больных в интраоперационном периоде или раннем послеоперационном периоде отмечалась кровоточивость из мест инъекций.

Коррекция изменений в системе гемостаза осуществлялась путем индивидуального подбора антикоагулянтной терапии и/или восполнения дефицита ряда факторов введением свежезамороженной плазмы (СЗП). С первых суток терапии $61,9 \pm 10,6\%$ больных получали фраксипарин

в дозе 0,3 — 0,6 мл. С третьих суток терапии у $38,1 \pm 10,6\%$ (8 наблюдений) больных проводилось титрование гепарина в дозе, равной $9,6 \pm 0,4$ тыс. ЕД/сут. Начиная с пятых суток, нефракционированный гепарин применялся только у двух ($9,5 \pm 6,4\%$) пациенток, а частота использования фраксипарина в дозе 0,3—0,6 мл возрастала и максимальная частота его применения (до $90,4 \pm 6,4\%$ случаев) имела место на 3-5-е сутки проведения антикоагулянтной терапии и продолжалась до перевода в профильное отделение.

При этом на 2-е сутки лечения СЗП применялась у $57,1 \pm 10,8\%$ пациенток в средней дозе $358,8 \pm 12,6$ мл, на 3-е сутки — в $33,3 \pm 10,3\%$ случаев в средней дозе $433,3 \pm 11,8$ мл, а начиная 5-х суток во введении СЗП нуждалось лишь $14,3 \pm 7,6\%$ больных. Следовательно, наибольшая частота применения СЗП имела место в первые трое суток проведения интенсивной терапии.

В двух ($9,5 \pm 6,4\%$) наблюдениях для улучшения оксигенации и уменьшения внесосудистой воды в легких проводилась продленная гемофильтрация длительностью от 16 до 28 часов. Однако в обоих случаях не было достигнуто существенного клинико-лабораторного улучшения. Поэтому, для профилактики и уменьшения интерстициальных отеков использовали методику «форсированного диуреза» на основе салуретиков в дозе от 10 до 20 мг/час.

Средняя длительность пребывания пациенток в ОАР составила $16,5 \pm 1,1$ суток, а средний койко-день лечения в стационаре — $29,5 \pm 2,3$ суток.

Летальный исход имел место в 3 случаях ($14,3 \pm 7,6\%$). Во всех случаях, к сожалению, имело место позднее обращение за медицинской помощью, а соответственно и позднее начало респираторной поддержки и интенсивной

Таблица 3

Динамика изменений в системе гемостаза у беременных и родильниц с тяжелыми формами гриппа А (H1N1), $M \pm m$

Параметр	Этапы исследования				
	1 сутки	2 сутки	3 сутки	5 сутки	7-10 сутки
	1	2	3	4	5
АЧТВ, сек	$31,4 \pm 0,2$ p1-2, p1-3, p1-4	$38,2 \pm 0,2$	$38,6 \pm 0,9$	$36,7 \pm 0,8$ p4-5	$34,8 \pm 0,5$
АЧТВ, контроль	$38,6 \pm 0,3^*$	$40 \pm 0,3^*$	$39 \pm 0,5$	$37,8 \pm 0,7$	$38,8 \pm 1,5^*$
ОФТ, мг%	$17,4 \pm 0,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$16,5 \pm 0,4$ p2-3	$14,4 \pm 0,2$	$14,4 \pm 0,2$ p4-5	$11,7 \pm 0,5$
ПТИ, %	$84,4 \pm 2,5$ p1-5	$84,1 \pm 2,2$	$85,2 \pm 1,7$	$89,5 \pm 1,4$	$90,2 \pm 1,3$
ФГ, г/л	$2,7 \pm 0,1$ p1-3, p1-4, p1-5	$2,8 \pm 0,4$	$3,2 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,1$	$3,4 \pm 0,1$
Тромбоциты, 10^9 /л	$167,5 \pm 7,3$ p1-4, p1-5	$170,3 \pm 7,6$	$175,9 \pm 4,4$ p3-4	$198,8 \pm 3,2$ p4-5	$215,7 \pm 2,8$
АТ III, %	$84,8 \pm 4,1$ p1-2	$73,7 \pm 2,3$	$76,6 \pm 1,08$	$82 \pm 3,6$	$92,2 \pm 1,7$
Агрегация с АДФ, сек	$21,2 \pm 0,2$ p1-3, p1-4, p1-5	$21,5 \pm 0,3$	$24,5 \pm 0,5$ p3-4	$25 \pm 0,5$ p4-5	$22,7 \pm 0,1$
Агрегация с АДФ (контроль), сек	$27,5 \pm 0,5^*$	$26,5 \pm 0,4^*$	$27,6 \pm 0,1^*$	$28,2 \pm 0,1^*$	$28,5 \pm 0,2^*$

Примечание: p1-2, p1-3, p1-4, p1-5 — статистически значимые различия между 1, 2, 3, 4 и 5-м этапами исследования соответственно; p2-3 — статистически значимые различия между 2 и 3 этапами исследования; p3-4 — статистически значимые различия между 3 и 4 этапами исследования; p4-5 — статистически значимые различия между 4 и 5 этапами исследования; * — статистически значимые различия с контролем на соответствующем этапе исследования; $p < 0,05$.

терапии. Для улучшения оксигенации требовалось применение достаточно «жестких» параметров ИВЛ, что привело в двух наблюдениях к возникновению пневмоторакса, а причиной летального исхода являлась прогрессирующая гипоксемия и в 1 одном случае рефрактерный септический шок. В двух случаях умершие родильницы были досрочно родоразрешены операцией кесарево сечение в 28 и 36 недель беременности соответственно. Причем, родоразрешение в этих случаях было поздним на 5 и 7 сутки «разгара заболевания» при $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ меньше 100 мм рт.ст на фоне респираторной поддержки. В 1-м случае, на фоне клинической картины заболевания, срочные роды в 39 недель, послеродовый период осложнился метроррозометритом. На пятые сутки после родов проведена экстирпация матки. На вторые сутки после операции наступил летальный исход от нарастания гипоксемии и нестабильной гемодинамики.

Анализ особенностей клинического течения тяжелых форм гриппа у беременных, вызванных вирусом H1N1, позволил выделить следующие варианты его проявлений: вирусно-бактериальная пневмония без ОРДС – 23,8±9,3% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС – 57,1±10,8% случаев; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком – 19,1±8,6% случаев.

Литературные данные [1,3,5,8,9,14] и наш собственный опыт показывают, что интенсивная терапия в условиях ОАР должна проводиться у всех беременных с гриппом А (H1N1) при наличии любого из следующих признаков, свидетельствующих о тяжелом течении заболевания: 1) одышка, либо во время физической нагрузки, либо в покое; 2) затрудненное дыхание; 3) синюшность кожных покровов ($\text{SpO}_2 \leq 90\%$); 4) кровянистая или окрашенная мокрота; 5) боль в груди; измененное психическое состояние; 6) высокая температура, сохраняющаяся в течение более трех суток; 7) снижение артериального давления.

Следует согласиться с мнением ряда авторов [8,9,11,13], что этиотропная (противовирусная) терапия должна в ОАР начинаться незамедлительно; даже после 48 часов от начала заболевания и доза осельтамивира может быть увеличена до 150 мг 2 раза в сутки.

Важной частью лечения пневмоний у больных с осложненными формами гриппа А (H1N1) безусловно является выбор антибактериальной терапии, которая должна быть назначена в течение ближайших четырех часов.

Анализ результатов гемодинамической поддержки у пациенток с септическим шоком показал, что использование целевых показателей гемодинамики: ЦВД = 12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АДср ≥ 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%, оказалось оптимальным. При этом целесообразно с учетом сократительной способности миокарда использовать сочетание инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) с кардиотоническими дозами (6,0-15,0 мкг/кг/мин) допамина. При отсутствии эффекта от высоких (более 15,0 мкг/кг/мин) доз допамина параллельно целесообразно подключать титрование адреналина (0,05-0,2 мкг/кг/мин); и/или фенилэфрина (50-150 мкг/час).

Использование концепции «безопасной» (протективной) ИВЛ, используемой у больных с острым повреждением

легких, для беременных и родильниц позволяло управлять газообменом и механическими свойствами легких. Результаты применения ряда методик респираторной поддержки, позволили нам выявить особенности применения их у пациенток с вирусно-бактериальными пневмониями и ОРДС на фоне тяжелых форм гриппа А (H1N1).

У четырех (19,1±8,6%) пациенток возникала баротравма легких: в 3-х случаях – двусторонний пневмоторакс и в 1-м – односторонний. Использование маневра «открытия легких» (рекрутмент альвеол) у двух больных не привело к значимому улучшению оксигенации, а в 1-м случае привело к возникновению двустороннего пневмоторакса. В двух случаях возникновение пневмоторакса случилось при применении «жестких» параметров респираторной поддержки. Вероятно, это связано с тем, что при пневмонии альвеолы заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен. Поэтому мы считаем, что использование данного маневра нецелесообразно.

Проведение ИВЛ в положении лежа на животе – позиция оказалось достаточно эффективным методом за счет известных эффектов: расправление ателектазов, улучшения газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты.

Изменения со стороны системы гемостаза в большей степени соответствовали гиперкоагуляционным изменениям. Тем не менее, на наш взгляд, сочетание выраженных расстройств газообмена и проведение операции кесарево сечение по экстренным (жизненным показаниям) в 42,9±10,8% случаев приводили к клиническим проявлениям гипокоагуляции (кровоточивость из мест инъекций). Использование свежезамороженной плазмы и гепаринов на основе динамического анализа показателей, характеризующих систему гемостаза, удавалось уже к пятым суткам лечения уменьшить выраженность тромбинемии, и не допустить осложнений со стороны системы гемостаза.

К сожалению, применение продленной гемофильтрации у двух родильниц при пневмонии и ОРДС с гриппом H1N1, не позволило добиться существенного эффекта по уменьшению внесосудистой жидкости в легких, а, следовательно, и газообмена и механических свойств легких. Поэтому, более целесообразно использовать так называемую методику «форсированного диуреза».

Таким образом, в условиях ОАР, интенсивную терапию беременных и родильниц с тяжелыми формами гриппа H1N1, осложненными вирусно-бактериальными пневмониями и ОРДС, а также септическим шоком, целесообразно проводить (независимо от сроков поступления в ОАР) по ниже следующей схеме.

1) Этиотропная (осельтамивир по 150 мг 2 раза в сутки) и эмпирическая адекватная антимикробная терапия (с учетом данных бактериологического посева мокроты и профилактики акушерских осложнений).

2) Респираторную поддержку в виде «традиционной» ИВЛ или неинвазивной вентиляции легких целесообразно начинать при наличии в комплексе следующих клинико-лабораторных данных: акроцианоз, одышка > 30 дых/мин, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания при $\text{SpO}_2 \geq 90\%$, при $\text{FiO}_2 = 0,4$ (кислородотерапия) на фоне стабильной гемодинамики.

Респираторная поддержка должна проводиться в соответствии с концепцией «безопасной» (протективной) ИВЛ в сочетании с прон-позицией, но без использования маневра «открытия» легких до достижения удовлетворительной ($SpO_2 \geq 90\%$, $PaO_2 \geq 60$ мм рт.ст.) или достаточной ($SpO_2 \geq 95\%$, $PaO_2 \geq 80$ мм рт.ст.) оксигенации.

3) Коррекция изменений в системе гемостаза на основе индивидуализированного подбора гепаринов и СЗП.

4) При септическом шоке проводить гемодинамическую поддержку на основе инфузионной терапии (при необходимости и трансфузионной) в сочетании с вазоактивными и инотропными препаратами до достижения следующих целевых показателей гемодинамики: ЦВД = 12-15 мм рт.ст. (на фоне ИВЛ), АДср ≥ 65 мм рт.ст., диурез – 0,5 мл/кг/час, гематокрит – 30%).

5) Профилактика стресс-язв ЖКТ, нутритивная поддержка и др.

6) Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания [1, 4, 6, 8]. Однако при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных как правило являлись не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания. Показания к досрочному родоразрешению должны определяться коллегиально, совместно с пульмонологами и реаниматологами на основании объективных критериев степени тяжести больных. Однако оперативное родоразрешение сопряжено с высоким риском септических осложнений, что имело место в группе исследуемых больных.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что в период эпидемии, тяжелые формы гриппа у беременных, вызванных вирусом А (H1N1), и находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации протекали в виде следующих вариантов: вирусно-бактериальная пневмония без ОРДС; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС; вирусно-бактериальная пневмония с ОРДС и септическим шоком. У беременных с вирусно-бактериальными пневмониями, возникшими на фоне тяжелого течения гриппа А (H1N1) необходимо сочетать этиотропную терапию осельтамивиром и антибактериальные препараты. При этом одним из критериев эффективности лечения является динамика показателей нейтрофилов в периферической крови и динамика респираторного статуса.

Общепринятая тактика ведения беременности и родов при вирусно-бактериальных поражениях легких не предполагает родоразрешения в разгар заболевания. Однако при гриппе А (H1N1) показаниями для прерывания беременности и досрочного родоразрешения у данной категории больных как правило являлись не акушерские показания, а резко прогрессирующее нарастание тяжести основного заболевания.

Использование концепции «безопасной» ИВЛ при пневмонии и ОРДС позволяло эффективно управлять газообменом у 80, \pm 8,69% больных. При этом целесообразно использовать кинетическую терапию (прон-позицию) и не проводить маневр «открытия» легких. В процессе респираторной поддержки возникали осложнения в виде пневмоторакса

у 19,1 \pm 8,6% пациенток. На этапах интенсивной терапии необходимо проводить оценку системы гемостаза и осуществлять коррекцию выявленных гемокоагуляционных нарушений. Несмотря на достаточно позднее поступление, проведенная интенсивная терапия, включающая индивидуализированный выбор вариантов респираторной поддержки, позволила обеспечить выживание в условиях ОАР у 85,7% беременных с тяжелыми формами гриппа H1N1. В то же время, несмотря на интенсивную терапию, респираторную поддержку, проводимое специфическое лечение, своевременное родоразрешение – при осложненных формах гриппа А (H1N1) отмечается очень высокая летальность, которая достигала 14,3%. При этом основными причинами смерти у пациенток являлись прогрессирование дыхательной недостаточности и гипоксемии на фоне основного заболевания

ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF OBSTETRIC TACTICS, INTENSIVE CARE AND SEVERITY OF THE CONDITION IN COMPLICATED FORMS OF INFLUENZA A (H1N1) IN PREGNANT

A. I. Grican^{1,2}, G. V. Grican¹, V. B. Tchaj¹,

A. M. Polstyanoy³, E. N. Sivcov¹, G. N. Polstyanaya¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; ² Regional Clinical Hospital;

³ Siberian clinical centre of the federal medical and biological agency.

Abstract. It is presented the retrospective analysis of 21 clinical cases of severe viral influenza A (H1N1) in pregnant and postpartum women in Krasnoyarsk region. The age of pregnant is 27,1 \pm 0,6 years old, average gestational age is 28,3 \pm 1,1. All pregnant women were received in the Department of Anesthesiology and Intensive Care in average on 4,6 \pm 1,1 days from the beginning of the disease. Analysis of the features of the clinical course of severe influenza in pregnant women caused by the virus H1N1, allowed to identify the following variants: viral and bacterial pneumonia without acute respiratory distress syndrome (ARDS) - 23.0% of the cases; viral and bacterial pneumonia with ARDS - 57.1% of cases; viral and bacterial pneumonia with ARDS and septic shock - 19.0% of cases. Duration of respiratory support was on average 12,3 \pm 0,9 days, stay in the department of anesthesiology and intensive care unit- 16,5 \pm 1,1 days. It is shown that the complex intensive care, childbirth in time allowed to ensure the survival of 85.7% of pregnant and postpartum women with severe, complicated forms of influenza A (H1N1).

Key words: pregnancy, viral and bacterial pneumonia, syndrome of acute lung injury, hemostasis, influenza A virus (H1N1).

Литература

1. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г., Ларева Н.В. и др. Опыт интенсивной терапии беременных с тяжелыми осложненными формами гриппа А/H1N1 и сезонного гриппа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 6. – С. 14-27.

2. Климов В. А. Инфекционные болезни и беременность. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.

3. Полушин Ю.С., Яковлев А.А., Храпов К.Н. и др. Особенности респираторной терапии при тяжелой

вирусной пневмонии, осложняющей течение гриппа А (H1N1) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, Вып. 6. – С. 10-17.

4. Baker M.G., Wilson N., Huang Q.S. et al. Pandemic influenza A(H1N1) in New Zealand: the experience from April to August 2009 // Eur. Surveill. – 2009. – Vol. 27, № 14. – P. 19-27.

5. Ramsey C.D., Funk D., Miller III R.R. et al. Ventilator management for hypoxemic respiratory failure attributable to H1N1 novel swine origin influenza virus // Crit. Care Med. – 2010. – Vol. 38, № 4. – P. 58-65.

6. Centers for Disease and Prevention: Swine influenza A (H1N1) infection in two children-Southern California, March-April 2009 // MMWR Mortal Wkly Rep. – 2009. – Vol. 58. – P. 453-458.

7. De Durante G. ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165, № 2. – P. 1271-1274.

8. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 451-458.

9. Kaufman M.A, Duke G.J, McGain F. et al. Gary Lane and Geoff A Gutteridge // Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza) // MJA. – 2009. – Vol. 191. – P. 154-156.

10. Lum M.E, McMillan A. J., Brook C.W. et al. Impact of pandemic (H1N1) 2009 influenza on critical care capacity in Victoria // MJA. – 2009. – Vol. 191. – P. 502-506.

11. Louie J.K., Acosta M., Jamieson D.J. California Pandemic

(H1N1) Working Group. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362, № 1. – P. 27-35.

12. López-Cervantes M., Venado A., Moreno A. et al. On the spread of the novel influenza A (H1N1) virus in Mexico // J Infect Dev Ctries. – 2009. – Vol. 3, № 5. – P. 327-300.

13. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M. et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. – 1988. – Vol. 138. – P. 720-723.

14. Novel influenza A (H1N1) virus infections in three pregnant women - United States, April-May 2009. // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. – 2009. – Vol. 58, № 18. – P. 497-500.

15. Slutsky A.S. The Acute Respiratory Distress Syndrome, Mechanical Ventilation, and the Prone Position // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 610-612.

Сведения об авторах

Грицан Алексей Иванович – г. м. н., проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ, зам. гл. врача КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница; e-mail: gritsan67@mail.ru.

Грицан Галина Викторовна – г. м. н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: galina_gritsan@mail.ru.

Цхай Виталий Борисович – г. м. н., профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: tchai@yandex.ru.

Полстяной Алексей Михайлович – врач акушер-гинеколог хирургического отделения ФГБУЗ СКЦ ФМБА России, Красноярск; e-mail: ivf@inbox.ru.

Сивков Евгений Николаевич – к. м. н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: olsivkova@yandex.ru.

Полстяная Галина Николаевна – к. м. н., доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМУ; e-mail: ivf@inbox.ru.

© МАЙСЕЕНКО Д. А., ЕГОРОВА А. Т., ВИНОГРАДОВ К. А.

УДК: 618.3 – 06:616.24 – 002.5:618.1

РЕПРОДУКТИВНЫЙ АНАМНЕЗ И ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Д. А. Маисеенко, А. Т. Егорова, К. А. Виноградов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ; ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра акушерства
и гинекологии ИПО, зав. – д. м. н., проф. А. Т. Егорова; кафедра медицинской кибернетики,
зав. – д. м. н., проф. К.А. Виноградов.

Резюме. У беременных с туберкулезом легких в анамнезе регистрируется высокий уровень репродуктивных потерь по сравнению с беременными с активным туберкулезом легких и здоровыми беременными. Установлено, что экстрагениральная патология у женщин с туберкулезом легких в анамнезе встречается чаще, чем у женщин с активным туберкулезом легких.

Ключевые слова: беременность, туберкулез легких, репродуктивный анамнез, экстрагениральные заболевания.

В концепции демографического развития России, принятой Правительством России, улучшение репродуктивного здоровья входит в число важнейших национальных приоритетов демографической политики. Успех ее проведения предопределяется степенью научного обоснования путей решения охраны репродуктивного здоровья. Интегральным показателем неблагополучия в охране здоровья женщин является частота аборт по медицинским показаниям, которой количественно отражает невозможность реализации женщиной функции деторождения по комплексу объективных причин – патология у женщины и/или патология плода. В 2011 году в Российской Федерации родилось 1 793 800 детей и было зарегистрировано 1200000

абортов [1]. Одним из заболеваний, являющихся показанием к прерыванию беременности, является туберкулез. Туберкулез – острейшая проблема современного мирового общества и сегодня он признан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) заболеванием, требующим разработки и внедрения активных и безотлагательных действий по предупреждению его распространения. Это самое распространенное инфекционное заболевание в мире, от туберкулеза ежегодно умирает около 2 миллионов человек [4, 5].

Высокая заболеваемость туберкулезом среди населения репродуктивного возраста определяет необходимость изучения взаимовлияния туберкулеза и беременности [4].

Целью исследования явилось изучение репродуктивно-анамнеза и экстрагенитальных заболеваний беременных женщин с туберкулезом легких в г. Красноярске.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 250 историй родов женщин с туберкулезом легких, которые были родоразрешены в родильном доме №4 и краевом противотуберкулезном диспансере №1 г. Красноярск, специализирующихся на оказании медицинской помощи женщинам с туберкулезом и патологией органов дыхания за период с 2007 по 2011 гг. Первую группу составили 50 пациенток с активными формами туберкулеза легких, вторую группу – 100 пациенток с перенесенным в анамнезе туберкулезом легких. Контрольную группу составили 100 женщин без туберкулеза легких, родоразрешенных в родильном доме №4 за тот же период.

В работе использовались методы: сплошного статистического наблюдения, выкопировки данных, логического анализа, ретроспективного анализа. Описательная статистика результатов исследования представлена в виде процентных долей (P), стандартной ошибки (m), медианы (Me) и процентилей (p25% и p75%). Статистическая значимость различий показателей определялась по t – критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони и точному критерию Фишера. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста женщин в исследуемых группах не различалась и составила 26,0. В первой группе процентили (p25% и p75%) составили 21 год и 30 лет соответственно. Во второй группе – 22 и 31 год соответственно, в третьей – 23 и 29 лет соответственно.

При изучении становления менструальной функции у женщин в исследуемых группах отмечено, что возраст наступления менархе во всех группах не имел статистически значимых отличий и находился в интервале 12 – 16 лет. Медиана возраста составила 13,4 года. Длительность менструального цикла, его регулярность, характер менструальной функции у женщин во всех группах не отличались (p > 0,05).

Изучение репродуктивного анамнеза у беременных больных туберкулезом легких позволило установить, что данная беременность была первой в 24,0±6,0% (12 чел.) у больных активным туберкулезом легких и в 20,0±6,0% (20 чел.) у больных с туберкулезом легких в анамнезе. Среди здоровых первобеременных было 35,0±4,8% (35 чел.).

Отличий по признаку «первобеременная первородящая» в исследуемых группах не установлено. В группе больных активным туберкулезом легких их было 38,0±6,9% (19 чел.), в группе с туберкулезом легких в анамнезе – 55,0±5,0% (55 чел.) и в группе здоровых – 51,0±5,0% (51 чел.) (p > 0,05).

Группы больных активным туберкулезом легких и туберкулезом легких в анамнезе достоверно отличались по признаку «повторнобеременные повторнородящие». Повторнородящих в группе с активным туберкулезом легких было больше, и они составляли 62,0±6,9% (31), тогда как в группе с туберкулезом легких в анамнезе их было менее половины – 45,0±5,0% (45) (p < 0,05).

Изучение репродуктивных потерь выявило отличие

в исследуемых группах. У женщин с туберкулезом легких в анамнезе наблюдались медицинские аборт до 12 недель беременности чаще, чем в других группах. По сравнению с больными активным туберкулезом легких прерывание беременности выполнялось в 3,8 раза чаще (p < 0,05). Статистически значимых отличий по самопроизвольным выкидышам в анамнезе не установлено. Данные приведены в (табл. 1).

По данным Т.У. Мамедовой (2008) и О.Б. Нечаевой (2009), высокая частота аборт в большинстве случаев у женщин связана с убеждением в отрицательном влиянии туберкулеза на беременность [2, 3].

Таблица 1

Репродуктивные потери у женщин исследуемых групп

Показатель	Первая группа (P ₁) (n=50)		Вторая группа (P ₂) (n=100)		Третья группа (P ₃) (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Медицинские аборт	16	32,0±6,6*	61	61,0±4,9*	42	42,0±4,9*
Самопроизвольные выкидыши	4	8,0±3,8	11	11,0±3,1	11	11,0±3,1

Примечание: *P₁<P₂, *P₂<P₃ при p < 0,05.

Исследование заболеваний репродуктивной системы у женщин с туберкулезом легких показало, что чаще, чем другие заболевания у них встречаются: заболевания шейки матки (эктопия) и воспаление влагалища (вагинит), (рис. 1).

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), отмечались в 24,0±6,0% (12 чел.) случаях у женщин больных активным туберкулезом легких, в 23,0±4,2% (23 чел.) в группе с туберкулезом легких в анамнезе. В группе здоровых женщин только в 11,0±3,1% (11 чел.) случаев отмечались ИППП. Статистически значимые отличия установлены при сравнении показателей больных туберкулезом легких с группой здоровых женщин (p < 0,05).

В исследовании установлено, что экстрагенитальная патология у женщин с туберкулезом легких в анамнезе встречается чаще, чем у женщин с активным туберкулезом легких (84,0±4,0% (84 чел.) и 60,0±7,0% (30 чел.) соответственно, p < 0,05) (табл. 2).

Анализ показателей экстрагенитальной заболеваемости по классам болезней установил отличие ранговых мест классов болезней в исследуемых группах. В группе больных

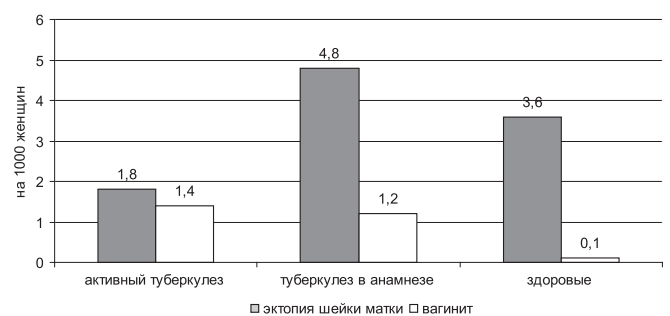


Рис. 1. Заболевания репродуктивной системы у женщин исследуемых групп.

активным туберкулезом легких на первом месте были болезни глаза и его придаточного аппарата (20,0±6,0%), на втором месте болезни органов пищеварения (18,0±5,4%), на третьем месте — болезни органов дыхания (10,0±4,2%). В группе женщин с туберкулезом легких в анамнезе ранговые места распределились иначе. На первом месте болезни органов пищеварения (23,0±4,2%), на втором — болезни глаза и его придаточного аппарата (22,0±4,0%), на третьем болезни системы кровообращения (19,0±3,9%). У здоровых женщин ранговые места отличались от первой и второй группы и распределились следующим образом: на первом месте — болезни глаза и его придаточного аппарата (25,0±4,0%), на втором — болезни системы кровообращения (18,0±3,9%), на третьем болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (17,0±4,0%).

ХОБЛ и хронический бронхит у больных с активным туберкулезом легких встречался в 10 раз чаще, а дыхательная недостаточность (ДН 1 — 3 степени) в 6 раз чаще ($p < 0,05$), чем в группе больных с туберкулезом в анамнезе. Среди заболеваний почек и мочевыводящих путей чаще наблюдался пиелонефрит.

Среди заболеваний печени достаточно часто верифицирован диагноз гепатита В или С. Кроме того, у больных активным туберкулезом легких в 4,0 ± 2,8% случаев отмечен токсический гепатит на фоне приема противотуберкулезных препаратов.

Среди болезней системы кровообращения наиболее часто отмечались гипертоническая болезнь 1 — 2 стадии и пролапс митрального клапана (ПМК) 1 — 2 степени.

Необходимо отметить, что в группе здоровых беременных женщин болезней органов дыхания не зарегистрировано.

Таким образом, беременные с активным туберкулезом легких были повторнородящие и повторнородящие. У них в анамнезе чаще выявляются ИППП. Среди экстрагенитальных заболеваний в 10 раз больше регистрируются ХОБЛ и хронический бронхит, и в 6 раз ДН. Среди заболеваний мочевыделительной системы наиболее часто встречается пиелонефрит. Кроме того, в этой группе как осложнение противотуберкулезной терапии в 4 % случаев наблюдается токсический гепатит.

Каждая вторая беременная с туберкулезом легких в анамнезе была повторнородящая, но первородящая. Уровень репродуктивных потерь высокий — аборт до 12 недель 3,8 раза встречается чаще, чем у беременных с активным туберкулезом легких. Каждая вторая беременная имеет заболевание репродуктивной системы — эктопию шейки матки, также в анамнезе часто выявляются ИППП. Среди экстрагенитальных заболеваний в группе женщин с туберкулезом легких в анамнезе преобладают болезни желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, холецистит, панкреатит) и болезни с повышенным артериальным давлением.

Таблица 2

Число случаев и структура заболеваний у женщин исследуемых групп

Классы болезней	Первая группа (P ₁) (n=50)		Вторая группа (P ₂) (n=100)		Третья группа (P ₃) (n=100)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болезни органов дыхания	5	10,0±4,2*	1	1,0±1,0*	0	0,0*
в т. ч. наличие ДН	3	6,0±3,0**	1	1,0±1,0**	0	0,0**
Болезни системы кровообращения	2	6,0±4,0***	19	19,0±4,0***	18	18,0±3,9***
Болезни органов пищеварения	9	18,0±5,4	23	23,0±4,2	19	19,0±3,0
Болезни мочеполовой системы	3	6,0±3,0	14	14,0±4,0	10	10,0±3,0
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	1	2,0±2,0****	4	4,0±2,0****	17	17,0±4,0****
Инфекционные и паразитарные болезни в т. ч. ВИЧ-инфекция	3	6,0±3,4	11	11,0±3,1	7	7,0±2,6
Болезни глаза и его придаточного аппарата	10	20,0±6,0	22	22,0±4,0	25	25,0±4,0
Нет заболеваний	24	48,0±7,0	17	17,0±3,0	11	11,0±3,0

Примечание: *P₁<P₂, *P₁<P₃, *P₂<P₃ при p<0,05; **P₁<P₂, **P₂<P₃ при p<0,05; ***P₁<P₂, ***P₁<P₃ при p<0,05; ****P₁<P₂, ****P₂<P₃ при p<0,05.

REPRODUCTIVE HISTORY AND EXTRAGENITAL DISEASES IN PREGNANT WOMEN WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

D. A. Maiseenko, A. T. Egorova, K. A. Vinogradov
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In pregnant women with a history of pulmonary tuberculosis is registered a high level of reproductive losses compared with pregnant women with active pulmonary tuberculosis and healthy pregnant women. It was found that extragenital pathology in women with a history of pulmonary tuberculosis is more common than in women with active pulmonary tuberculosis.

Key words: pregnancy, tuberculosis, reproductive history, extragenital diseases.

Литература

1. Калабеков, И. Г. Российские реформы в цифрах и фактах. — Изд. 2-е, перераб. доп. — М.: РУСАКИ, 2011. — 498 с.
2. Мамедова Т. У., Нурмагомедова С. С. Репродуктивный потенциал у девочек — подростков с туберкулезом: материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. — М., 2008. — С. 572-573.
3. Нечаева О. Б., Кожекина Н. В. Туберкулез у женщин детородного возраста в Свердловской области // Российский медицинский журн. — 2009. — № 1. — С. 6-9.
4. Якимова А. В. Клинические и структурные особенности системы «мать-плацента-плод» при туберкулезе легких (клинико-морфологическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Омск., 2010. — 46 с.
5. WHO Report 2011: Global Tuberculosis Control. — 2011. — 258 p.

Сведения об авторах.

Мaiseenko Дмитрий Александрович — к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; e-mail: dmitrij.maiseenko@pochta.ru.

Виноградов Константин Анатольевич — г. м. н., проф., зав. кафедрой медицинской кибернетики КрасГМУ; e-mail: vinogradov16@yandex.ru.

Егорова Антонина Тимофеевна — г. м. н., проф., зав. кафедрой акушерства и гинекологии ИПО КрасГМУ; e-mail: fetus@krasgma.ru.

© ТУШКОВА К. В., БУНДАЛО Н. Л.

УДК 616.89-008.19-055.1/.2

РЕАКТИВНАЯ И ЛИЧНОСТНАЯ ТРЕВОЖНОСТЬ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОМ СТРЕССОВОМ РАССТРОЙСТВЕ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

К. В. Тушкова¹, Н. Л. Бундало²¹ КГБУЗ Красноярский краевой психоневрологический диспансер № 1, г. Красноярск, гл. врач — Г. М. Гершенович;² ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра психиатрии и наркологии с курсом ПО, зав. — к. м. н., доцент М. А. Березовская.

Резюме. В статье представлены результаты исследования ситуативной и личностной тревожности у мужчин и женщин при посттравматическом стрессовом расстройстве (ПТСР) различной степени тяжести (легкой, средней и тяжелой). Выявлены особенности проявлений ситуативной и личностной тревожности среди психически травмированных мужчин и женщин. Показано, что при ПТСР преобладают мужчины и женщины с умеренной и выраженной интенсивностью реактивной и личностной тревожности. По мере нарастания степени тяжести расстройства обнаружено возрастание показателей уровня тревожности. Исследование ситуативной тревожности выявило увеличение показателей по мере нарастания степени тяжести расстройства, но для мужчин выявлена закономерность, в то время как для женщин — лишь тенденция. В формировании ПТСР важную роль играет высокий уровень личностной тревожности, как среди мужчин, так и среди женщин, изменяющийся по мере нарастания степени тяжести расстройства.

Ключевые слова: посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), реактивная (ситуативная) тревожность, личностная тревожность, различия у мужчин и женщин.

Рост числа психически травмированных людей приобретает в настоящее время распространенность глобальной эпидемии [12]. В последние десятилетия научный интерес представляет изучение отдаленных последствий перенесенного индивидуумом тяжелого стресса, к которым относится посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР).

По многочисленным наблюдениям специалистов реальная клиническая картина ПТСР может быть гораздо ярче и сложнее, чем это описано в МКБ-10 (рубрика F43.1). [2, 3, 7, 8, 10, 11]. Показано, что для ПТСР характерна полиморфная клиническая картина [3]. Тревожность является не только одним из облигатных проявлений ПТСР [3], но и важным звеном в механизме развития расстройства [6]. В литературе выделен и описан тревожный тип ПТСР [4]. В то же время некоторые авторы склонны рассматривать тревогу как коморбидную патологию при ПТСР, встречающуюся приблизительно одинаково как среди мужчин, так и среди женщин [1].

Единого мнения об особенностях тревожных расстройств при стрессах среди мужчин и женщин на сегодняшний день нет. Ряд авторов считают, что на фоне стресса проявления тревожности выявляются чаще у женщин, чем у мужчин [9, 14]. Полагают, что это может быть частично обусловлено нейрофизиологическими особенностями у женщин. Так, описана взаимосвязь низкой активности одного из ферментов регулирующего катехоламиновые нейромедиаторные системы — КОМТ (катехол-О-метилтрансфераза) с неустойчивостью в условиях стресса, что проявляется в увеличенной частоте тревожных расстройств среди женщин [5]. В то же время авторы отмечают, что у мужчин подобной закономерности не обнаруживается. Согласно данным других исследователей, наличие чувства тревоги после травматического события является существенным

предиктором развития ПТСР у мужчин, но не у женщин [14].

В отечественной литературе представлены результаты исследования уровней реактивной и личностной тревожности при ПТСР различной степени тяжести [3]. Автор полагает, что в клинической картине и механизме развития ПТСР уровень личностной тревожности наиболее значим, который увеличивается по мере нарастания степени тяжести расстройства, а уровень ситуативной тревожности практически не изменяется. В то же время целенаправленного изучения ситуативной и личностной тревожности при ПТСР различной степени тяжести у мужчин и женщин не проводилось, что обусловило проведение исследований, результаты которых представлены в данной статье.

Целью настоящего исследования являлось определение уровня реактивной и личностной тревожности у мужчин и женщин при ПТСР различной степени тяжести.

Материалы и методы

Всего было обследовано 246 человек в возрасте от 18 до 48 лет, из них мужчин было 133 (54,1 %) человека, женщин — 113 (45,9 %). Средний возраст мужчин составил $27,6 \pm 0,64$ лет, женщин — $29,6 \pm 0,8$.

Обследование респондентов проводилось добровольно в поликлинике и дневном стационаре для взрослых Красноярского краевого психоневрологического диспансера № 1 (56 человек), Красноярском краевом госпитале ветеранов войн (37 человек), а также среди студентов вузов города Красноярска (153 человека).

В работе применялись клинический, анамнестический, психопатологический, статистический методы исследования. При проведении психопатологического обследования для определения качественных и количественных параметров использовались миссисипская шкала (МШ)

Таблица 1

Распределение респондентов по полу и возрасту в группах исследования

Группы исследования	Распределение по полу				Средний возраст	
	Мужчины		Женщины		Мужчины	Женщины
	абс.	отн. (%)	абс.	отн. (%)		
ПТСР легкой степени (n=91)	54	59,3	37	40,7	25,65±0,84	26,95±1,24
ПТСР средней степени (n=111)	59	53,2	52	46,8	29,51±1,07	31,04±1,30
ПТСР тяжелой степени (n=44)	20	45,5	24	54,5	27,25±1,48	30,92±1,61

Примечание: $p > 0,05$

военный и гражданский варианты, опросник выраженности психопатологической симптоматики (ОВПС) и шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности (Ч.Д. Спилбергер, Ю.Л. Ханин). Уровни реактивной и личностной тревожности определялись по шкале: до 30 баллов – низкая тревожность; от 31 до 45 баллов – умеренная тревожность; 46 баллов и более – высокая тревожность [13].

В статистическую обработку результатов исследования входил расчет: среднего арифметического значения для количественных (M) и качественных (P) показателей и их ошибки (m и p). При сравнении полученных данных в группах и подгруппах использовался критерий Стьюдента (t).

В выборку включались респонденты с признаками, соответствующими критериям диагностики ПТСР (по МКБ – 10 и DSM-R). Необходимым условием для включения респондентов в исследование являлось: (1) наличие у них в анамнезе психической (-их) травмы, тяжелого, очень тяжелого и/или катастрофического характера; острой и/или хронической по течению; (2) после воздействия острого стрессора должно было пройти не менее 6 месяцев, либо субъекты на момент исследования находились не менее 6 месяцев в условиях тяжелой хронической психической травмы; (3) наличие клинических признаков ПТСР. Кроме того, результаты психопатологического исследования по МШ у субъектов должны были соответствовать не менее 70 баллам, что свидетельствовало о наличии у них ПТСР [13].

Критериями исключения из выборки было отсутствие в анамнезе тяжелой психической травмы, при ее наличии – времени прошло меньше 6 месяцев, клинические проявления не соответствовали критериям по МКБ-10 диагнозу ПТСР, а также, если балл по МШ менее 70 баллов. Субъекты с верифицированным эндогенным расстройством и/или органическим поражением головного мозга различной этиологии, в том числе с проявлениями психоорганического синдрома в выборку не включались.

Для определения у респондентов степени тяжести ПТСР использовались клинические и психометрические показатели (индекс GSI по ОВПС) [3].

Все респонденты выборки, были распределены на группы по степени тяжести расстройства: ПТСР легкой, ПТСР средней, ПТСР тяжелой степени. Индивидуумы каждой группы были разделены на подгруппы: мужчин и женщин. В подгруппах не было выявлено статистически значимых различий средних значений по полу и по возрасту (табл. 1).

Результаты и обсуждение

В исследовании ситуативной и личностной тревожности приведены результаты сопоставления средних показателей ($M \pm m$) (рис. 1, 2).

У мужчин уровень ситуативной (реактивной) тревожности был самым высоким (статистически значимо) в группе ПТСР тяжелой степени ($48,0 \pm 2,3$) в сравнении с показателями в группах ПТСР легкой ($40,6 \pm 1,2$) и средней степени ($41,4 \pm 1,5$). Сопоставление данных у мужчин

в группах ПТСР легкой и средней степени между собой показало отсутствие статистически значимой разницы.

У женщин сравнение количественных показателей реактивной тревожности в группах исследования (ПТСР легкой степени – $38,8 \pm 1,6$; ПТСР средней степени – $36,9 \pm 1,0$; ПТСР тяжелой степени – $38,1 \pm 2,7$) статистически значимых различий не обнаружило

Уровень ситуативной (реактивной) тревожности в группах исследования преобладал у мужчин при сравнении с показателем у женщин (рис. 1). Однако статистически значимые различия сравниваемых данных между мужчинами и женщинами выявлены в группах ПТСР средней степени (мужчины $41,4 \pm 1,5$; женщины – $36,9 \pm 1,0$) и ПТСР тяжелой степени (мужчины $48,0 \pm 2,3$; женщины – $38,1 \pm 2,7$). В группе ПТСР легкой степени показатели ситуативной тревожности в подгруппах статистически значимо не отличались (мужчины $40,6 \pm 1,2$; женщины $38,8 \pm 1,6$).

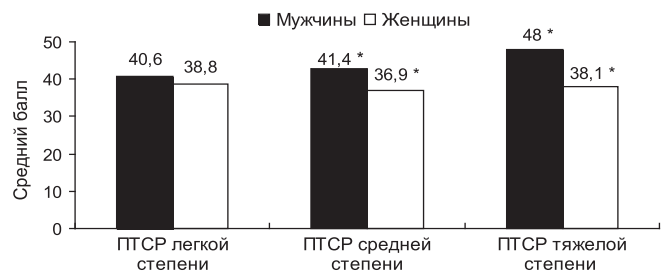


Рис. 1. Средние показатели уровня реактивной тревожности у мужчин и женщин в группах исследования (ПТСР легкой, средней, тяжелой степени).

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении средних показателей ($M \pm m$) у мужчин и женщин.

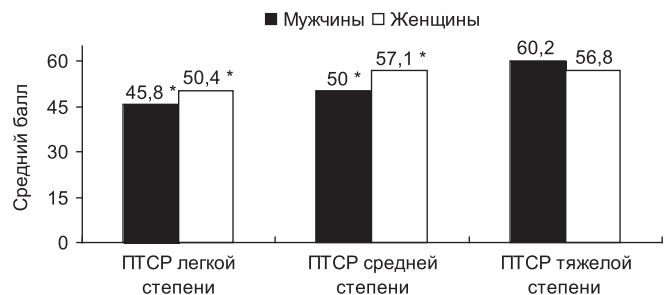


Рис. 2. Средние показатели личностной тревожности у мужчин и женщин в группах исследования (ПТСР легкой, средней, тяжелой степени).

Примечание: * $p < 0,05$ при сравнении средних показателей ($M \pm m$) у мужчин и женщин.

Уровень личностной тревожности у мужчин в группе ПТСР тяжелой степени (60,2±1,6) был выше (статистически значимо), чем в группах ПТСР легкой (45,8±1,7) и средней степени тяжести (50,0±2,3), в которых данный показатель статистически значимо не отличался (рис. 2).

Показатель личностной тревожности у женщин был меньшим (статистически значимо) в группе ПТСР легкой степени (50,4±1,1) в сравнении с данными, полученными в группах ПТСР средней (57,1±1,0) и ПТСР тяжелой степени (56,8±1,3). В группах ПТСР средней и тяжелой степени у женщин показатели личностной тревожности статистически значимо не отличались.

Анализ данных уровня личностной тревожности в группах ПТСР различной степени тяжести среди мужчин и женщин показал, что количественные показатели личностной тревожности статистически значимо преобладали у женщин в группах ПТСР легкой степени (мужчины – 45,8±1,7; женщины – 50,4±1,1) и ПТСР средней степени (мужчины – 50,0±2,3; женщины – 57,1±1,0). В группе ПТСР тяжелой степени показатели среди мужчин и женщин были практически идентичны (без статистически значимых различий: мужчины – 60,2±1,6; женщины – 56,8±1,3).

Изучение доли мужчин, женщин с различным уровнем реактивной тревожности в группах исследования показало следующее (табл. 2).

Численность респондентов мужского пола с низким показателем реактивной тревожности в группах ПТСР легкой степени тяжести и ПТСР средней степени тяжести статистически значимо не различалась, и была не высокой (до 1/10). В группе ПТСР тяжелой степени мужчин с низким показателем реактивной тревожности не обнаружено.

Мужчины с умеренным уровнем реактивной тревожности в группах ПТСР легкой степени и ПТСР средней степени составляли более половины респондентов, и числовым значением практически не отличались (без статистически значимой разницы). В то время как в группе ПТСР тяжелой степени доля мужчин с умеренным уровнем реактивной тревожности была статистически значимо ниже, чем в группах ПТСР легкой и средней степени и составила около 1/3 человек.

Доли мужчин с высоким уровнем ситуативной (реактивной) тревожности в группах ПТСР легкой и ПТСР средней степени были сопоставимы между собой – в среднем 1/4 (без статистически значимой разницы). В группе ПТСР тяжелой степени численность мужчин с высоким уровнем ситуативной тревожности была статистически значимо преобладающей (около 3/4), чем в группах ПТСР легкой и средней степени.

Доли женщин с низким уровнем реактивной тревожности в группах ПТСР легкой, средней и тяжелой степени были без статистически значимых различий (табл. 2)

и составляли около 1/6.

Женщины с умеренным уровнем реактивной тревожности составили практически половину в группах ПТСР легкой и ПТСР тяжелой степени, и их численность в этих группах статистически значимо не различалась. В группе ПТСР средней степени женщины с умеренным уровнем реактивной тревожности составили преобладающее большинство (статистически значимое) – практически 4/5.

Доля женщин с высоким уровнем реактивной тревожности в группе ПТСР легкой степени была статистически значимо выше, чем в группе ПТСР средней степени, и без достоверной разницы в группе ПТСР тяжелой степени.

Анализ численности мужчин и женщин с различным уровнем реактивной тревожности в группах исследования обнаружил следующее (табл. 2).

В группе ПТСР легкой степени численность мужчин и женщин с низким, умеренным, высоким уровнем ситуативной тревожности была практически равнозначной (без статистически значимых отличий).

В группе ПТСР средней степени тяжести доли мужчин и женщин с низким уровнем ситуативной тревожности были без статистически значимых отличий. Женщин с умеренным уровнем реактивной тревожности было больше (статистически значимо), чем мужчин. Женщин же с высоким уровнем реактивной тревожности было статистически значимо меньше, чем мужчин.

В группе ПТСР тяжелой степени мужчин с низким уровнем реактивной тревожности не было ни одного человека, а женщины составили 1/4 часть. Доли мужчин и женщин с умеренной интенсивностью реактивной тревожности статистически значимо не отличались. Мужчин с высоким уровнем реактивной тревожности было больше (статистически значимо), чем женщин.

Таблица 2

Доли (%) мужчин и женщин с различным уровнем реактивной и личностной тревожности в группах исследования

Группы исследования	Пол	Реактивная тревожность			Личностная тревожность		
		Низкая	Умеренная	Высокая	Низкая	Умеренная	Высокая
		P±p	P±p	P±p	P±p	P±p	P±p
ПТСР легкой степени	муж. (n=54)	9,3±4,0 •	66,7±6,4 •	24,1±5,8 •	7,4±3,6 *•	29,6±6,2 •	63,0±6,6 *•
	жен. (n=37)	13,5±5,6	62,2±8,0 •	24,3±7,1 •	0,0±0,0 *	18,9±6,4 •	81,1±6,4 *
ПТСР средней степени	муж. (n=59)	3,4±2,4	67,8±6,1 *^	28,8±5,9 *^	3,4±2,4	8,5±3,6 •^	88,1±4,2 •^
	жен. (n=52)	9,6±4,1	86,5±4,7 *•^	3,8±2,7 *•^	0,0±0,0	3,8±2,7 •	96,2±2,7
ПТСР тяжелой степени	муж. (n=20)	0,0±0,0 *•	35,0±10,7 •^	65,0±10,7 *•^	0,0±0,0 •	0,0±0,0 •^	100,0 •^
	жен. (n=24)	25,0±8,8 *	50,0±10,2 ^	25,0±8,8 *^	0,0±0,0	0,0±0,0 •	100,0

Примечание: P – доля (%) субъектов обладающих исследуемым признаком; p – ошибка доли; * – p < 0,05 при сопоставлении доли мужчин и женщин в группах исследования; • p < 0,05 при сопоставлении доли женщин, мужчин с различным уровнем реактивной и личностной тревожности: низким, умеренным, высоким в группах ПТСР легкой степени с ПТСР средней и тяжелой степени; ^ p < 0,05 при сравнении доли мужчин, женщин с различным уровнем реактивной и личностной тревожности в группах ПТСР средней и тяжелой степеней. *Ernatibus id maximolupta corios aliquodia eumenihit vel ilicae niet estrum sum el*

Анализ доли в группах исследования, как мужчин, так и женщин с различным уровнем личностной тревожности в группах исследования обнаружил следующие данные (табл. 2). Доля мужчин с низким уровнем личностной тревожности была практически одинаково малочисленной в группе ПТСР легкой и ПТСР средней степени (без статистически значимых отличий). В группе ПТСР тяжелой степени не выявлено ни одного мужчины с низким уровнем личностной тревожности.

Мужчин с умеренным уровнем личностной тревожности в группе ПТСР легкой степени было статистически значимо больше, чем в группе ПТСР средней степени. В группе ПТСР тяжелой степени мужчины с умеренным уровнем личностной тревожности отсутствовали.

У всех мужчин в группе ПТСР тяжелой степени был обнаружен высокий уровень личностной тревожности, что было выше, чем в группах ПТСР легкой и ПТСР средней степени. В то же время в группе ПТСР средней степени было статистически значимо больше мужчин с высоким уровнем личностной тревожности, чем в группе ПТСР легкой степени.

Женщин с низким уровнем личностной тревожности в группах ПТСР легкой, средней и тяжелой степени обнаружено не было (табл. 2).

Численность женщин с умеренным уровнем личностной тревожности в группе ПТСР легкой степени тяжести была наибольшей и составила 1/5 часть, что статистически значимо больше, чем в группе ПТСР средней степени. В группе ПТСР тяжелой степени женщин с низким показателем личностной тревожности не обнаружено.

Численность женщин с высоким уровнем личностной тревожности была практически без статистически значимых различий в группах ПТСР средней и тяжелой степени, что было статистически значимо выше, чем в группе ПТСР легкой степени.

Сопоставление доли мужчин и женщин с различным уровнем личностной тревожности в группах показало следующие результаты (табл. 2).

В группе ПТСР легкой степени в отличие от мужчин женщины с низким уровнем личностной тревожности отсутствовали. Доли мужчин и женщин с умеренным уровнем личностной тревожности были сопоставимы, без статистически значимых различий. Численность женщин с высоким уровнем личностной тревожности была выше (статистически значимо), чем доля мужчин.

В группе ПТСР средней степени доли мужчин и женщин с различным уровнем личностной тревожности были сопоставимы и статистически значимо не отличались.

Для всех мужчин и женщин в группе ПТСР тяжелой степени был характерен высокий уровень личностной тревожности.

Таким образом, тревожность и ее уровень, как в клинике, так и в патогенезе ПТСР играет важную роль. При этом выявлены различия среди мужчин и женщин. Для мужчин при ПТСР характерно повышение уровня ситуативной тревожности по мере нарастания степени тяжести расстройства. Для женщин характерен умеренный

уровень ситуативной тревожности вне зависимости от степени тяжести расстройства.

Для субъектов, как мужского, так и женского пола, высокие показатели личностной тревожности более значимы, чем ситуативной, в развитии ПТСР различной степени тяжести. Уровень личностной тревожности у мужчин увеличивался по мере нарастания степени тяжести ПТСР. У женщин показатель высокого уровня тревожности увеличивался при нарастании до средней степени тяжести расстройства и стабилизировался при тяжелой степени ПТСР. Для большинства женщин и мужчин, страдающих ПТСР характерен высокий уровень личностной тревожности. Причем преобладание женщин с высоким уровнем личностной тревожности в сравнении с мужчинами существенно при легкой степени тяжести расстройства. При средней степени расстройства различия доли мужчин и женщин с высоким уровнем личностной тревожности практически не значимы, а при тяжелой степени расстройства — их доля выравнивается, достигая 100%, как среди мужчин, так и среди женщин.

REACTIVE AND PERSONAL ANXIETY IN MEN AND WOMEN WITH POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER OF VARYING SEVERITY

K. V. Tushkova¹, N. L. Bundalo²

¹ Krasnoyarsk regional psychoneurological clinic № 1, Krasnoyarsk; ² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno — Yasenetsky

Abstract. The paper presents the results of the study of situational and personal anxiety in men and women with post-traumatic stress disorder (PTSD) of varying severity (mild, moderate and severe). Were found the features of the manifestations of situational and personal anxiety among psychically traumatized men and women. It is shown that at PTSD are dominated the men and women with moderate to severe intensity of reactive and personal anxiety. With increasing of severity of the disorder was found the increasing of indicators of anxiety. The study of situational anxiety shows the increasing of indicators with the growth of the degree of severity of the disorder, but for men was identified the pattern, while for women - only a tendency. In the formation of PTSD an important role plays a high level of trait anxiety, both among men and among women, changing with the growth of the degree of severity of the disorder.

Key words: post-traumatic stress disorder (PTSD), reactive (situational) anxiety, trait anxiety, the differences in men and women.

Литература

1. Аведисова А.С. Психофармакотерапия больных с посттравматическим стрессовым расстройством // Журн. неврологии и психиатрии — 2009. — Т. 109, № 12. — С. 46-49.
2. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства: руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 720 с.
3. Бундало Н.Л. Хроническое посттравматическое стрессовое расстройство. — Красноярск: КрасГМУ, 2009. — 352 с.
4. Волошин В.М. Типология хронического посттравматического стрессового расстройства // Журн. неврологии и психиатрии — 2004. — № 1. — С. 17-23.

5. Дмитриева Т.Б., Дроздов Ф.З., Коган Б.М. Клиническая нейрхимия в психиатрии. — М.: РИО ГНЦ ССП им. В.П. Сербского, 1998. — 300 с.

6. Каплан Г.И., Сэддок. Б. Дж. Клиническая психиатрия: в 2т./ Пер. с англ. — М.: Медицина, 1994. — Т. 1. — 672 с.

7. Китаев-Смык Л.А. Посттравматические стрессовые расстройства — они из-за неудовлетворяемой жажды мщения, либо неутоляемой жажды любви? // Вопросы психологии экстремальных ситуаций. — 2008. — № 2. — С. 2-16.

8. Литвинцев С.В., Снедков А.М., Резник Е.В. Боевая психическая травма: руководство для врачей. — М.: Медицина, 2005. — 432 с.

9. Меллер-Леймкюллер А.М. Стресс в обществе и расстройства, связанные со стрессом, в аспекте гендерных различий // Социальная и клиническая психиатрия. — 2004. — № 4. — С. 5-11.

10. Снедков Е.В. Проблема нозологической самостоятельности посттравматического стрессового расстройства // Журн. неврологии и психиатрии — 2009. — Т. 109, № 12. — С. 8-11.

11. Сукиасян С. Г. О некоторых аспектах динамики посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // Социальная и клиническая психиатрия. — 2009. — Т. 19, № 1. — С. 12-18.

12. Тадевосян А. Стрессология как теоретическая концепция стрессовых расстройств (аналитический обзор) // Российский психиатрический журн. — 2006. — №6. — С. 86-92.

13. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. — СПб.: Питер, 2009. — 272 с.

14. Afifi M. Gender differences in mental health // Singapore Med. J. — 2007. — Vol. 48, № 5. — P. 385-391.

15. Christiansen D.M., Elklit A. Risk factors predict post-traumatic stress disorder differently in men and women // Ann. Gen. Psychiatry. — 2008. — Vol. 7. — P. 1-37.

Сведения об авторах

Тушкова Ксения Владимировна — соискатель кафедры психиатрии и наркологии с курсом ПО КрасГМУ; участковый врач-психиатр, Красноярский краевой психоневрологический госпиталь № 1; e-mail: kseniya_fadeeva@mail.ru.

Бундало Наталья Леонидовна — г. м. н., проф. кафедры психиатрии и наркологии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: bundalo@mail.ru.

© ТАРАСОВА Н. В., ГАЛОНСКИЙ В. Г., АЛЯМОВСКИЙ В. В.

УДК: [616.314.9+616.314]-089.15-089.87:616.89-008.454-053.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ОБОСНОВАНИЕ ПОКАЗАНИЙ К УДАЛЕНИЮ ВРЕМЕННЫХ И ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТИ

Н. В. Тарасова¹, В. Г. Галонский^{1,2}, В. В. Алямовский¹

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра-клиника стоматологии детского возраста и ортодонтии, зав. — д. м. н., доц. Е. А. Бриль; кафедра-клиника стоматологии ИПО, зав. — д. м. н., проф. В. В. Алямовский; ² ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск, директор — член-корр. РАМН, В. Т. Манчук.

Резюме. Статья посвящена определению и обоснованию показаний к удалению временных и постоянных зубов у умственно отсталых детей в зависимости от степени выраженности психического расстройства и наличия сопутствующей патологии. В результате многолетних клинических наблюдений выявлено, что у пациентов с диагнозом «Умственная отсталость легкая» показания к операции удаления зуба соответствуют показаниям для условно здоровых детей и подростков. Определили четкую прямо пропорциональную взаимосвязь между уровнем интеллектуального недоразвития и расширением показаний к проведению экстракции временных и постоянных зубов. На формирование показаний к методам и средствам стоматологического лечения оказывает прямое влияние особенности анатомо-физиологического развития детского организма умственно отсталого ребенка (несоответствие возраста и анатомо-физиологического развития), недоразвитие (неразвитие) высших форм познавательной деятельности и эмоционально-волевой сферы, инертность психических процессов.

Ключевые слова: умственно отсталые дети, дети-инвалиды, операция удаления зуба, экстракция зуба.

Операция удаление зуба — это врачебная манипуляция, при выполнении которой насильственно разрушается пародонтальный связочный аппарат и зуб извлекается из альвеолы [2]. Это самое распространенное в стоматологической практике оперативное вмешательство, техникой проведения которого должен владеть каждый практикующий врач-стоматолог [12, 13].

В современных учебниках для стоматологических факультетов медицинских вузов, методических

пособиях и классических руководствах по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии представлены показания к выполнению операции экстракции зуба у взрослых пациентов, которые делят на абсолютные (срочные) и относительные (плановые). К неотложному (срочному) удалению зубов прибегают в случаях, когда развивается острое гнойное воспаление в периодонте или обострение хронического воспаления, которые являются источником развития осложнений в челюстных костях,

мягких тканях и верхнечелюстных синусах. Плановое удаление зуба у пациентов старше 18-ти лет рекомендуют проводить по следующим показаниям: безуспешность эндодонтического лечения при наличии хронического воспалительного очага в периодонте, когда невозможно выполнить зубосохраняющую операцию; осложнения, связанные с лечением зубов; разрушение коронки зуба и невозможность использования корня в качестве опоры для ортопедической конструкции; подвижность III степени и выдвигание зуба вследствие резорбции кости вокруг альвеолы при тяжелой форме пародонтита и пародонтоза; косой либо продольный перелом корня зуба; неправильно расположенные зубы, не поддающиеся ортодонтическому лечению; ретинированные зубы или частично прорезавшиеся, вызывающие воспалительный процесс в окружающих тканях, который ликвидировать другим путем невозможно; одиночные зубы, препятствующие стабилизации съемного протеза; для устранения аномалий прикуса при ортодонтическом и хирургическом лечении; при наличии новообразований альвеолярных костей для получения доступа к радикальному оперативному вмешательству [9, 14, 15].

В практике стоматологии детского и подросткового возраста существует более детализированная интерпретация выше указанных показаний для проведения операции удаления зуба, учитывающая не только нозологические формы, но и сроки развития временных и постоянных зубов. Частота удаления зубов в детском возрасте резко возрастает по сравнению со взрослыми, за счет необходимости у каждого ребенка удаления временных зубов в период их смены на постоянные [3, 8, 10].

Показаниями к удалению временных зубов следует считать: полную резорбцию корней временных зубов с прикреплением коронки только к маргинальному краю десны и наличием признаков прорезывания постоянного зуба; задержку резорбции корней временных зубов в установленные сроки их физиологической смены; потеря анатомической целостности клинической коронки временного зуба и, следовательно, его функциональной ценности; наличие источника хронической одонтогенной инфекции; неэффективность терапевтического лечения зубов с осложненными формами кариеса; острые одонтогенные воспалительные заболевания челюстно-лицевой области (периостит, лимфаденит, остеомиелит, флегмона и др.); перелом коронки и корня зуба; расположения зуба в линии перелома челюсти; неполный вывих зуба с несформированным корнем со значительным смещением; вколоченный вывих, осложненный травматическим периодонтитом; опухоли и опухолеподобные поражения челюстных костей; ортодонтические показания в случаях аномалий и деформаций прикуса [5, 6]. Ряд авторов считают целесообразным обязательное сохранение временных зубов с явлениями хронического периодонтита до 7-7,5 лет [4], что несомненно, в условиях современного развития детского зубного протезирования, является необоснованным.

Учитывая тот факт, что зубы у детей проходят три периода развития, Л. В. Харьков (2005) пришел к выводу, о целесообразности рассмотрения показаний к удалению зубов во временном, сменном и постоянном прикусах отдельно.

I. Показания к удалению зубов во временном прикусе (до 6 лет): временные зубы, с которыми ребенок родился и которые препятствуют естественному вскармливанию; острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, остеомиелит, абсцесс, флегмона, лимфаденит); неэффективное лечение хронических периодонтитов; резорбция корня больше чем на $\frac{1}{2}$ его длины и подвижность зуба I-III степени; травматическая дистопия резцов при наличии резорбции корней; перелом коронки на уровне шейки и перелом верхней трети корня при его резорбции.

II. Показания к удалению зубов в сменном прикусе (от 6 до 11 лет): острые гнойные одонтогенные воспалительные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит) при условии, что корни временного зуба резорбировались больше чем на $\frac{1}{2}$ длины; консервированное лечение временного или постоянного зуба не целесообразно; острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей; острый пульпит и периодонтит временных моляров у детей 9-10 лет при наличии зачатков постоянных зубов; распространение очага воспаления на межкорневую перегородку постоянных или временных многокорневых зубов; наличие временного зуба или его корня, когда постоянный уже прорезался; замедленная резорбция корней временного зуба, мешающая своевременному прорезыванию постоянного; все виды травматических переломов корня временного зуба и перелом корня постоянного при невозможности использования его под штифтовую ортопедическую конструкцию; травматический перелом коронки зуба, если его корень находится в стадии резорбции; полный вывих временного зуба; расположенные в линии перелома челюсти временные и постоянные зубы.

III. Показания к удалению зубов в постоянном прикусе (от 11 до 15 лет): зубы, являющиеся источником одонтогенного острого остеомиелита челюстей (преимущественно моляры); зубы с хроническим гранулирующим или гранулематозным периодонтитом, который невозможно вылечить консервативно или одним из хирургических методов (гемисекция, реплантация, резекция верхушки корня, ампутация корня); значительное разрушение коронковой части зуба, если корень последнего нельзя использовать для протезирования; осложнения, связанные с лечением зубов (перфорация дна полости зуба или корня при обострении воспаления); сверхкомплектные, ретинированные зубы, не имеющие условий для прорезывания; временные зубы, которые задержались до 15 лет, при наличии в челюсти (по данным рентгенологического исследования) правильно расположенных зачатков постоянных зубов; интактные зубы, расположенные в линии перелома и мешающие репозиции отломков челюсти; зуб с хроническим воспалительным периапикальным процессом, расположенный в линии перелома челюсти; оскольчатый или продольный перелом корня постоянного зуба; ортодонтические показания [13].

Анализируя вышесказанное, следует отметить, что общепринятые показания к удалению временных и постоянных зубов у детей и подростков не учитывают индивидуально-типологические особенности развития личности, а так же наличия сопутствующей патологии внутренних органов [7]. В учебно-методической и научной

литературе нет данных о показаниях и особенностях проведения хирургического вмешательства по удалению временных и постоянных зубов у детей и подростков с различной степенью интеллектуального дефицита. Имеющиеся публикации, посвященные данной проблеме, носят единичный, эпизодический характер, и посвящены в основном количественным параметрам удаления зубов у детей и подростков с психическими расстройствами [1, 11].

Таким образом, в свете вышеизложенного актуальна персонификация показаний к проведению операции удаления временных и постоянных зубов у детей и подростков с ограниченными возможностями здоровья, в том числе с умственной отсталостью.

Цель исследования – научное определение и обоснование показаний к удалению временных и постоянных зубов у умственно отсталых детей в зависимости от степени выраженности психического расстройства.

Материалы и методы

Работа основана на опыте оказания стоматологической помощи умственно отсталым индивидуумам, в возрасте от 4 до 18 лет, стационарно проживающим в специализированных психоневрологических домах-интернатах №3, №4 г. Красноярск. Данные психического статуса были выкопированы из историй болезни (развития) детей. Структура обследованного детского контингента по количественному составу и психиатрическому диагнозу представлена в табл. 1.

Таблица 1

Структура обследуемого контингента детей по психическому статусу

Диагноз	Количество обследованных	
	абсолютное число	удельный вес, %
Умственная отсталость легкая (F-70)	45	6,61
Умственная отсталость умеренная (F-71)	254	37,30
Умственная отсталость тяжелая (F-72)	154	22,61
Умственная отсталость глубокая (F-73)	228	33,48
Всего:	681	100

Проанализировано 16344 случаев операции удаления зуба у 681 ребенка: мужского пола – 47,28%, женского – 52,72%. В структуре удаленных зубов временные зубы представлены 11577 случаями (70,83%), постоянные – 4767 случаями (29,17%). В ходе анализа полученного материала оценивали показания к экстракции временных и постоянных зубов у детей и подростков с нарушением развития интеллекта, определяя влияние степени умственной неполноценности на причины и обоснованность проведения вышеуказанного хирургического вмешательства.

Полученную информацию регистрировали в компьютерной базе, после чего производили ее статистическую обработку. На основании полученных абсолютных величин рассчитывали

Таблица 2

Показания к проведению операции удаления временных зубов у детей в зависимости от степени умственной отсталости

Психиатрический диагноз		
Умственная отсталость умеренная (F-71)	Умственная отсталость тяжелая (F-72)	Умственная отсталость глубокая (F-73)
Клиническая характеристика состояния зуба		
Подвижность временного зуба II-III степени.	Подвижность временного зуба I-III степени.	Подвижность временного зуба I-III степени.
–	Аплазия эмали временных зубов.	Аплазия эмали временных зубов.
–	Разрушение коронки временного зуба на 1/2 и более.	Разрушение коронки временного зуба на 1/2 и более.
–	Обострение хронического пульпита.	Острый, хронический пульпит и обострение хронического пульпита.
Неэффективное лечение хронических периодонтитов.	Обострение хронического периодонтита, любой формы.	Острые, хронические периодонтиты и обострение хронического периодонтита.
Нагноение радикулярной кисты.	Наличие радикулярной кисты.	Наличие радикулярной кисты.
Острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит) при условии, что корни временного зуба резорбировались больше чем на 1/2 длины.	Острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит).	Острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит).
Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.	Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.	Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.
Травматическая дистопия резцов при наличии резорбции корней.	Травматическая дистопия резцов, наличие резорбции корней не учитывается.	Травматическая дистопия резцов, наличие резорбции корней не учитывается.
Перелом коронки временного зуба на уровне шейки зуба.	Перелом коронки временного зуба на уровне шейки зуба.	Перелом коронки временного зуба на уровне шейки зуба.
Травматический перелом коронки зуба, если его корень находится в стадии резорбции.	Все виды травматических переломов коронки временного зуба.	Все виды травматических переломов коронки временного зуба.
Перелом верхней трети корня временного зуба при его резорбции.	Все виды травматических переломов корня временного зуба.	Все виды травматических переломов корня временного зуба.
Полный вывих временного зуба.	Полный вывих временного зуба.	Полный вывих временного зуба.
Расположенные в линии перелома челюсти временные зубы.	Расположенные в линии перелома челюсти временные зубы.	Расположенные в линии перелома челюсти временные зубы.

относительные (интенсивные и экстенсивные коэффициенты) и средние величины. Вычисления выполняли с использованием электронных таблиц Excel, а также пакета статистических программ IBM Statistics 19,0 для среды Windows.

Результаты и обсуждение

В патогенезе умственной отсталости определяющим является клиничко-психологическая структура дефекта, основу которой составляют два факта: тотальность и иерархичность недоразвития головного мозга и организма в целом. Степень выраженности данных факторов являются основой, и определяет методы и способы стоматологического лечения индивидуумов с интеллектуальной недостаточностью.

У детей и подростков с диагнозом «Умственная отсталость легкая» показания для проведения операции удаления зуба в 100% случаев не отличались от общепринятых для условно здоровых пациентов, соответствующих возрастным группам и с аналогичным периодом физиологического развития зубочелюстного аппарата.

Структура показаний для экстракции временных зубов у детей с умеренным, тяжелым и глубоким нарушением развития интеллекта представлена в табл. 2, для постоянных зубов – в табл. 3.

Для детей с органическим недоразвитием всех нервно-психических функций подвижность зуба (физиологическая,

патологическая) является очагом раздражения, что отражается на психических и поведенческих реакциях (плаксивость, отказ от еды, раздражительность, агрессия и др.), в связи с чем, обосновывается необходимость ликвидации этого очага раздражения путем удаления подвижного зуба.

Для детей и подростков с диагнозом «Умственная отсталость тяжелая» и «Умственная отсталость глубокая» характерно недоразвитие (неразвитие) всех нервно-психических функций, начиная с низших (моторика, эмоции) и заканчивая высшими специфическими, обеспечивающими познавательные процессы. Для пациентов данной группы характерна недостаточность логического мышления, которая проявляется прежде всего в неспособности к общению и невозможности понимания смысла любого явления, действия другого человека, выражено страдает понимание смысла слов. В силу наличия органической этиологии, сопутствующих расстройств (ДЦП, эпилепсия, эндокринно-обменные расстройства и др.), двигательных стереотипов (ритмичные раскачивания туловища, однообразные движения головой, конечностями и др.) и особенностями развития личности (алогия, алалия, неофобия и др.) становится невозможным восприятие и дифференцирование обращенной речи врача-стоматолога, осмысление необходимости проведения лечебных мероприятий и правил

Таблица 3

Показания к проведению операции удаления постоянных зубов у детей и подростков в зависимости от степени умственной отсталости

Психиатрический диагноз		
Умственная отсталость умеренная (F-71)	Умственная отсталость тяжелая (F-72)	Умственная отсталость глубокая (F-73)
Клиническая характеристика состояния зуба		
–	Аплазия эмали постоянных зубов.	Аплазия эмали постоянных зубов.
–	Обострение хронического пульпита.	Острый, хронический пульпит и обострение хронического пульпита.
Неэффективное лечение хронических периодонтитов.	Обострение хронического периодонтита.	Острые, хронические периодонтиты и обострение хронического периодонтита.
Значительное разрушение коронковой части зуба, если корень последнего нельзя использовать для протезирования.	Значительное разрушение коронковой части зуба.	Значительное разрушение коронковой части зуба.
Подвижность постоянных зубов III степени при патологии тканей пародонта.	Подвижность постоянных зубов II степени и более при патологии тканей пародонта.	Подвижность постоянных зубов II степени и более при патологии тканей пародонта.
Острые гнойные одонтогенные заболевания (абсцесс, флегмона, лимфаденит).	Острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит).	Острые гнойные одонтогенные заболевания (периостит, абсцесс, флегмона, лимфаденит).
Нагноение радикулярной кисты.	Наличие радикулярной кисты.	Наличие радикулярной кисты.
Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.	Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.	Острый или хронический одонтогенный остеомиелит челюстей.
Перелом коронки постоянного зуба на уровне шейки зуба.	Перелом коронки постоянного зуба на уровне шейки зуба.	Перелом коронки постоянного зуба на уровне шейки зуба.
	Все виды травматических переломов коронки постоянного зуба.	Все виды травматических переломов коронки постоянного зуба.
Перелом верхней трети корня постоянного зуба.	Перелом верхней трети корня постоянного зуба.	Перелом верхней трети корня постоянного зуба.
Перелом корня постоянного зуба при невозможности использования его под штифтовую ортопедическую конструкцию.	Все виды травматических переломов корня постоянного зуба.	Все виды травматических переломов корня постоянного зуба.
Интактные зубы, расположенные в линии перелома и мешающие репозиции отломков челюсти.	Интактные зубы, расположенные в линии перелома и мешающие репозиции отломков челюсти.	Интактные зубы, расположенные в линии перелома и мешающие репозиции отломков челюсти.
Зуб с хроническим воспалительным периапикальным процессом, расположенный в линии перелома челюсти.	Зуб с хроническим воспалительным периапикальным процессом, расположенный в линии перелома челюсти.	Зуб с хроническим воспалительным периапикальным процессом, расположенный на стороне перелома челюсти.
Полный вывих постоянного зуба.	Полный вывих постоянного зуба.	Полный вывих постоянного зуба.

поведения при выполнении лечебных манипуляций. Пациенты с тяжелым и глубоким органическим поражением ЦНС не могут длительно находиться в стоматологическом кресле, удерживать рот открытым более 2-3 мин., выполнять назначенные рекомендации врача и осуществлять надлежащий гигиенический уход за полостью рта. Данные обстоятельства делают невозможным применение терапевтических методов лечения аплазии эмали, всех форм пульпитов и периодонтитов временных и постоянных зубов у данной категории пациентов, что обосновывает целесообразным применение операции экстракции зуба при наличии вышеуказанных нозологических форм болезней твердых тканей зубов. У детей с тяжелым и глубоким недоразвитием интеллекта при всех видах травматических переломов зубов (коронки, корни), а также острых гнойных одонтогенных заболеваний челюстно-лицевой области операция удаления зуба является наиболее рациональным способом стоматологического лечения, предотвращающим генерализацию воспалительных явлений и последующие гнойно-воспалительные осложнения со стороны челюстно-лицевой области.

Таким образом, многолетнее изучение особенностей причин удаления временных и постоянных зубов у детей и подростков с различной степенью интеллектуального дефицита позволило на основании наличия особенностей анатомо-физиологического развития детского организма умственно отсталого ребенка (несоответствие возраста и анатомо-физического развития), недоразвития (не-развитие) высших форм познавательной деятельности и эмоционально-волевой сферы, а также инертности психических процессов, обосновать концепцию расширения абсолютных показаний к проведению экстракции зубов временного и постоянного прикуса в зависимости от уровня умственной отсталости у данных индивидуумов.

DETERMINATION AND RATIONALE OF INDICATIONS TO REMOVE THE TEMPORARY AND PERMANENT TEETH IN DISABLED CHILDREN WITH VARYING DEGREES OF MENTAL RETARDATION

N. V. Tarasova¹, V. G. Galonsky^{1,2}, V. V. Alyamovsky¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky; ² Research Institute of Medical Problems of the North, Siberian Branch of the RAMS, Krasnoyarsk

Abstract. The article is devoted to the definition and justification the indications for removal of temporary and permanent teeth in mentally retarded children, depending on the severity of mental disorder and the presence of comorbidities. After years of clinical observations it was revealed that patients with a diagnosis of "mild mental retardation" indications for surgery tooth extraction correspond to the indications of healthy children and teenagers. Was defined precise directly proportional relationship between the level of intellectual underdevelopment and the expansion of indications for extraction of temporary and permanent teeth. To the formation of the indications for the methods and means of dental treatment directly affects the anatomical and

physiological characteristics of the child's body of mentally retarded child (disparity of age and anatomical and physical development), hypoplasia (underdevelopment) of the higher forms of cognitive, emotional and volitional, the inertia of mental processes.

Key words: mentally retarded children, children with disabilities, the operation of tooth extraction, tooth extraction.

Литература

1. Бакарчич Д., Легович А., Скриньярик Т. и др. Анализ параметров состояния полости рта у детей-инвалидов // Стоматология. — 2006. — № 3. — С. 57-60.
2. Зеленский В.А., Мухорамов Ф.С. Детская хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия : учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 208 с.
3. Cameron A.C., Widmer R.P. Справочник по детской стоматологии. — М.: МЕДпресс-информ, 2003. — 288 с.
4. Кирейчук В.П., Салтыкова Е.Н., Куприна И.В. Сохранение и удаление временных зубов с воспалительным процессом в периодонте // Труды Всероссийской научно-практической конференции «Сибирский стоматологический форум». — Красноярск, 2010. — С. 98-100.
5. Колесов А.А. Стоматология детского возраста: учебник. — М.: Медицина, 1985. — 480 с.
6. Курякина Н.В. Стоматология детского возраста: учебник. — М.: ООО Мед. информ. агентство, 2006. — 632 с.
7. Летунов С.А., Петрикас О.А. Причины удаления зубов пациентов разного возраста // Маэстро стоматологии. — 2011. — № 4. — С. 62-64.
8. Мак-Дональд Р.Е., Эйвери Д.Р. Стоматология детей и подростков. — М.: МИА, 2003. — 766 с.
9. Сабо Е. Амбулаторная хирургия зубов и полости рта. — Будапешт, 1977. — 300 с.
10. Стоматология детского возраста / Под ред. Т.Ф. Виноградовой. — М.: Медицина, 1987. — 528 с.
11. Тарасова Н.В. Особенности оказания стоматологической помощи детям с умственной отсталостью вследствие резидуально-органического поражения нервной системы: автореф. ... канд. мед. наук. — Красноярск, — 2006. — 22 с.
12. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. — Киев: ООО «Червона Рута-Турс», 2004. — 1062 с.
13. Харьков Л.В., Яковенко Л.Н., Чехова И.Л. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия детского возраста / Учебное издание. — Киев: ООО Книга плюс, 2005. — 470 с.
14. Brown L.J. Trends in tooth loss among U. S. employed adults from 1971 to 1985 // J. Amer. Dental Ass. — 1994. — Vol. 125, № 5. — P. 533—540.
15. Konig J., Plagmann H.C., Ruhling A. et al. Tooth loss and pocket probing depths in compliant periodontally treated patients a retrospective analysis // J. Clin. Periodontol. — 2002. — Vol. 29, № 12. — P. 1092—1100.

Сведения об авторах

Тарасова Наталья Валентиновна — к. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ; e-mail: tarasovastom1@mail.ru.

Галонский Владислав Геннадьевич — г. м. н., доцент кафедры-клиники стоматологии детского возраста и ортодонтии КрасГМУ, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, Красноярск; e-mail: gvg73@bk.ru.

Алямовский Василий Викторович — г. м. н., проф., руководитель Института стоматологии-НОЦ инновационной стоматологии, зав. кафедрой-клиники стоматологии ИПО КрасГМУ; e-mail: alvas.1962@mail.ru.

Менеджмент и здравоохранение



© ГАТИАТУЛИН Р. Р., ЧИЖАКОВА Г. И., КОВАЛЕВСКИЙ В. А., КАРЛОВ Г. П.

УДК – 617.3

КОНЦЕПЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Р. Р. Гатиатулин¹, Г. И. Чижакова³, В. А. Ковалевский³, Г. П. Карлов²

¹ ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; ² ФГОУ ВПО Сибирский государственный технологический университет Министерства образования и науки РФ, ректор – д. т. н., проф. В. В. Огурцов; ³ ФГОУ ВПО Красноярский государственный педагогический университет имени В. П. Астафьева, и. о. ректора – д. ф. н., проф. О. А. Карлова.

Резюме. В статье представлена современная концепция комплексной реабилитации детей и подростков. Обоснована актуальность проблемы в связи с широким распространением патологии опорно-двигательного аппарата у детей и подростков и пути ее решения. Представлены современные формы медицинской и воспитательно-образовательной реабилитации на основе опыта совместной работы медиков-ортопедов, воспитателей и педагогов средней и высшей школы.

Ключевые слова: концепция, реабилитация, дети, подростки, патология опорно-двигательного аппарата, образование, средняя школа, высшая школа.

Прогресс цивилизации в современном мире среди всех приоритетов выдвигает человеческие ценности на первый план. Не политика и экономика, а человек и его здоровье становятся в центре внимания и должны стать определяющими факторами в будущем развитии общества. Нация должна быть здорова физически и интеллектуально и иметь перспективы для дальнейшего благоприятного развития.

Однако когда мы анализируем демографические показатели: рождаемость, смертность и состояние здоровья населения нашей страны за последние десятилетия, то видим, что по данным статистики в стране преобладает население пенсионного возраста. Кроме того, что показатели здоровья молодого поколения: детей и подростков явно неудовлетворительные.

По официальным данным Министерства здравоохранения РФ только 21,4% школьников в России можно назвать здоровыми (2011г.). При эпидемиологическом анализе патологии опорно-двигательного аппарата (ОДА) у детей и подростков выявляется значительно более серьезная ситуация. По данным скрининговых топографических исследований проведенных в Москве, Новосибирске, Красноярске, дети и подростки с нормальной – гармоничной осанкой составляют всего 2-3% среди обследованных. У остальных детей выявляются те или иные нарушения осанки и в 22-25% уже явные заболевания – сколиотические и другие деформации позвоночника, которые могут закончиться инвалидностью [1,2,7]. Еще одной особенностью заболеваний ОДА у детей, кроме широкой распространенности, является то, что это, не острые заболевания, возникающие и излечиваемые быстро, а длительно текущие процессы, сопровождающие все периоды развития ребенка. При прогрессирующем течении этих заболеваний, а также при неадекватном лечении они приводят к инвалидности.

Таким образом, становится понятно, что большинство детей и подростков с проблемами ОДА подлежат оздоровлению – комплексной (медицинской и социальной) реабилитации в первую очередь в медицинских условиях, а также и в воспитательных и образовательных учреждениях, включая дошкольные, школьные и ВУЗовские, где они и находятся большую часть времени.

Действительно, наше будущее – это молодежь, новое поколение России. И от того, каким оно будет, зависит очень многое в будущем развитии страны. Если мы не предпримем переломные шаги в оздоровлении, воспитании и образовании наших детей, то мы можем уже сейчас пройти «точку невозврата» – потерять наше новое поколение, и никаких перспектив в благоприятном развитии нашего общества уже не будет.

«Концепция» разрабатывалась нами в соответствии с конвенцией ООН о правах ребенка, Конституцией РФ (Ст. 41.....В Российской Федерации поощряется деятельность, способствующая укреплению здоровья человека, развитию физической культуры и спорта, экологическому и санитарно-эпидемиологическому благополучию....), а также последними постановлениями правительства [3,4,5,6].

В основу предлагаемой нами «Концепции» лег многолетний позитивный опыт совместной работы медиков и педагогов – сотрудников Красноярской школы интерната для детей со сколиозом. Первым и на сегодняшний день действующим директором школы-интерната стала Н.А. Потапова. Медицинскими консультантами были доцент А.А. Гайдуков, профессор В.Н. Шубкин и на протяжении 20 лет является проф. Р.Р. Гатиатулин. Профессор педагог Г.И. Чижакова и профессор В.А. Ковалевский являются основателями современного психолого-педагогического сопровождения школы-интерната.

Красноярская школа-интернат для детей больных сколиозом явилась последней специализированной школой открытой в России в начале 90-х годов прошлого века с целью организации комплексной реабилитации детей и подростков в условиях обучения, это позволило учесть накопленный опыт и недостатки консервативной реабилитации заболеваний ОДА других школ-интернатов России. Благодаря грамотно организованной образовательно-лечебной технологии комплексной реабилитации детей и подростков в условиях обучения с привлечением ведущих специалистов – научных консультантов школы: профессоров медиков, педагогов, психологов она сразу стала школой-интернатом нового типа – пилотной площадкой для апробации и внедрения новых технологий комплексной реабилитации детей и подростков со сколиозом и другими деформациями ОДА в условиях организованного воспитания и обучения.

Медицинская составляющая – консервативное лечение сколиоза и других заболеваний позвоночника в Красноярской школе-интернате сразу было организовано по новым принципам, в отличие от традиционного подхода. Во-первых, отбор на лечение стал осуществляться на основе скрининговых исследований и только по обоснованным показаниям: это были начальные степени заболевания – I и II степень сколиоза у детей, когда консервативное лечение еще наиболее эффективно. Во-вторых, консервативное лечение в отличие от старых традиционных методов, основанных в основном на корсетотерапии, стало активным – бескорсетным, акцент стал делаться на улучшение физических кондиций, нормализацию двигательной активности детей. Детям, больным сколиозом, в зависимости от возраста и степени заболевания проводились варианты комплексной реабилитации: амбулаторное, стационарное и санаторное лечение короткими курсами; хирургическое лечение прогрессирующих уже тяжелых форм заболевания позвоночника; комплексное консервативное лечение в условиях школы-интерната на протяжении учебного года. Лечение включает в себя рациональный режим дня, соответствующий возрасту ребенка; сбалансированное питание; общеукрепляющие и закаливающие процедуры (ортопедическое лечение, лечебную физкультуру и лечебное плавание); физиотерапевтическое лечение; рефлексотерапию; стоматологическую помощь; использование психотерапевтического фактора лечения. По сути дела такой подход и является полноценной комплексной реабилитацией в условиях обучения. В то же время, если заболевание все-таки быстро прогрессировало на фоне правильного методически организованного консервативного лечения, переходя по объективным критериям в тяжелую III-IV степень, то своевременно определялись показания для хирургического лечения [2]. После операции дети сразу возвращались в школу-интернат для дальнейшей реабилитации.

Основным результатом лечения детей в школе-интернате по многолетнему опыту явилась стабилизация – остановка прогрессирования заболевания на начальных стадиях развития. В 80-85% случаев прогрессирование сколиоза у детей и подростков удавалось стабилизировать [1]. Такие достижения были высоко оценены и на краевом и российском уровне. Школа признавалась лучшей

в России по своему профилю, а сотрудники школы и научные консультанты были удостоены почетных званий.

Таким образом, школа-интернат, в частности ее медицинский центр и сегодня может оставаться пилотной площадкой для апробации и последующего внедрения современных реабилитационных технологий для детей и подростков – юношества с проблемами ОДА во вновь создающихся реабилитационных центрах г. Красноярска.

С накоплением опыта нами были расширены возрастные рамки наблюдения и лечения детей и подростков, как в сторону уменьшения возраста до 3–4-летнего, так и увеличения до 18-летнего возраста – ВУЗовская группа молодежи. При школе-интернате стал функционировать специализированный ортопедический детский сад. Сегодня в г. Красноярске несколько ортопедических детских садов. А с 1996 года в формате профориентации выпускников школы на получение высшего образования и профессии не связанной с физическими перегрузками ОДА был реализован проект «Профессия и здоровье» в высшей школе. По этому проекту выпускники школы-интерната приоритетно стали получать высшее образование в КГТЭИ (торгово-экономическом институте) продолжая комплексную реабилитацию уже в условиях ВУЗовского обучения. На базе КГТЭИ был организован окружной учебно-методический центр для реабилитации студентов с физическими ограничениями и инвалидов.

Необходимость методологического обеспечения, разработки программ для обучения и подготовки педагогов и специалистов другого профиля, занимающихся с детьми и подростками, апробации вновь разработанных технологий на пилотных площадках, привела к созданию лаборатории адаптивной педагогики и психологии при Центре профессиональной переподготовки СибГТУ в 2004 году, где были сконцентрированы к тому времени ведущие профессора педагоги и психологи высшей школы.

В 2010 году в КрасГМУ был открыт Центр ортопедии, травматологии и реабилитации Университетской клиники, возглавляемый профессором, много лет являющимся научным консультантом школы-интерната. И, естественно, Центр сразу был определен, как научно-образовательно-реабилитационный центр, объединяющий и направляющий усилия врачей-ортопедов, педагогов средней и высшей школы, воспитателей младшего звена по комплексной реабилитации детей и подростков с проблемами физического здоровья, в частности опорно-двигательного аппарата. Закономерно, что инициативы по развитию реабилитационных проектов в разделе ортопедии в Красноярске и крае исходят именно из Центра ортопедии, травматологии и реабилитации Университетской клиники медицинского университета.

Психолого-педагогические аспекты комплексной реабилитации обучающихся обусловлены следующим. В настоящее время актуализировалась проблема организации инклюзивного интегрированного образования лиц с ограниченными возможностями здоровья. Решение этой проблемы требует создания системы педагогического и реабилитационного сопровождения школьников и студентов в условиях интеграции. Инклюзивное образование является альтернативой обучения школьников и студентов

с проблемами физического развития, так как они, несмотря на свои физические, интеллектуальные, психологические особенности, включены в общую систему образования. Инклюзивное образование не только позволяет человеку реализовать право на образование, но и создает основу для более справедливого общества. Для реализации принципа инклюзивного образования, позволяющего реализовать образовательные потребности всех детей, необходимо преодолеть ряд препятствий: недоступные учебные помещения; отсутствие необходимых программ; отсутствие у учителей школ и преподавателей вузов подготовки для работы с учениками и студентами, имеющими проблемы физического развития; отсутствие необходимой методической базы, позволяющей повысить качество учебно-воспитательного процесса; отсутствие необходимых средств обучения.

Необходим комплексный подход к решению проблемы, реализация которого требует объединения усилий дошкольных учреждений, школ, вузов, методических центров, представителей властных структур. Это обеспечит плавный переход с одной ступени образования на другую и позволит приобщить молодых людей к трудовой деятельности. Инклюзивное образование, апробированное во многих странах, доказало свою эффективность. В.В. Путин, в выступлении на пленарном заседании Международного форума неправительственных организаций «Гражданская восьмерка – 2006» уже отмечал необходимость создания механизмов обмена информацией и опытом между неправительственными организациями и профессиональным сообществом стран Большой восьмерки по проблемам профессионального и инклюзивного образования. Это доказывает, что проблема доступности и непрерывности образования лиц с ограниченными возможностями обозначена даже на межгосударственном уровне.

Отечественная психология, исследуя закономерности развития личности, выделяет органические предпосылки для развития личности во взаимосвязи с социальной средой, как условием ее развития при наличии противоречий в системе предметной деятельности как движущей силы развития личности.

При выборе методов психологического исследования необходимо сохранять принцип анализа – от закономерностей здоровой психики к пониманию ее патологии. Это позволяет сформировать ряд критериев, по которым личность подростка, с заболеванием ОДА, может быть определена как измененная. При этом изменяется содержание ведущего мотива деятельности, снижается уровень опосредованности деятельности (деятельность упрощается, ее целевая структура обедняется), изменяется структура отношений с окружающими, нарушается степень критичности, самоконтроля. Вопросы организации познавательной деятельности детей, с заболеваниями ОДА, в частности со сколиозом, изучены крайне мало. Заболевание ОДА, в частности сколиозом тяжелой степени характеризуется кроме тяжелого нарушения соматического статуса еще и косметическим дефектом внешности, что особенно остро переживается школьниками старшего возраста. Дефект внешности непроизвольно привлекает внимание окружающих и вызывает у больного

отрицательную эмоциональную реакцию. Больные стараются сузить круг общения, время общения со сверстниками, для облегчения общения используют различные компенсаторные приспособления, скрывающие дефект. Ограничения деятельности и общения приводят к снижению активизации личности. Чувство неполноценности, эгоцентрическая направленность приводят к конфликтам с окружающими. Больные школьники боятся быть некоммуникабельными, опасаются того, что над ними будут смеяться, самооценка у них, как правило, занижена. Болезнь создает препятствия на пути удовлетворения потребностей, ограничения в выборе профессии, проведении досуга. Болезненный процесс развивается по психосоматической спирали: соматические нарушения вызывают трудности социальной адаптации личности, а переживания неудовлетворенности способствуют ухудшению течения соматического процесса.

Любая хроническая болезнь, и конечно заболевания ОДА, ставят ребенка и подростка в особую социальную ситуацию. Поэтому при разработке комплекса реабилитационных мероприятий у детей с заболеваниями ОДА нужно учитывать их физическое и психическое состояние.

Таким образом, экономические, экологические, социальные процессы на современном этапе развития нашего общества оказывают негативное влияние на функциональные возможности организма ребенка и приводят к тому, что у большинства детей и подростков обнаруживается существенное нарастание хронических заболеваний и в большей степени заболеваний ОДА. Физические кондиции нашего молодого поколения таковы, что большинство детей и подростков подлежат ранней комплексной реабилитации в условиях медицинской реабилитации, воспитания и образования.

Однако традиционная медико-психолого-педагогическая теория и практика не раскрывают в полной мере теоретических положений и не дают практических рекомендаций по медицинской реабилитации, воспитанию и обучению школьников и студентов с заболеваниями ОДА в условиях сквозной комплексной реабилитации на всех этапах. Возникает противоречие между требованиями современного общества, руководящегося гуманистическими приоритетами с одной стороны, и теоретической и практической нереализованностью условий, обеспечивающих успешность медицинской реабилитации, воспитания и обучения больных детей и подростков – с другой.

Проблема медицинской реабилитации, воспитания и образования детей и подростков, с заболеваниями ОДА должна являться объектом научного исследования, позволяющим воплотить в новых организационных формах современные требования общества, личности, государства к деятельности МОРК (медико-образовательно-реабилитационных комплексов). Для этого требуется теоретическая разработка и научное обоснование принципиально новых подходов, адаптированных к специфике деятельности МОРК с учетом основного и сопутствующих заболеваний детей и подростков, обучающихся в них.

Для раннего выявления и объективизации степени физических нарушений у детей необходимы массовые скрининговые диагностические исследования. Они должны

быть современными, безопасными и доступными. Таковым критериям, наряду с клиническими исследованиями, соответствуют компьютерные оптические топографические методы исследования. Они позволят рано выявлять физические нарушения ОДА ребенка.

На основании полученного нами многолетнего опыта успешной работы Красноярской школы-интерната для детей со сколиозом и другими нарушениями ОДА мы можем утверждать, что наиболее эффективными являются комплексные формы медико-психолого-педагогической реабилитации. Ранняя физическая реабилитация должна начинаться уже в условиях детского сада, методично продолжаться в период школьного образования и далее – в вузовской системе.

Для полноценного охвата всех нуждающихся в комплексной реабилитации детей и подростков г. Красноярска и края необходимо создавать новые пилотные реабилитационные центры, в том числе медицинские-ортопедические в формате курсовой реабилитации для детей из Красноярска и особенно из Красноярского края. А, для решения этой актуальной проблемы на местах нужна комплексная программа, объединяющая усилия воспитателей, педагогов, медицинских работников широкой сети медико-воспитательно-образовательных учреждений. В этом могут помочь пилотные образовательно-реабилитационные комплексы для апробации новых технологий: специализированные детские сады, специализированные и общеобразовательные школы, вузы с реабилитационными центрами. Таким образом, дальнейшее внедрение современных воспитательно-образовательно-реабилитационных технологий необходимо осуществлять уже в широкой сети воспитательно-образовательных учреждений.

Через родителей в первую очередь, а также через воспитателей и педагогов необходимо доводить современные технологии реабилитации до детей и подростков. Для этого должны проводиться также образовательные «школы» по погружению в проблему и для родителей и для широкого круга воспитателей и педагогов. У самих детей и подростков нужно формировать приверженность к здоровому образу жизни и осознанной физической реабилитации.

На основе предлагаемой «Концепции» в Красноярске уже функционирует пилотный комплекс реабилитации детей и подростков с заболеваниями ОДА – включающий дошкольную, школьную (школа-интернат №1) и ВУЗовскую (КрасГМУ, СибГТУ, КГТЭИ-СФУ) системы воспитания, образования и медицинской реабилитации, который может быть основой для последующего широкого внедрения современных технологий реабилитации молодого поколения в Красноярске, Красноярском крае и других городах и регионах России. Однако, необходимо продолжение научных исследований, отработка и внедрение новых технологий комплексной реабилитации нашего молодого поколения. Необходимо усилить медицинскую составляющую, организовав мощный ортопедический реабилитационный центр краевого формата, который будет являться и научно-методическим центром для апробации и внедрения новых технологий, клинической базой КрасГМУ. Профессиональная переподготовка широкого

круга организаторов, педагогов, психологов сопровождающих детей и подростков в процессе организованного воспитания и образования уже в профессиональном формате на базе Центра профессиональной подготовки СибГТУ. Усиление воспитательно-психолого-педагогического сопровождения, путем создания популярных обучающих «школ» для родителей и самих детей и подростков

THE CONCEPT OF COMPLEX REHABILITATION – RECOVERY OF CHILDREN AND TEENAGERS IN MODERN SOCIETY

R. R. Gatiatulin¹, G. I. Chizhakova³,
V. A. Kovalevskiy³, G. P. Karlov²

¹ Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky; ² Krasnoyarsk State
Pedagogical University named after V. P. Astaf'ev;

³ Siberian State Technological University

Abstract. The paper presents the modern concept of complex rehabilitation of children and teenagers. Was proved the urgency of the problem in view of the widespread diseases of the musculoskeletal system in children and teenagers and the ways to solve it. Are presented the modern forms of medical and educational rehabilitation on the basis of experience of joint work of orthopedic physicians, educators and teachers of secondary and higher schools.

Key words: concept, rehabilitation, children, teenagers, the pathology of the musculoskeletal system, education, secondary school, high school.

Литература

1. Гатиатулин Р.Р. Медицинская реабилитация и сопровождение обучающихся с нарушением опорно-двигательной системы в условиях высшей школы // Тез. докл. Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием «Проблемы и перспективы дифференцированного интегрированного, инклюзивного обучения лиц с ограниченными возможностями здоровья: региональный опыт». – 2008, Красноярск. – 5 с.
2. Гатиатулин Р.Р., Лапинская В.С., Шубкин В.Н. с соавт. Хирургическое лечение сколиоза III-IV степени пластинчатыми эндокорректорами // Журнал Хирургия позвоночника. – №1. – 2006. – С. 33-38.
3. Постановление Правительства РФ от 17.03.2011 № 175 (ред. от 11.09.2012) «О государственной программе Российской Федерации «Доступная среда» на 2011-2015 годы» (<http://правительство.рф/gov/results/>)
4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 30 декабря 2012 г. № 2620 «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности образования и науки» – «Дорожная карта». (<http://правительство.рф/gov/results/>)
5. Распоряжение Правительства РФ от 24.12.2012 № 2511 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» (<http://правительство.рф/gov/results/>)
6. Распоряжение Правительства РФ от 28 декабря 2012 г. № 2580 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Стратегия развития медицинской

науки в Российской Федерации на период до 2025 года» (<http://правительство.рф/gov/results/>)

7. Сарнадский В.Н. Формализованный топографический диагноз по результатам скрининг обследований пациентов в 4 позах // Диагностика, профилактика и коррекция нарушений опорно-двигательного аппарата у детей и подростков: Тез. докл. II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. — М., 2008. — С. 153-156.

Сведения об авторах

Гатиатулин Равиль Рафаилович — г. м. н., проф. кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ с курсом ПО им. проф. Л. А. Рогнянского КрасГМУ; e-mail: ravilrg@mail.ru.

Чижакова Галина Ивановна — г. м. н., проф. кафедры педагогики и психологии СибГТУ; e-mail: chizhakova@mail.ru.

Ковалевский Валерий Анатольевич — г. м. н., проф., проректор по науке КГПУ им. В. П. Астафьева; e-mail: Kovalevsky@kspu.ru.

Карлов Геннадий Петрович — к. н. т., доцент, проректор по дополнительному образованию СибГТУ Минобрнауки России, e-mail: karlov@sibstu.rts.ru.

© ГЕЦМАНОВА И. В., ВИНОГРАДОВ К. А.

УДК 343.2/7:614.25

О РЕФОРМИРОВАНИИ УГОЛОВНО-ПРАВОВЫХ НОРМ, СВЯЗАННЫХ С ДЕФЕКТАМИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

И. В. Гецманова, К. А. Виноградов

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра медицинской кибернетики, зав. — д. м. н., проф. К. А. Виноградов.

Резюме. В данной статье вскрыты проблемы неадекватной уголовно-правовой оценки профессиональных нарушений в сфере медицины, обоснована необходимость и пути реформирования.

Ключевые слова: правовая оценка профессиональных нарушений в медицине, дефекты медицинских услуг, конкуренция норм, реформирование.

Проблемы неблагоприятных последствий дефектов профессиональной медицинской деятельности имеют множество юридических и социальных аспектов. Исследование правоприменительной практики показало неоднозначную уголовно-правовую оценку таких дефектов.

Спецификой российского уголовного закона является отсутствие в качестве самостоятельного субъекта ответственности медицинского работника и отдельной статьи в Уголовном кодексе Российской Федерации (далее — УК РФ) [1], посвященной данному субъекту. Диспозиции норм, где он может фигурировать наряду с другими субъектами, рассредоточены в статьях различных глав УК РФ: ч.2 ст. 109 — причинение смерти по неосторожности, ч.2 ст. 118 — причинение тяжкого вреда здоровью по неосторожности, ч. 4 ст. 122 — заражение ВИЧ-инфекцией, ст. 124 — неоказание помощи больному, ст. 123 — незаконное производство аборта, ст. 128 — незаконное помещение в психиатрический стационар, ст. 235 — незаконное занятие медицинской практикой или фармацевтической деятельностью, ч.2 ст. 293 — халатность.

В рамках данной публикации рассматриваются отдельные спорные вопросы правоприменительной практики, вызванные неоднозначной уголовно-правовой оценкой дефектов оказания медицинской помощи.

Принято считать, что неисполнение медицинским работником своих обязанностей означает бездействие, невыполнение конкретных действий, входящих в круг

обязанностей указанного лица (отказ выехать на дом по вызову, отказ от осмотра, от проведения искусственного дыхания, от госпитализации в связи с отсутствием страхового полиса и др.).

Под ненадлежащим исполнением профессиональных обязанностей обычно понимают совершение действий вопреки установленным правилам, порядку либо выполнение действий не в полном объеме.

Как показало изучение практики, чаще всего возникает конкуренция норм, предусмотренных ч.2 ст. 109 УК РФ и ч.2 ст. 124 УК РФ. Это возникает в связи с тем, что в науке уголовного права считается, что деяние первого из указанных составов преступлений выступает в форме действия, а второго — в форме бездействия. Однако такое разделение создает некую искусственность квалификации, поскольку в реальных ситуациях неполнота профессиональных действий имеет место гораздо чаще, чем полное бездействие, а объективно неправильные действия часто сочетаются с бездействием субъекта.

Это станет более наглядным, если сопоставить отдельные дефекты диагностики и лечения с элементами объективной стороны.

Врач скорой помощи, обследовав молодого мужчину с бытовой травмой шеи, на основании комплекса симптомов (невозможность говорить, затрудненное дыхание, хрипы вместо речи, свистящие звуки при дыхании) выставил предполагаемый диагноз — перелом хрящей гортани.

Пациент был доставлен в приемный покой многопрофильной больницы. Врач приемного покоя, ограничившись лишь осмотром пострадавшего, решил, что серьезных опасений для здоровья нет, пациент был отпущен домой, но через 30 минут скончался. При судебно-медицинском исследовании трупа установлен закрытый перелом пластины щитовидного хряща с выраженным отеком окружающих мягких тканей и слизистой оболочки гортани с её стенозом, острая эмфизема легких.

В соответствии с порядком оказания медицинской помощи для постановки правильного диагноза одного осмотра пациента было недостаточно, хотя осмотр является частью комплекса действий по диагностике – первой стадии оказания медицинской помощи. В данном случае имеет место неполнота действий, полного бездействия не наблюдается, хотя деяние в целом квалифицировано по ч.2 ст. 124 УК РФ.

Другой пример. Пациент А. поступил через два часа после травмы (падение с крыши гаража). Обследование ограничилось осмотром, однократным анализом крови и рентгенологическим исследованием (неполнота действий); обнаружен перелом четырех ребер. В течение последующих трех дней не было наблюдения лечащим врачом за состоянием крови в динамике, не проводились рентгенологические исследования (бездействие), разными дежурными врачами проводились формальные осмотры больного (неполнота действий). Назначенное консервативное лечение и настоятельно рекомендованный пациенту активный поведенческий режим (дефект лечения – неправильные действия) на фоне необнаруженного внутреннего кровотечения привели к смерти пациента на четвертые сутки пребывания в стационаре. Согласно заключению комиссионной судебно-медицинской экспертизы, между упущениями в диагностике, лечении и наступившей смертью пациента имелась причинная связь. Таким образом, в указанном деянии наблюдается конгломерат из трех элементов содеянного: неполнота действий (встречалась чаще всего), бездействие и неправильные действия. Как видим, объективная сторона содеянного не ограничилась одними неправильными действиями, при этом деяние квалифицировано по ч.2 ст. 109 УК РФ. Добавим, что в ходе исследования причинной связи влияние каждого из указанных элементов объективной стороны на исход отдельно не изучалось, что порождает дополнительную проблему разграничения ответственности, если помощь оказывалась, как в данном случае, несколькими врачами.

В ряде уголовных дел неполнота действий, бездействие и неправильные действия, совершенные в отношении одного пациента, наоборот приравнивались к бездействию и квалифицировались по ст. 124 УК РФ. При этом значимость каждого из элементов объективной стороны на смертельный исход отдельно также не оценивалась. Яркой иллюстрацией этого положения является следующий пример.

У 9-летнего С. левую руку с рукавицей затянуло внутрь соломорезки, и произошла травматическая ампутация руки по локоть. Родители срочно доставили ребенка в П-кую районную больницу. Дежурный хирург К. осмотрел рану, ввел новокаин и наложил жгут, хотя необходимо было перевязать крупные сосуды или наложить на них зажимы, немедленно начать внутривенное введение крови либо кровезаменителей, плазмы (неправильные действия, неполнота действий). Кровотечение не прекратилось. Заверяющий хирургическим отделением Ч. заменил жгут марлевой повязкой, но остановить кровотечение не удалось (неправильные действия). Позднее, во время слушания в суде дежурившая в тот день медсестра утверждала, что она приготовила операционную, но хирурги предложили родителям отвезти ребенка в К-кую ЦРБ, которая, по их мнению, была лучше оборудована. Это привело к усилению кровотечения во время транспортировки ребенка в ЦРБ, но сопровождавший анестезиолог не принял соответствующих мер, хотя медсестра предоставила перед транспортировкой необходимый перевязочный материал и медикаменты (бездействие).

Согласно оценке суда, «врачи П-кой больницы рану ребенку не промыли, кровотечение не остановили, кровяное давление не измерили, меры по переливанию и восстановлению потерянной мальчиком крови не приняли» (бездействие и неполнота действий).

Хирурги К-кой ЦРБ, куда мальчика доставили в тяжелом состоянии, начали срочную операцию, но через 10 минут после её начала ребенок умер вследствие геморрагического шока.

Сходные проблемы конкуренции норм – между ч.2 ст. 118 и ч.1 ст. 124 УК РФ возникают в случаях причинения тяжкого вреда здоровью пациенту.

При этом неполнота действий при оперативном вмешательстве чаще приравнивается к действию и в зависимости от исхода получает правовую оценку либо по ч.2 ст. 109 либо по ч. 2 ст. 118 УК РФ, а неполнота действий при диагностике чаще приравнивается к бездействию, получая правовую оценку по ст. 124 УК РФ.

Помимо изложенных, в правоприменительной практике возникают сложности правовой оценки содеянного при разграничении ч.2 ст. 293 УК РФ с преступлениями, предусмотренными ст. 124, ч.2 ст. 109, ч.2 ст. 118 УК РФ.

В ходе правовой оценки необходимо проводить разграничение ч.2 ст. 293 УК РФ с составами, предусмотренными ч.2 ст. 109, ч.2 ст. 124 УК РФ по объективной стороне и по субъекту. В ч.2 ст. 293 УК РФ последствия связаны с ненадлежащим выполнением (невыполнением) должностным лицом своих служебных организационно-распорядительных полномочий, а не профессиональных обязанностей.

Устоявшимся в науке считается тезис о том, что врачи-специалисты, другие медицинские работники при выполнении своих профессиональных обязанностей (например, проведение хирургической операции) не могут

рассматриваться как должностные лица и должны нести ответственность по ч.2 ст. 109 либо по ст. 124 УК РФ. Следовательно, от халатности следует отличать случаи неисполнения или недоброкачественного исполнения профессиональных обязанностей, никак не связанных с должностными организационно-распорядительными полномочиями субъекта.

Адекватная правовая оценка предполагает установить, что исполнение соответствующих обязанностей входило в круг правомочий лица учреждения здравоохранения, закрепленных в конкретном нормативном правовом акте, а также в соответствующих должностных инструкциях, приказах, распоряжениях и др. Отсутствие надлежаще оформленного правового акта о круге обязанностей лица исключает ответственность. Кроме того, для вменения лицу указанных последствий необходимо установление причинной связи между его ненадлежащим действием (бездействием) и последствиями.

В ряде уголовных дел действия врачей-специалистов, связанные с упущениями в лечении, неправильной диагностикой, квалифицировались неоднозначно в сходных ситуациях. Так, отказ дежурного врача больницы госпитализировать больного, который вследствие неоказания медицинской помощи умер, квалифицировались либо как халатность (ч. 2 ст. 293 УК РФ) либо как неоказание помощи больному (ч. 2 ст. 124 УК РФ).

Нельзя не отметить также некорректное использование законодателем терминов «больной» и «помощь» в ст. 124 УК РФ. Так, термин «больной» отражает состояние человека, но не его статус, возникающий с момента вступления во взаимоотношения с медицинскими работниками. Название этому статусу уже дано на законодательном уровне – «пациент». Его содержание обозначено в пункте 9 статьи 2 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»: «физическое лицо, которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния» [2].

Термин «больной», используемый в статье 124 УК РФ, по замыслу законодателя объединяет довольно широкий круг лиц, в том числе травмированных, нуждающихся в неотложной или экстренной помощи. Известно, что на эти категории пациентов должны оформляться различные по названию и форме медицинские документы.

К тому же, при выполнении медицинских пластических услуг использование термина «больной» представляется неуместным с учетом цели оказания данных услуг – улучшение внешнего облика. Вместе с тем термин «пациент» гораздо больше отвечает всем вышеуказанным категориям лиц, а также законодательным положениям.

Второй из вышеуказанных в ст. 124 УК РФ терминов «помощь», следует понимать, во-первых, как медицинскую (а не социальную, иную), во-вторых, как экстренную либо неотложную, (а не плановую), в-третьих, её неоказание

должно повлечь причинение вреда здоровью как минимум средней тяжести.

Вышеописанная неоднозначность правовой оценки из-за конкуренции норм приводит к выводу о нелогичности помещения в разных статьях отдельных элементов объективной стороны содеянного, связанного с неоказанием помощи больному и с ненадлежащим её оказанием.

Стоит напомнить, что до принятия УК РСФСР 1922 года и по российским законам XIX века не существовало уголовной ответственности даже за грубые дефекты лечения, повлекшие смерть пациента. Однако история показала, что последующие значимые успехи медицины не ослабили проблему правовой оценки непредсказуемых неблагоприятных исходов, проблему обоснования причинной связи между нарушениями технологии оказания помощи и вредом здоровью, осложненную в свою очередь, отсутствием до сих пор утвержденной экспертной методики. Значит, следует перенести акценты с уголовно-правовых на гражданско-правовые способы разрешения конфликтов, вызванных дефектами медицинских услуг.

С учетом изложенного предлагается исключить из уголовного закона неосторожные деяния, связанные с ненадлежащим исполнением медицинскими работниками своих профессиональных обязанностей, что будет соответствовать принципам справедливости, гуманизма и единообразию правоприменительной практики в сфере охраны жизни и здоровья человека.

ABOUT THE REFORMING OF CRIMINAL-LAW NORMS RELATING TO THE DEFECTS OF PROFESSIONAL MEDICAL ACTIVITIES

I. V. Getcmanova, K. A. Vinogradov
Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. In this article were revealed the problems of inadequate criminal legal assessment of professional violations in the sphere of medicine and was proved the necessity and ways of reformation.

Key words: legal assessment of professional violations in medicine, the defects of medical care, competition of norms, reforming.

Литература

1. Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 № 63-ФЗ (в ред. от 05.04.2013).
2. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (в ред. Федеральных законов от 25.06.2012 N 89-ФЗ, от 25.06.2012 N 93-ФЗ).

Сведения об авторах

Гецманова Ирина Васильевна – к. юр. н., доцент кафедры медицинской кибернетики КрасГМУ; e-mail: irra02@mail.ru.

Виноградов Константин Анатольевич – г. м. н., проф., зав. кафедрой кибернетики КрасГМУ; e-mail vinogradov16@yandex.ru

Лекции



© ЗУКОВ Р. А.

УДК 616.61-006.6-08

ЛЕЧЕНИЕ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА: ВОЗМОЖНОСТИ, ПРОБЛЕМЫ, ПЕРСПЕКТИВЫ

Р. А. Зуков

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор – д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра онкологии и лучевой
терапии с курсом ПО, зав. – д. м. н., проф. Ю. А. Дыхно.

Резюме. В статье представлены современные подходы к лечению почечно-клеточного рака. Наряду с традиционными хирургическими вмешательствами рассмотрены особенности органосохраняющего и аблационного лечения локализованных форм, а также возможности выполнения расширенных операций при венозной инвазии опухолей почки. Отражены современные вопросы использования лучевой и системной лекарственной терапии при данном заболевании. Особое внимание в статье уделено проблемам и перспективам таргетной терапии при диссеминированных формах почечно-клеточного рака.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, хирургическое лечение, органосохраняющие операции, аблационные методы, лучевая терапия, иммунотерапия, таргетная терапия.

Почечно-клеточный рак (ПКР) характеризуется вариабельным и непредсказуемым течением, что обусловлено морфологическим разнообразием и генетической гетерогенностью данной группы опухолей. В мире ежегодно диагностируется более 210 тыс. новых случаев ПКР, что составляет 3% всех злокачественных новообразований у взрослых. В России ежегодно выявляется более 16 тыс. больных ПКР, при этом по темпам прироста онкозаболеваемости рак почки занимает 3 место (43,9%), уступая лишь раку предстательной и щитовидной железы. Показатели смертности от данного заболевания в нашей стране так же неутешительны – 8-9 тыс. человек ежегодно погибают от ПКР, что составляет 2-3% в структуре смертности от злокачественных новообразований в России. При первичном обращении к врачу 25% больных ПКР уже имеют отдаленные метастазы, 50% – местнораспространенный рак, 25% – локализованные формы. В настоящее время 5-летняя выживаемость у больных локализованным ПКР составляет 80-90%, местнораспространенным – 50-60%, диссеминированными формами – 5-10% [12,13,16].

Хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство является единственным радикальным методом лечения ПКР. В 1861 году Е. Wolcott впервые удалил почку по поводу опухоли. Однако только через 100 лет, в 1963 году после того как С. J. Robson опубликовал сравнительно хорошие результаты лечения больных раком почки, радикальная нефрэктомия получила всеобщее признание. Данная операция предполагает радикальную экстирпацию почки с опухолью и надпочечником в пределах фасции Герота, а также расширенную диссекцию лимфоузлов. До недавнего времени открытая радикальная нефрэктомия, описанная С. J. Robson, была «золотым стандартом» лечения локализованного ПКР [1,5,7]. В настоящее время радикальная нефрэктомия выполняется у пациентов с местнораспространенным ПКР, а также при локализованной форме заболевания в случае невозможности выполнения резекции почки из-за расположения опухоли или общего состояния больного. Что

касается довольно активно обсуждаемого в течение последних двух десятилетий вопроса о целесообразности и необходимости выполнения адреналэктомии и лимфодиссекции в настоящее время у специалистов сложилось однозначное мнение. Выполнение адреналэктомии оправдано только в случае наличия у пациента опухоли верхнего полюса почки с инвазией в надпочечник, либо в случае, когда у оперирующего онколога есть подозрение в отношении метастатического поражения данного органа. Проведение радикальной или расширенной лимфодиссекции не способствует улучшению показателей выживаемости, а потому, выполняется в объеме, необходимом для осуществления стадирования опухолевого процесса (как правило, диссекция ограничивается воротной зоной) [2,3].

Почечно-клеточный рак имеет тенденцию к формированию опухолевых тромбов с распространением последних по почечной и нижней полой вене вплоть до правого предсердия. Опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ) отмечается у 4-10% всех больных ПКР, в 60% из них тромб распространяется выше устья печеночных вен. Основным отличием тромбэктомии от просто радикальной нефрэктомии является необходимость мобилизации, контроля и резекции НПВ, что превращает обычную полостную операцию в сосудистую и может представлять определенные технические сложности. С практической точки зрения важны особенности хирургической техники в зависимости от локализации опухоли в правой или левой почке, протяженности и характера тромба (флотирующий, врастающий в стенку НПВ). Соблюдение указанных ниже методологических аспектов тромбэктомии является залогом успеха данных операций:

- адекватный хирургический доступ;
- вне зависимости от стороны поражения операция должна начинаться с мобилизации восходящей ободочной и двенадцатиперстной кишок, выхода на НПВ, почечные вены и аорту;
- ранняя перевязка почечной артерии, что снижает интенсивность кровотечения из многочисленных венозных коллатералей и облегчает мобилизацию НПВ;

– хорошая мобилизация сосудов, определяющая надежный контроль гемостаза;

– точное определение границ тромба, что снижает риск тромбозомболических осложнений за счет его фрагментации и отрыва;

– интраоперационное использование современных методов уменьшения кровопотери, коррекции объема циркулирующей крови и др. [1,5,7].

Лапароскопическая радикальная нефрэктомия с помощью ретро- или трансперитонеального доступа в настоящее время стала общепризнанным методом лечения ПКР у пациентов с опухолями стадии T1-T2N0 или небольшими образованиями в почках, которые не могут быть удалены с помощью резекции. Использование данной методики лечения ПКР снижает число хирургических осложнений, потребность в наркотических анальгетиках, имеет преимущества по качеству жизни в послеоперационном периоде, однако онкологический результат эквивалентен открытым операциям [2,3].

Циторедуктивная (паллиативная) нефрэктомия показана больным с метастатическим ПКР при резектабельных опухолях с удовлетворительным общим состоянием, благоприятным прогнозом и наличием только легочных метастазов [11].

Хирургическое удаление метастазов ПКР с целью улучшения прогноза следует выполнять при резектабельных резидуальных метастазах, ответивших на иммунотерапию или при солитарных метакронных метастазах [1,11].

Благодаря широкому использованию современной визуализирующей техники (ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, спиральная компьютерная томография) значительно повысилась выявляемость почечных опухолей малых размеров. В настоящее время они составляют 60-70% всех диагностируемых новообразований, что привело к изменению классификации TNM, адаптированной в 2002 и 2009 году применительно к дифференциации между опухолями почки размерами до 4 см (T1a) и 4-7 см (T1b).

Преимущества органосохраняющих операций (ОСО) при опухолях почки:

- максимальное сохранение паренхимы;
- изысканность хирургической техники;
- минимальная возможность повреждения сосудов и упреждение возможного кровотечения;
- высокий уровень абластики;
- незначительность ишемических повреждений;
- редкость возникновения мочевых свищей;
- хорошие отдаленные результаты;
- высокое качество жизни оперированных пациентов [9].

Вопрос о методах выполнения ОСО до сих пор остается открытым. Стандартным подходом на сегодняшний день остается открытая резекция почки. Различают следующие виды резекции почки: клиновидная, плоскостная (резекция полюса), геминефрэктомия, экстракорпоральная резекция с аутотрансплантацией. Лапароскопическая резекция является альтернативной операцией у пациентов с локализованным ПКР в случае наличия у хирурга достаточного опыта выполнения подобных операций; исключением является резекция единственной почки, так как лапароскопическая резекция приводит к длительной тепловой ишемии и более высокой частоте развития осложнений. Робот-ассистированная резекция почки – новая технология, проходящая в настоящее время клиническую оценку [2,3].

Существующие показания к резекции почки с опухолью можно разделить на следующие группы:

1. Императивные – при опасности развития почечной недостаточности и проведения хронического гемодиализа из-за удаления опухольнесущей почки. Такие операции имеют место при двусторонних почечных опухолях (встречаются у 2% пациентов, причем у половины из них рак является метакронным) или опухоли функционально или анатомически единственной почки.

2. Относительные – возникают в клинических ситуациях с высоким риском развития послеоперационной почечной недостаточности вследствие имеющихся заболеваний контралатеральной почки – камней, хронического пиелонефрита, заболеваний типа сахарного диабета, артериальной гипертензии или пузырно-мочеточникового рефлюкса.

3. Элективные – обозначаются как исходные ситуации со здоровой контралатеральной почкой при размерах солидной опухоли менее 4 см и имеющей оптимальную для удаления локализацию.

4. Расширенные элективные – новое понятие, включающее опухоли размером более 4 см, локализованные преимущественно экстраренально и окруженные четкой псевдокапсулой. Они сопровождаются благоприятными отдаленными результатами, хорошо резецируются, практически не имеют осложнений [5,9].

Немаловажным является тот факт, что онкологические результаты ОСО сопоставимы с результатами радикального оперативного вмешательства. Раковоспецифическая выживаемость у пациентов спустя 5, 10 и 15 лет составила 98,2, 96,3 и 96,3% соответственно. Кроме того, при осуществлении резекции почки по поводу ПКР минимального отступа в пределах здоровых тканей достаточно, чтобы избежать местного рецидива [9].

Аблационные методы

Альтернативой хирургическому лечению небольших опухолей почки является абляция. Перед применением аблационных методов стандартной процедурой является биопсия опухоли для выяснения гистологической природы новообразования. Наиболее изучены радиочастотная и криоабляция. Используют перкутанный, лапароскопический и открытый доступы. Основные механизмы воздействия, обеспечивающие гибель опухолевых клеток при криоабляции заключаются в быстром охлаждении до температуры -35°C и ниже, поддержание низкой температуры в течение нескольких минут, а затем медленное возвращение к нормальной температуре. Данные циклы проводятся несколько раз. Проведение криоабляции осуществляется с использованием газовой системы замораживания и оттаивания тканей. Для достижения низких температур используется сжатый аргон, для нагреваний – гелий. При морфологическом исследовании спустя 6 месяцев после криовоздействия обнаруживается фиброз и ишемический некроз тканей. Радиочастотное воздействие индуцирует активное движение ионов, приводящее к выделению тепловой энергии и коагуляционному некрозу. Морфологическое исследование тканей через 24 часа после абляции выявляет отек стромы, пикноз и нарушение структуры клеточных ядер. Позднее становятся очевидны признаки коагуляционного некроза. В конечном счете ткань, подвергнутая абляции, склерозизируется и частично реабсорбируется. Основное преимущество радиочастотной аблации – возможность последующей резекции почки, особенно при экзофитных опухолях. Другие малоинвазивные вмешательства – микроволновая и лазерная абляция, аблация высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU) носят пока еще экспериментальный характер. Плюсы данных методов заключаются в снижении послеоперационного

болевого синдрома, меньшей травматичности, сокращении пребывания в стационаре или амбулаторного режима лечения пациента, а также возможность применения у больных с высоким хирургическим риском. Одним из серьезных недостатков абляционных методов является невозможность четкой визуализации происходящих изменений в тканях, что создает, с одной стороны, угрозу недостаточно эффективного воздействия на опухолевый очаг, а с другой — увеличивает вероятность повреждения окружающих органов [1,2,3,11].

Лучевая терапия

Лучевая терапия применяется при метастатическом ПКР у отдельных пациентов с нерезектабельными симптоматическими поражениями головного мозга или костей, не отвечающими на проведение системной терапии. Лучевая терапия после нефрэктомии не имеет преимуществ, даже у больных с метастазами в лимфатические узлы или после нерадикальной операции [2,11].

Системная терапия

Химиотерапия. ПКР является опухолью, резистентной к системной химиотерапии. Биологическим основанием этому служит гиперпродукция мембранного гликопротеина P-170 геном множественной лекарственной устойчивости MDR-1. Данный протеин обеспечивает выведение цитотоксических агентов и их метаболитов из опухолевой клетки, что препятствует созданию в ней цитотоксической концентрации химиопрепаратов. В исследованиях, посвященных изучению эффективности различных химиопрепаратов, применявшихся как в монорежиме, так и в комбинации с другими цитотоксическими агентами, получены более чем скромные результаты: общая эффективность лечения не превышала 4-6%. При этом, оценивая результаты химиотерапии, следует учитывать, что диссеминированный рак почки обладает уникальной способностью к спонтанной регрессии метастатических очагов. В связи с этим сложно дифференцировать истинный эффект лечения от естественного течения опухолевого процесса. Помимо гиперэкспрессии гена MDR-1 возможным объяснением резистентности рака почки к химиотерапии могут служить такие кинетические особенности роста опухоли, как слабая пролиферативная активность и относительно большое время удвоения, а также наличие в большинстве случаев псевдокапсулы, препятствующей проникновению химиопрепаратов внутрь опухоли [1,6].

На данный момент времени химиотерапия без сочетания с иммунопрепаратами считается малоэффективным методом лечения ПКР. В ряде исследований фторпиримидины (капецитабин, гемцитабин, 5-фторурацил или их комбинации) положительно влияли на частоту ответов и выживаемость у больных с несветлоклеточным ПКР. Режимы, основанные на доксорубине, изучались при саркоматоидном ПКР и характеризовались умеренной эффективностью [2,10].

Гормонотерапия. Несмотря на обнаружение гормональных рецепторов в клетках почечно-клеточного рака, при данной форме опухолей гормонотерапия оказалась практически неэффективной [8,14].

Иммунотерапия. Возможность возникновения спонтанных регрессий и стабилизаций позволила отнести рак почки к разряду иммуночувствительных опухолей, что предопределило развитие иммунотерапевтического направления в качестве важного лечебного подхода у больных распространенным раком почки [1].

Выделяют следующие иммунотерапевтические подходы:

1. *Неспецифическая иммунотерапия с использованием цитокинов (интерфероны и интерлейкины) и групп модификаторов биологических реакций.*

Иммунотерапия интерфероном-альфа (IFN- α) или высокодозными болюсными формами интерлейкина-2 (IL-2) на данный момент времени рекомендуется в качестве первой линии терапии у больных метастатическим ПКР только в отдельных случаях (при светлоклеточном гистологическом варианте рака почки, наличии только легочных метастазов и хорошем прогнозе). Частота ответа на лечение IFN- α составляет 6-15%, с 25% снижением риска прогрессирования и улучшением специфической выживаемости на 3-5 месяцев. IL-2 используют для лечения метастатического ПКР с 1985 года, частота получения ответов при его применении варьирует от 7% до 27%. Побочные эффекты, возникающие при использовании IL-2, более выражены по сравнению с таковыми, отмечающимися при применении IFN- α [11,15].

2. *Адоптивная клеточная иммунотерапия с применением аутолимфоцитов, лимфокинактивированных киллеров (ЛАК), туморинфильтрирующих лимфоцитов (ТИЛ).*

Способность IL-2 активировать процесс уничтожения опухолевых клеток лимфоцитами послужила теоретической предпосылкой для их использования в клинической практике. С помощью лимфоцитозереза производилось выделение лимфоцитов из крови пациентов, получавших IL-2, после окончания первой недели лечения. Лимфоциты активировали IL-2 *in vitro*, после чего ЛАК вводили больным в течение второй недели терапии IL-2. Частота объективных ответов составляла 3-14%.

С целью повышения эффективности иммунотерапии при диссеминированном ПКР изучалась возможность использования ТИЛ, выделенных из первичной опухоли, в сочетании с IL-2. ТИЛ, полученные *in vitro* путем ферментативного отделения от опухолевой ткани и последующей инкубацией с IL-2, обладали неспецифической цитолитической активностью по отношению к опухолевым клеткам-мишеням. Применение данного подхода позволяло несколько увеличить медиану выживаемости у данной категории больных [1,8].

3. *Специфическая иммунотерапия (вакциноотерапия, использование дендритных клеток) и генная терапия.*

Наибольшее распространение при ПКР получила вакциноотерапия витеспеном (аутологичная вакцина на основе белка теплового шока gp 96). Используется для адъювантного лечения у больных ПКР с промежуточным прогнозом I-II стадии (T1b/T2, 3-4 степень дифференцировки по Фурману) или III стадии (T1/T2/T3a, 1-2 степени дифференцировки по Фурману). Применение данной вакцины увеличивает период общей и безрецидивной выживаемости у некоторых пациентов. Однако возможность ее широкого применения требует дальнейшего изучения [11].

Дендритные клетки являются «профессиональными» антиген-презентирующими клетками, которые представляют опухолевый антиген в комплексе с молекулой главного комплекса гистосовместимости I класса цитотоксическим лимфоцитам и активируют последние благодаря наличию на своей поверхности коstimуляторных молекул семейства B-7 (CD 80, CD 86) [1].

Генная терапия предполагает введение *ex vivo* в геном опухолевых клеток определенных полинуклеотидных последовательностей, что позволяет им приобрести способность вырабатывать различные цитокины, повышающие их иммуногенность [1].

4. *Аллогенная и миниаллогенная трансплантация стволовых клеток,* приводящая к развитию реакции трансплантат против хозяина / опухоли (общий ответ на лечение превышает 50%) [1].

В целом, в настоящее время из всего арсенала иммунотерапии актуальность сохранило лишь лечение цитокинами (IFN- α , IL-2), позволившее добиться терапевтического эффекта у 15% больных при частоте полных ответов менее 1%. Такие многообещающие методы иммунотерапии, как вакциноterapia, адоптивная терапия и аллогенная трансплантация стволовых клеток после немиелоаблативной химиотерапии, не нашли своего места в широкой клинической практике [1,8].

Таргетная терапия

На долю наследственных вариантов ПКР, ассоциированных с синдромами von Hippel-Lindau (VHL), наследственного папиллярного ПКР, синдромом Birt-Hogg-Dube (BHD) и туберозного склероза (TSC) приходится не более 1-2% всех случаев рака почки. Однако именно изучение генетических причин, лежащих в основе возникновения данных синдромов, привело к пониманию молекулярных механизмов, ответственных за развитие спорадических форм ПКР.

Опираясь на результаты молекулярно-генетических исследований, проведенных у больных с синдромом VHL, была высказана гипотеза, что нарушение активности VHL-гена и контролируемых им внутриклеточных сигнальных путей является одним из ранних и ключевых событий в канцерогенезе при спорадическом светлоклеточном ПКР. В физиологических условиях белковый продукт (pVHL) VHL-гена, который по природе своей является геном супрессором, обеспечивает внутриклеточную регуляцию уровня факторов HIF 1-2 α (фактор, индуцируемый гипоксией), связываясь с HIF и инактивируя его в результате протеасомной деградации. Для связывания pVHL с HIF- α последний должен быть подвергнут гидроксированию с помощью фермента HIF-пролилгидроксилазы, который является своеобразным сенсором для определения внутриклеточной концентрации кислорода. При гипоксии активность данного фермента падает, HIF не может быть гидроксирован, а pVHL не способен его эффективно связать и инактивировать. В результате наблюдается внутриклеточная аккумуляция HIF- α , его перемещение в ядро с образованием активного транскрипционного комплекса HIF- α с другой субъединицей HIF- β . Соответственно происходит стимуляция генов, ответственных за синтез сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF-A-C), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), трансформирующего фактора роста (TGF- α), инсулинподобного фактора роста, карбоангидразы-IX и ряда других факторов, которые позволяют клетке временно адаптироваться к гипоксии. При опухолевой трансформации и инактивации VHL-гена внутриклеточный уровень HIF повышается, а продуцируемые опухолевыми клетками в большом количестве факторы роста (VEGF и PDGF) являются мощными стимуляторами опухолевого неоангиогенеза. Клетки эндотелия, их предшественники, фибробласты и перициты имеют на своей поверхности рецепторы к данным факторам роста. VEGF и PDGF, воздействуя на эти рецепторы (VEGFR-1-3, PDGFR-b), способствуют мобилизации циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток из сосудистого русла с последующей их активацией, пролиферацией и формированием сосудистой сети внутри опухоли. Внутриклеточный уровень фактора HIF регулируется не только на посттрансляционной стадии с помощью pVHL, то есть после того как синтез HIF уже состоялся, но и за счет активации сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, непосредственно стимулирующего биосинтез HIF- α в избыточном количестве.

Гиперпродукция другого фактора роста — TGF- α , который является лигандом к расположенным на поверхности опухоле-

вых клеток рецепторам эпидермального фактора роста (EGFR), стимулирует пролиферацию опухолевых клеток в результате активации EGFR и ассоциированного с ним сигнального пути.

mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) — серин-треониновая протеинкиназа, которая является центральным элементом внутриклеточного сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, регулирующего процессы клеточного роста, пролиферации, ангиогенеза и внутриклеточного метаболизма. Рапамицин — продукт бактерий *Streptomyces hygroscopicus*, выделенных впервые из образца почвы острова Пасхи (Rapa Nui) в 1970-х годах. Первоначально рапамицин использовался в качестве иммунодепрессанта у больных после трансплантации органов, и лишь спустя 20 лет было обнаружено его свойство подавлять активность mTOR. Данный белок активируется в результате каскадной стимуляции сигнального пути PI3K-AKT-mTOR после взаимодействия ростовых факторов (EGF, PDGF, VEGF) с соответствующими рецепторами на поверхности клетки, а также при избыточном количестве аминокислот, необходимых для клеточного метаболизма. Предполагается, что другой альтернативный сигнальный путь RAS/MAPK также может принимать участие в активации mTOR. В свою очередь, дезактивация mTOR наблюдается при мутациях или гипокспрессии опухолево-супрессорного гена PTEN, который блокирует передачу сигнала между PI3K и AKT. Активность mTOR также подавляется в результате образования комплекса TSC1/TSC2 (комплексы туберозного склероза), потеря функции которого приводит к развитию одноименного наследственного заболевания, ассоциированного с билатеральным ангиомиолипоматозом почек.

Таким образом, в ходе молекулярно-генетических исследований при ПКР были выделены потенциальные мишени для противоопухолевого воздействия, ассоциированные с инактивацией гена VHL, гиперпродукцией HIF или активацией сигнального пути PI3K-AKT-mTOR, которые преимущественно регулируют на различных этапах процессы неоангиогенеза в опухолевой ткани: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), тирозинкиназные рецепторы к ростовым факторам (VEGFR, PDGFR, EGFR), сигнальный белок mTOR [4,8].

В настоящее время для лечения метастатического ПКР во всем мире используют следующие группы таргетных препаратов:

1. Моноклональные антитела

Бевацизумаб (Авастин) — является моноклональным антителом к VEGF. Известно, что семейство VEGF представлено несколькими видами факторов роста (A-F) в зависимости от той роли, которую они играют в развитии сосудистой сети и специфичности к тому или иному виду рецепторов (VEGFR-1-3). VEGF-A, воздействуя на располагающиеся на мембране эндотелиальных клеток рецепторы (VEGFR-1 и VEGFR-2), стимулирует сосудобразование как за счет повышения проницаемости уже существующих капилляров с последующим выходом протеаз, протеинов и факторов роста в периваскулярное пространство, так и за счет усиления пролиферации и миграции эндотелиальных клеток и их предшественников. В свою очередь, VEGF-C и D активируют лимфангиогенез, связываясь с VEGFR-2-3 на поверхности лимфоэндотелиальных клеток.

В двух независимых рандомизированных исследованиях (AVOREN и CALGB90206) было убедительно продемонстрировано преимущество комбинации бевацизумаб + IFN над иммунотерапией IFN. В данные исследования включались

ранее не леченные больные с благоприятным или промежуточным прогнозом, определяемым в соответствии с критериями MSKCC. Бевацизумаб назначался в дозе 10 мг/кг внутривенно каждые 2 недели, IFN- α – в дозе 9 млн. Ед подкожно 3 раза в неделю. Результаты исследований практически совпадали. В исследовании AVOREN использование комбинации двух препаратов позволило увеличить частоту объективных эффектов с 8% до 31%, а время до прогрессирования с 5 до 10 мес ($p < 0,0001$). Медиана продолжительности жизни у больных, получавших комбинацию препаратов, также была несколько выше, но разница в показателях (23 мес vs 21 мес) не достигла статистической значимости. Основными видами токсичности (3-4 ст.) в обоих исследованиях при использовании комбинации бевацизумаб + IFN были слабость (37%) и анорексия (17%), артериальная гипертензия (11%) и протеинурия (15%) [4].

II. Ингибиторы тирозинкиназных рецепторов

1. *Сорафениб (нексавар)* – пероральный мультиткиназный ингибитор, угнетающий активность серин/треониновой киназы Raf-1, B-Raf, рецепторов VEGF-2 и PDGF, FMS-подобной тирозинкиназы-3 и с-KIT. Данный препарат является первым таргетным препаратом, зарегистрированным Американским фармакологическим обществом (FDA) для лечения метастатического ПКР. Основанием для регистрации послужили результаты 3-й фазы рандомизированного исследования, в котором сорафениб доказал свою эффективность у больных с прогрессированием заболевания на фоне или после иммунотерапии. Препарат назначался в дозе 800 мг/сутки. Несмотря на относительно невысокую частоту объективных эффектов (10%), определяемых в соответствии с критериями RECIST, время до прогрессирования в группе больных, получавших сорафениб ($n = 451$), было в два раза выше, чем в контрольной группе ($n = 452$), принимавшей плацебо – 5,5 мес и 2,8 мес соответственно. Основными побочными эффектами (1-4 ст.) ассоциированными с приемом препарата являлись диарея (43%), кожная сыпь (40%), ладонно-подошвенный синдром (30%) и артериальная гипертензия (17%).

2. *Сунитиниб (сунтент)* – ингибитор оксидольной тирозинкиназы, селективно подавляющей рецепторы VEGF-2 и PDGF, FLT-3 и с-KIT и обладающий противоопухолевой и антиангиогенной активностью. Дополнительной мишенью для сунитиниба является RET тирозинкиназный рецептор, мутации которого в основном наблюдаются у больных с синдромом множественной эндокринной неоплазии, при семейных формах медулярного рака щитовидной железы и при нейроэндокринных опухолях. Роль RET и его сигнального пути изучается в канцерогенезе при различных вариантах ПКР и у больных с резистентными к другим таргетным агентам формами светлоклеточного ПКР. Первоначально данный препарат доказал эффективность во 2-й фазе клинических исследований у больных с прогрессированием болезни на фоне иммунотерапии. В последующем рандомизированном исследовании 3-й фазы, в котором проводилось прямое сравнение эффективности сунитиниба 50 мг/сутки (4 недели приема, 2 недели перерыв) с монотерапией интерфероном у ранее не леченных больных светлоклеточным ПКР с хорошим и промежуточным прогнозом, было продемонстрировано преимущество сунитиниба при назначении его в 1-й линии терапии. Частота объективных эффектов достигла 39%, а время до прогрессирования увеличилось с 5,1 мес до 11 мес в сравнении с терапией IFN. В целом переносимость терапии была удовлетворительной. Клинически значимыми видами

токсичности (3-4 ст.) являлись слабость (17%), гипертензия (10%), нейтропения (8%), ладонно-подошвенный синдром (8%), снижение фракции выброса левого желудочка (2,9%).

3. *Пазопаниб (воприент)* – ингибитор ангиогенеза, оказывающий целенаправленное действие на рецепторы VEGF-1-3 и PDGF, с-KIT, назначаемый перорально в дозе 800 мг/сутки. В рандомизированном клиническом исследовании изучалась эффективность препарата у ранее не леченных больных и у пациентов после прогрессирования на фоне иммунотерапии. Как и в предыдущих исследованиях, популяция включаемых больных ($n = 435$) была представлена группой благоприятного и промежуточного прогноза со светлоклеточным гистологическим вариантом. В контрольной группе больные получали плацебо ($n = 145$). В общей популяции больных, получавших пазопаниб, частота объективных эффектов достигла 30% и не зависела от ранее проведенной терапии. В подгруппах ранее леченных и не леченных больных частота объективных эффектов достигла 32% и 29% соответственно. Среднее время до реализации объективного эффекта в соответствии с критериями RECIST (уменьшение размеров опухолевых образований $> 30\%$) составило 12 недель. Необходимо также отметить, что при большей общей эффективности таргетных препаратов, частота полных регрессий при их использовании существенно не увеличилась в сравнении с иммунотерапевтическими режимами. Наиболее часто встречаемыми видами токсических осложнений 3-4 ст. были артериальная гипертензия (4%) и диарея (4%).

4. *Тивозаниб и акситиниб* – новые ингибиторы тирозинкиназных рецепторов, которые обладают большей аффинностью к VEGFR-1-3 и соответственно могут блокировать потенциальные мишени при меньших концентрациях, что может сопровождаться меньшей токсичностью и лучшей переносимостью данных препаратов. Результаты исследований 2-й фазы выглядят многообещающими и в настоящее время проводятся масштабные клинические исследования 3-й фазы, которые определяют место препаратов в клинической практике у ранее не леченных пациентов, а также при их прогрессировании после иммунотерапии или терапии другими ингибиторами VEGFR [4,8,10].

III. Ингибиторы mTOR

1. *Темсиролимус (торизел)* – специфический ингибитор mTOR. Эффективность препарата в отличие от других таргетных агентов изучалась в популяции больных ПКР с исходно неблагоприятными прогностическими характеристиками (критерии MSKCC) и различными гистологическими вариантами. Обоснованием для изучения препарата именно в данной популяции ПКР послужили результаты предклинических и клинических исследований, в которых было продемонстрировано, что активация сигнального пути m-TOR ассоциируется с агрессивностью опухолевого процесса при ПКР с одной стороны, а с другой – была выявлена более высокая клиническая активность темсиролимуса у больных с неблагоприятным прогнозом. В рандомизированном исследовании 3-й фазы, в которое в общей сложности было включено 626 ранее не получавших терапию пациентов, назначение данного препарата в дозе 25 мг/м² 1 раз в неделю позволило достоверно увеличить медиану времени до прогрессирования и общую выживаемость с 3 до 5,5 мес и с 7,3 до 10,9 мес соответственно в сравнении с монотерапией IFN в дозовом режиме 18 MIU 3 раза в неделю. При подгрупповом анализе темсиролимус также оказался эффективным у больных несветлоклеточным вариантом ПКР ($n = 73$) и не удаленной первичной опухолью ($n = 138$), достоверно увеличивая медиану

времени до прогрессирования с 1,8 мес до 7,0 мес и с 2,0 до 5,7 мес в данных подгруппах соответственно. Блокирование новой противоопухолевой мишени mTOR сопровождалось развитием новых осложнений (1-4 ст.) на фоне лечения: гипергликемия (26%), гиперлипидемия (27%) и гиперхолестеремия (24%). Общая частота клинически значимых (3-4 ст.) гематологических и гематологических осложнений составила 67%, что потребовало редукции дозы темсиrolимуса в 23% случаев. В целом, данный препарат обладал лучшей переносимостью, чем IFN в монотерапии, при использовании которого частота побочных явлений 3-4 ст. составила 78%. В дальнейшем, при более детальном анализе токсических осложнений, наблюдаемых у больных в рамках данного и последующих исследований, был обнаружен новый вид токсичности темсиrolимуса и других аналогов рапамицина — лекарственный интерстициальный пневмонит, частота развития которого может достигать 29%. Поэтому ингибиторы mTOR необходимо с осторожностью использовать у больных со сниженными функциональными резервами легочной ткани.

2. *Эверолимус (афинитор)* — также является аналогом рапамицина, но в отличие от темсиrolимуса фармакокинетический профиль данного препарата позволяет его использовать перорально в дозе 10 мг/сутки при лечении ПКР. С внедрением в клиническую практику новых препаратов, в частности ингибиторов VEGFR, для лечения диссеминированного рака почки появилась совершенно новая популяция больных, резистентная к данному виду терапии. Соответственно возникла необходимость в определении стандартного терапевтического подхода для больных с прогрессированием заболевания после терапии ингибиторами VEGFR (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, тивозаниб). В масштабном рандомизированном исследовании 3-й фазы (RECORD-1), в которое было включено 416 пациентов, рефрактерных к терапии сунитинибом и/или сорафенибом (не более 2-х линий терапии), изучалась роль эверолимуса в лечении данного контингента больных. В сравнении с плацебо назначение эверолимуса способствовало достоверному увеличению медианы времени до прогрессирования с 1,9 мес до 4,0 мес. Препарат был эффективен у больных, получавших ранее как одну, так и две линии терапии ингибиторами VEGFR. Эверолимус в настоящее время зарегистрирован для лечения больных метастатическим ПКР с прогрессированием заболевания после терапии анти-VEGFR тирозинкиназными ингибиторами [4,8].

IV. Ингибиторы EGFR

Несмотря на предполагаемую патогенетическую обоснованность клинического использования ингибиторов рецепторов к эпидермальному фактору роста при метастатическом ПКР, ни один из этих препаратов (эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб) не обладает значимой противоопухолевой активностью в монорежиме в общей популяции больных диссеминированным раком почки. В то же время, у больных с гиперэкспрессией EGFR, которые составили 58% от общего числа пациентов, при назначении лапатиниба отмечено достоверное увеличение времени до прогрессирования и общей выживаемости. Также имеются сообщения о возможной эффективности EGFR-ингибиторов у пациентов с наличием мутации EGFR. Однако частота подобных мутаций в общей популяции больных ПКР еще подлежит уточнению. Ингибиторы EGFR пока не рекомендованы к использованию вне клинических исследований [4].

В настоящее время в России зарегистрировано 6 таргетных препаратов для лечения метастатического рака почки: бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, темсиrolимус

и эверолимус. Для подбора наиболее оптимальной схемы лечения необходимо знать гистологический вариант первичной опухоли почки, предшествующее лечение пациента, а также к какой прогностической группе он относится [11] (табл. 1).

Наиболее значимая модель стратификации риска и разделения пациентов на прогностические группы предложена в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC). Факторы риска, негативно влияющие на продолжительность жизни, в модели MSKCC включают:

1. Высокая активность лактатдегидрогеназы сыворотки (превышение верхней границы нормы более чем в 1,5 раза);
2. Высокий уровень кальция сыворотки (скорректированный уровень более 10 мг/дл или 2,4 ммоль/л);
3. Анемия (ниже нижней границы нормы лаборатории);
4. Время от постановки диагноза до начала системного лечения более 12 месяцев;
5. Оценка общего состояния по шкале Карновского менее 80%.

В последствии ARCC дополнил модель шестым фактором — метастатическое поражение двух и более органов.

Пациенты при отсутствии перечисленных факторов риска относятся к группе благоприятного прогноза, при наличии 1-2 факторов — промежуточного, трех и более — неблагоприятного [10,11].

Клинические исследования являются наиболее предпочтительными, если пациент не может получить высокоприоритетное лечение. Клинические исследования позволяют найти наиболее эффективное средство, дают шанс пациенту получить инновационный препарат, быть под тщательным наблюдением врача в специализированном онкологическом центре. В настоящее время проводится большое число исследований, в которых изучаются комбинации различных таргетных препаратов. Основная проблема, связанная с клиническим использованием комбинированных режимов — высокая частота токсических осложнений, не позволяющая использовать препараты в оптимальных дозах с точки зрения реализации противоопухолевого эффекта [4,11].

Таким образом, в настоящее время хирургическое вмешательство остается единственным эффективным подходом в лечении локализованного рака почки. На этапе диссеминации опухолевого процесса возможности оперативного лечения ограничены, в связи с этим широкое использование таргетных препаратов, выделение факторов индивидуального прогноза, поиск новых молекулярных мишеней определяют на сегодняшний день оптимальную тактику лечения данной категории больных.

THE TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA: OPPORTUNITIES, PROBLEMS AND PROSPECTS

R. A. Zukov

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. The article presents the current approaches to the treatment of renal cell cancer. Together with traditional surgical procedures were described the features of organ preserving and ablating treatment of localized forms, as well as the possibility of expanded operations in venous invasion of kidney tumors. Were reflected the current issues of using radiation and systematic drug therapy in this disease. The special attention is paid to the problems and prospects for targeted therapy in disseminated forms of renal cell carcinoma.

Key words: renal cell carcinoma, surgery, organ preserving surgery, ablative techniques, radiation therapy, immunotherapy, targeted therapy.

Литература

1. Клиническая онкоурология / Под ред. Б.П. Матвеева. — М.: АБВ-Пресс, 2011. — С. 11-226.
2. Клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов 2010. — М.: АБВ-Пресс, 2010. — 320 с.
3. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 579-596.
4. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // Практическая онкология. — 2010. — Т. 11, № 3. — С. 171-181.
5. Онкология / Под ред. Д. Касчиато: Пер. с англ. — М.: Практика, 2008. — С. 415-424.
6. Онкология: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 759-777.
7. Онкоурология / Под ред. О.Б. Лорана: пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2011. — С. 212-290.
8. Онкоурология. Специальный выпуск. Материалы XIV заседания Московского регионального отделения Российского общества онкоурологов «Современные возможности лекарственного лечения рака почки». — 2011. — 42 с.

9. Переверзев А.С., Шукин Д.В., Щербак А.Ю. Органосохраняющие операции при почечно-клеточном раке // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 22-30.

10. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под ред. В.М. Моисеенко. — М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2012. — С. 164-166.

11. Рак почки: практическое руководство. — М.: Бюро по изучению рака почки, 2011. — 18 с.

Серегин А.В., Лоран О.Б., Ашугян В.Р. Факторы прогноза выживаемости при раке почки // Онкоурология. — 2009. — № 2. — С. 15-21.

12. Figlin R.A. Renal cell carcinoma: management of advanced disease // J. Urol. — 1999. — Vol. 161. — P. 381-387.

Keane T., Gilatt D., Evans C.P. et al. Current and future trends in the treatment of renal cancer // Eur. Urol. Suppl. — 2007. — Vol. 6. — P. 374-384.

13. Motzer R.J., Bacik J., Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: MSKCC experience // Clin. Cancer Res. — 2004. — Vol. 10. — P. 6302-6303.

14. Whelan P. The medical treatment of metastatic renal cell cancer / EAU Update Series. — 2003. — № 1. — P. 237-246.

Сведения об авторах

Зуков Руслан Александрович — к. м. н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО КрасГМУ; e-mail: zukov_rus@mail.ru.

Защищенные диссертации



© КОЧЕТОВА Л. В.

ОБЗОР ТЕМАТИКИ ДИССЕРТАЦИЙ, РАССМОТРЕННЫХ В 2012 ГОДУ СОВЕТОМ ПО ЗАЩИТЕ ДОКТОРСКИХ И КАНДИДАТСКИХ ДИССЕРТАЦИЙ Д 208.037.02 ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 14.01.07 – ГЛАЗНЫЕ БОЛЕЗНИ

Л. В. Кочетова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д.м.н. проф. И.П. Артюхов.

В совете по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.037.02 по специальности 14.01.07 — глазные болезни рассмотрено 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук и 9 диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. По плану НИР КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого выполнена 1 диссертация, 8 работ на соискание ученой степени кандидата медицинских наук и 2 диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнены по плану НИР медицинских вузов России.

Диссертация *Шиловой Ольги Геннадьевны* «Аспекты патогенеза и лечения диабетической ретинопатии» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная по плану НИР Сибирского государственного медицинского университета, научный консультант — д.м.н., профессор Игорь Викторович Запускалов, посвящена разработке критериев эффективности лечения диабетической ретинопатии при сахарном диабете типа 2 с позиции новых взглядов на основные звенья патогенеза.

В работе впервые применена компьютерная программа ImageJ для получения количественных данных и проведения морфометрического анализа изображений глазного дна, что способствует объективизации оценки различных стадий диабетической ретинопатии (ДР). Проведен корреляционный анализ осмотического гомеостаза плазмы крови и внутриглазной жидкости в зависимости от стадии диабетической ретинопатии. Показано, что изменение ионного состава может являться предиктором развития диабетической ретинопатии. На основании разработанной комплексной математической модели движения тканевой и внутриглазной жидкостей в стекловидном теле и слоях сетчатки доказана роль различий осмотического и трансмурального давлений в формировании нарушений микрососудистой архитектоники сетчатки при диабетической ретинопатии. Рассчитан уровень теплового воздействия «падающей» лазеркоагуляции при диабетической ретинопатии, что позволяет оценивать применяемые параметры лазерного излучения, как безопасные для всех структур сетчатки. На основании полученных данных разработана модель

формирования нарушений микрососудистой архитектоники в сетчатке при сахарном диабете и патогенетически обоснован алгоритм лечения различных стадий диабетической ретинопатии.

Проведенное исследование позволило разработать и внедрить в клиническую практику методику «щадящей» лазеркоагуляции сетчатки у больных с диабетической ретинопатией, значительно повысившую эффективность офтальмологической и социальной реабилитации больных.

Результаты исследования используются при обучении врачей — офтальмологов и эндокринологов на циклах повышения квалификации, сертификационных циклах, а также в ходе подготовки клинических ординаторов на кафедре офтальмологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Диссертация *Зайдуллина Эльгара Саитгалиевича* «Система хирургических вмешательств при патологии хрусталика в осложненных случаях у детей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук, выполненная в ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», научный консультант — д.м.н., профессор Мухаррам Мухтарамович Бикбов, посвящена разработке системы оказания медицинской помощи детям с патологией хрусталика в осложненных случаях.

В работе разработана система хирургического лечения детей с патологией хрусталика в осложненных случаях, что значительно снизило частоту послеоперационных осложнений, повысило функциональные результаты и позволило снизить показатели первичного выхода на инвалидность детей с этой патологией. Установлено, что удаление врожденных катаракт, осложненных микрофтальмом, с имплантацией интраокулярной линзой, вторичных катаракт в артифакичных глазах с использованием доступа 25G, уменьшает число послеоперационных воспалительных осложнений. Доказано, что имплантация ИОЛ не влияет на рост и развитие глазного яблока в случаях удаления врожденной катаракты, осложненной микрофтальмом, в раннем, до 1 года, возрасте. Предложен комплекс мер, способов подготовки и проведения оперативных вмешательств, разработаны инструменты для хирургического лечения детей грудного и младшего возраста с патологией хрусталика. Разработан дренаж с митомицином С для лечения вторичной афакической глаукомы, который обеспечивает пролонгированное действие лекарственного препарата. Доказано, что первичная и вторичная имплантация ИОЛ у детей с диабетической катарактой не повышает риск развития диабетической ретинопатии.

Для практического здравоохранения разработаны рекомендации по использованию доступа 25G для проведения задней капсулэктомии с передней витректомией, определены показания и противопоказания к имплантации различных видов ИОЛ у детей до 8 лет.

Результаты исследований и методические рекомендации внедрены: в отделение восстановительной хирургии глаза у детей; в детской консультативной поликлинике ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»; в Одесском НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова. Отдельные положения диссертационного исследования включены в учебную программу тематических декадников, используются при обучении в клинической ординатуре по детской офтальмологии, при проведении обучения по курсу «Офтальмология».

Работа *Кузовникова Владимира Витальевича* на тему «Применение хитозанового комплекса в лечении

непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатии» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполненная по плану НИР ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, научный руководитель — д.м.н., профессор Игорь Николаевич Большаков, посвящена повышению эффективности лечения непролиферативной и препролиферативной диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом II типа.

Результаты исследования доказывают, что сочетание медикаментозного лечения с введением изделия медицинского назначения (ИМН) «Бол-хит» в теноново пространство у больных непролиферативной диабетической ретинопатией, приводит к повышению зрительных функций и позволяет добиться их стабилизации в течение года у 73,54% пациентов.

Изучено действие ИМН «Бол-хит» в сочетании с медикаментозным и лазерным лечением на динамику зрительных функций в разных стадиях развития диабетической ретинопатии. Доказано, что комплексное лечение с применением хитозанового комплекса обладает значительным стабилизирующим эффектом.

Результаты исследования внедрены в работу КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени проф. П.Г. Макарова».

Работа *Феньковой Ольги Геннадьевны* «Врожденная глаукома: перинатальные факторы риска, клиничко-функциональные особенности» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненная по плану НИР ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, научный руководитель — Ольга Геннадьевна Гусаревич — д. м. н., профессор, посвящена изучению перинатальных факторов риска врожденной глаукомы, выявлению влияния здоровья детей на ее течение, определению клинических и функциональных изменений глаза в зависимости от стадии и формы заболевания.

В работе впервые выявлены особенности клинического течения разных форм врожденной глаукомы. Оценены изменения биоэлектрической активности сетчатой оболочки в зависимости от стадии врожденной глаукомы и определены функциональные критерии тяжести данного заболевания. Выявлены перинатальные факторы риска врожденной глаукомы в виде экстрагенитальной, акушерско-гинекологической патологии и осложнений беременности у женщин-матерей. Впервые выявлена зависимость течения врожденной глаукомы от возраста гестации ребенка. Изучена структура постнатальной заболеваемости у детей с врожденной глаукомой и выявлена ее связь с характером, тяжестью заболевания и особенностями течения интра- и послеоперационного периодов при хирургическом лечении глаукомы. Обоснована необходимость углубленного офтальмологического и электрофизиологического обследования детей с врожденной глаукомой и подозрением на нее.

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры офтальмологии, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и в практике офтальмологического отделения ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», г. Новосибирск.

Диссертационная работа *Левченко Надежды Анатольевны* «Интрастромальное введение аутологичных мононуклеаров крови в комплексном лечении язвенных

кератитов различной этиологии (экспериментально-клиническое исследование)» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена в ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель — д. м. н. профессор Кривошеина Ольга Ивановна, посвящена повышению эффективности комплексного лечения больных с язвенными кератитами различной этиологии посредством интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови.

В работе на экспериментальной модели индуцированного повреждения роговицы разработан метод интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови. Впервые в эксперименте изучены особенности течения воспалительно-репаративных процессов при индуцированном повреждении роговицы на фоне интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови и традиционной фармакотерапии. Установлено, что на фоне интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови значительно уменьшаются продолжительность и выраженность воспаления, а также ускоряется переход патологического процесса в стадию репарации. Доказано, что интрастромальное введение аутологичных мононуклеаров крови на фоне традиционной фармакотерапии экспериментально индуцированного повреждения роговицы способствует быстрой смене клеточных фаз в патологическом очаге и активизирует процесс регенерации поврежденных роговичных структур. Получены новые данные о клинической эффективности интрастромального введения аутологичных мононуклеаров крови в комплексном лечении больных с язвенными кератитами различной этиологии.

Результаты диссертационного исследования используются в программе лекционного курса и на практических занятиях по циклу «Офтальмология» у студентов врачебных факультетов на кафедре офтальмологии ГБОУ ВПО СибГМУ г. Томска.

В работе *Пластиной Светланы Леонидовны* «Значение суточных колебаний артериального давления при хирургическом лечении больных открытоугольной глаукомой», на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной в ГОУ ДПО Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей Министерства здравоохранения РФ, научный руководитель — д.м.н., проф. Александр Леонидович Онищенко, впервые определены варианты суточного профиля артериального давления у больных первичной открытоугольной глаукомой с сопутствующей артериальной гипертонией. Выявлены группы больных первичной открытоугольной глаукомой с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений при проникающей хирургии глаукомы — это больные с недостаточным снижением артериального давления в ночное время и ночной гипертонией. Доказано, что непосредственной причиной развития осложнений при хирургическом лечении больных первичной глаукомой с суточным профилем «night-peaker» и «non-dipper» являются высокие значения систолического АД и индекса времени для систолического АД — в целом за сутки, а также высокие значения систолического, диастолического, пульсового и среднего гемодинамического АД, индекса времени для систолического и диастолического АД — в ночные часы. С целью профилактики осложнений предложено введение вискоэластика на основе метилцеллюлозы в переднюю камеру глаза во время фистулизирующей операции.

Для практического здравоохранения предложено проведение суточного мониторирования артериального давления

у больных первичной открытоугольной глаукомой до операции с целью определения групп больных с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений и введение вискоэластика в переднюю камеру глаза во время гипотензивных операций для профилактики интра- и послеоперационных осложнений.

Основные теоретические положения диссертации включены в тематику лекций и практических занятий при подготовке интернов, клинических ординаторов и курсантов циклов общего и тематического усовершенствования на кафедре офтальмологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В работе *Хисматуллина Раяна Рафкатовича* «Показания, результаты, преимущества гидромониторной факоэмульсификации катаракты» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненной в ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», под руководством д. м. н., профессора Марата Талгатовича Азнабаева определены места гидромониторной факоэмульсификации в системе хирургического лечения катаракты.

Клинико-функциональные результаты и степень ответной реакции тканей глаза при гидромониторной факоэмульсификации катаракт (ФЭК) малой и средней плотности, подтвержденные отдаленным сроком наблюдения (до 3-х лет), свидетельствуют об эффективности и безопасности технологии, что обуславливает предпочтительность его использования при выборе метода хирургического лечения катаракты.

Определены показания, и противопоказания к выполнению гидромониторной факоэмульсификации катаракты, усовершенствован способ факоэмульсификации, позволяющий уменьшить время энергетического воздействия и травматизацию тканей глаза.

Разработан эффективный метод лечения гифемы, позволяющий улучшить функциональные результаты ФЭК и сократить сроки хирургического лечения больных катарактами.

Изучены основные факторы риска повреждения и обострения эффективные меры защиты клеток заднего эпителия роговой оболочки в ходе гидромониторной ФЭК.

Проведенный комплекс морфологических и клинико-функциональных исследований позволил определить место гидромониторной ФЭК в системе хирургии катаракты и расширить возможности офтальмохирургов в медико-социальной реабилитации больных катарактой. Результаты научной работы внедрены в лечебную практику микрохирургических отделений ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан». Отдельные положения диссертационного исследования используются в учебном процессе врачей-офтальмологов, клинических ординаторов и аспирантов ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан».

Диссертация *Алтынбаевой Гульназ Рифовны* «Особенности выбора мультифокальных интраокулярных линз в хирургии катаракты», выполнена в ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», научный руководитель — д.м.н., проф. Мухаррам Мухтарамович Бикбов, посвящена улучшению функциональных результатов имплантации мультифокальных интраокулярных линз в хирургии катаракты.

Комплексная оценка результатов моно- и билатеральной имплантации рефракционных или рефракционно-

дифракционных мультифокальных интраокулярных линз (МИОЛ) с разной аддацией позволила выявить достоверно большую зависимость последних от уровня освещенности. Максимальную остроту зрения на близком расстоянии обеспечивала имплантация МИОЛ с аддацией + 4,0Д.

Имплантация рефракционных МИОЛ после удаления хрусталика обеспечивает высокий уровень псевдоакомодации, что обеспечивается впервые выявленными с помощью оптической когерентной томографии топографическими изменениями при различной функциональной нагрузке в переднем отделе оперированного глаза.

Разработана математическая модель, позволяющая прогнозировать остроту зрения на промежуточных расстояниях (65-70 см) после удаления катаракты на основании исходных биометрических параметров глазного яблока и данных аберрометрии.

В результате экспериментальных исследований впервые выявлено усиление пролиферативных изменений в капсульной сумке хрусталика после проведения децентрированного переднего капсулорексиса и имплантации внутрикапсульных колец. Выявленные функциональные особенности глаза после удаления катаракты с имплантацией рефракционных или рефракционно-дифракционных МИОЛ с аддацией + 3,0 и + 4,0Д позволяют уточнить показания к их выбору в зависимости от индивидуальных зрительных потребностей пациентов.

Отдельные результаты и положения диссертационной работы внедрены в лечебную практику микрохирургического отделения №1 ГБУ «Уфимский НИИ ГБ Академии наук Республики Башкортостан» и МСЧ ОАО «Татнефть» (Альметьевск).

Диссертация *Гильмановой Виныры Гумаровны* «Прогнозирование течения и терапия бактериальных конъюнктивитов у детей» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, работа выполнена в ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», научный руководитель — д.м.н., проф. Равиль Ахметзянович Азнабаев, посвящена прогнозированию течения и повышению эффективности лечения бактериальных конъюнктивитов у детей. В работе впервые изучена структура экстраокулярной патологии, сопутствующая бактериальному конъюнктивиту у детей, и оценено ее влияние на переход заболевания в хроническое течение. Исследовано распределение патогенных штаммов микроорганизмов и сопоставлены их биологические свойства на слизистых оболочках глаза, носа и зева у детей с различным течением бактериального конъюнктивита. Впервые выявлены и прослежены в динамике закономерности изменения внеклеточной пероксидазной активности в слезной жидкости у больных с различным течением бактериального конъюнктивита. Определены некоторые бактериологические и иммунологические факторы, способствующие переходу острого бактериального конъюнктивита в хроническое течение. Новизна исследований подтверждена 3 патентами РФ и 1 положительным решением о выдаче патента РФ.

Для практического здравоохранения создан алгоритм обследования и лечения детей с бактериальными конъюнктивитами, изданы методические рекомендации по лечению препаратами бактериофагов хронического бактериального конъюнктивита у детей для врачей-офтальмологов и педиатров, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Башкортостан (Уфа, 2009).

Материалы диссертации включены в программу обучения интернов, клинических ординаторов, аспирантов, а также ежегодных монотематических курсов для врачей-офтальмологов на базе ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан».

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебную практику: детского консультативно-поликлинического отделения ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»; кабинета детского офтальмолога городской клинической больницы №10; Всероссийского Центра глазной и пластической хирургии; детской поликлиники №3 МУ Советского района; детской поликлиники №1 МУ Октябрьского района городского округа г. Уфы

Диссертация *Рогачева Ивана Николаевича* «Клинико-экспериментальное обоснование комбинированного лечения нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполнена в медицинском институте ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет», научный руководитель — д.м.н., проф. Басинский Сергей Николаевич, посвящена разработке комбинированного лечения больных нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), включающего гипотензивное, нейропротекторное и лазерное воздействия и коррекцию психоэмоционального состояния пациентов.

В работе впервые экспериментальным путём установлена высокая антиоксидантная и антиапоптозная активность препарата экстракта гинкго билобы — Витрум Мемори, что дало возможность доказательно обосновать его применение, как нейропротекторного средства, в комбинированном лечении нестабилизированной ПОУГ. Впервые предложено введение митомидина-С и дексаметазона под конъюнктиву глаза после лазертрабекулотомии у больных нестабилизированной ПОУГ, что позволило пролонгировать гипотензивный эффект лазерного вмешательства. Произведена экспериментальная оценка влияния ряда лекарственных препаратов на естественные внутриклеточные антиоксидантные системы и изучена их антиапоптозная активность. Предложен способ фармакологической коррекции психо-эмоциональных нарушений больных ПОУГ препаратом фенотропил.

Для практического здравоохранения предложен способ пролонгирования гипотензивного эффекта лазерной трабекулотомии и применение препаратов Витрум Мемори и фенотропила в лечении больных нестабилизированной ПОУГ.

Результаты исследований внедрены в практику работы офтальмологического отделения БУЗ Орловской области «Орловская областная клиническая больница», ГУЗ «Республиканская офтальмологическая клиническая больница Министерства здравоохранения Удмуртской Республики». Основные положения работы используются при чтении курса лекций по офтальмологии для студентов, врачей-интернов, ординаторов, на циклах усовершенствования врачей на кафедре специализированных хирургических дисциплин медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет».

Работа *Дашко Ирины Александровны* «Комбинированный метод лечения некоторых видов регматогенной отслойки сетчатки», выполнена по плану НИР ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный руководитель — д. м. н., профессор Игорь Викторович Запускалов, посвящена повышению эффективности лечения некоторых

видов регматогенной отслойки сетчатки с помощью комбинированного метода.

Разработан новый комбинированный метод лечения регматогенной отслойки сетчатки, включающий: устранение тракционного компонента с помощью эпиретинального введения коллализина, трансквитреосклеральное выпускание субретинальной жидкости, проведение пневморетинопексии с последующим блокированием разрыва при помощи лазера или криокоагуляции сетчатки.

Впервые оценена клиническая эффективность предложенного комбинированного метода лечения регматогенной отслойки сетчатки в сравнении с традиционным склеропластическим методом.

В эксперименте *in vivo* изучена зависимость структурно-функциональных особенностей сосудов микроциркуляторного русла различных отделов глазного яблока от уровня трансмурального давления. Снижение трансмурального давления приводит к значительному сужению просвета сосудов, вплоть до прекращения кровотока, что при хирургическом лечении отслойки сетчатки уменьшает риск повреждения сосудов сетчатки и хориоидеи.

Впервые изучена эффективность трансквитреосклерального выпускания субретинальной жидкости с дополнительным введением силиконового масла при неполном прилегании оперированной отслойки сетчатки в условиях недостаточной силиконовой тампонады.

Апробирован и внедрен в клиническую практику комбинированный метод лечения некоторых видов регматогенной отслойки сетчатки с выпусканьем субретинальной жидкости не традиционным трансклеральным путем, а трансквитреосклеральным, с доступом через плоскую часть цилиарного тела и стекловидное тело.

По материалам защищенных диссертаций по специальности 14.01.07 — глазные болезни опубликовано — 209 работ, из них в журналах рекомендованных ВАК РФ — 55, получен 21 патент РФ на изобретение.

**REVIEW OF DISSERTATION TOPICS THAT WERE
SUBMITTED IN 2012 BY THE COMMITTEE
OF DISSERTATION DEFENSE FOR THE DEGREE
OF CANDIDATE OF SCIENCE, FOR THE DEGREE
OF DOCTOR OF SCIENCE D 208.037.02 IN SPECIALTY
14.01.07 - EYE DISEASES**

L. V. Kochetova

Krasnoyarsk State Medical University named
after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Сведения об авторах

Кочетова Людмила Викторовна — к. м. н., доцент, ученый секретарь
диссертационного совета Д 208.037.02; e-mail: dissovetskragmu@bk.ru.

Аннотации, рецензии



© КУРТАСОВА Л. М.

УДК 616.36-06:616.36-02.2-053.2

РЕЦЕНЗИЯ НА МОНОГРАФИЮ

Г. В. БУЛЫГИНА, В. Г. БУЛЫГИНА, В. А. ДУДАРЕВА, Н. А. АКСЕНОВОЙ «СТРУКТУРНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ В У ДЕТЕЙ»

Л. М. Куртасова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра клинической иммунологии,
зав. — д. м. н., проф. Н. И. Камзалакова.

Резюме. Представлена монография, посвященная изучению структурно-метаболических показателей ткани печени у детей, больных хроническим вирусным гепатитом В. Дана краткая характеристика основных разделов монографии. Отмечены актуальность и несомненный интерес для медицинской науки и практического здравоохранения.

Ключевые слова: хронический гепатит В, гепатоцит, биомембраны, липиды, метаболизм.

Вирусные гепатиты представляют одну из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. При этом наиболее остро воспринимается проблема хронических гепатитов у детей, так как она тесно связана с сохранением здоровья детского населения и снижением инвалидизации, достаточно высокой при этом заболевании.

Более ранние признаки нарушений при хроническом вирусном гепатите В у детей следует, очевидно, искать на

уровне клеток, где начинается формирование ответной реакции организма на патоген «... сама живая клетка является наиболее чувствительным аппаратом, регистрирующим в себе все явления мира и отзывающаяся на эти явления соответствующими реакциями своего организма» — пишет А.Д. Чижевский (1976). При этом функциональные возможности клеток организма обеспечиваются процессами внутриклеточного обмена и липидным спектром

их мембранных структур. В то же время одним из наименее изученных направлений в патогенезе хронического гепатита В остается оценка структурно-метаболических изменений в ткани печени детей при развитии вирусного патологического процесса и влияние их на функциональное состояние гепатоцитов. Следует отметить, что известные результаты исследования по данной проблеме немногочисленны и фрагментарны. Комплексные исследования, освещающие особенности метаболических характеристик ткани печени у детей и их ассоциация с ее функциональными возможностями, в доступной литературе отсутствуют.

Выяснение метаболических механизмов развития и течения хронического гепатита В у детей позволит определить новые подходы к диагностике заболевания, а так же использовать полученную информацию для коррекции лечения и для разработки более эффективных методов реабилитации данной категории больных. Это определяет необходимость и перспективность изучения структурно-метаболических параметров ткани печени при хроническом вирусном гепатите В у детей.

В первой главе монографии представлены краткие сведения об эпидемиологии, этиологии и патогенезе хронических гепатитов и, в частности, вирусного гепатита В.

Вторая глава монографии посвящена характеристике структурно-метаболических параметров клеток и их функциональным возможностям.

В главе 3 приведены результаты исследования параметров метаболизма в ткани печени детей при разных стадиях хронизации вирусного гепатита В. Анализ полученных данных позволил авторам сделать заключение о том, что основными изменениями метаболических процессов в печени у детей, больных хроническим гепатитом В, обусловленным нарастанием тяжести заболевания являются: снижение основных структурных липидов ХОЛ и ФЛ, смещение липидного обмена в сторону липогенеза и накопление в клетках ТАГ; снижение активности НАДФ – зависимых ферментов и соответственно уменьшение синтетического потенциала внутриклеточного метаболизма и пролиферативных возможностей клеток печени, уменьшение в них продукции АТФ за счет ингибирования реакций цикла Кребса и гликолиза, что способствует через увеличение в клетках количества лактата стимулированию фиброзного поражения печени.

В главе 4 приведен анализ изучения кариометрических показателей гепатоцитов детей со 2-й и 3-й стадиями хронизации вирусного гепатита В и сопоставления их со структурно-метаболическими параметрами ткани печени. Наиболее значительным, полученным авторами, результатом является подтверждение высокой степени зависимости митоза гепатоцитов от интенсивности метаболических реакций в клетках, причем с этим процессом в первую очередь связана активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ключевого фермента пентозофосфатного пути, от которого в основном зависит пролиферативная способность клеток. Кроме того, и для энергопродуцирующих ферментов цикла

Кребса, и гликолиза установлена прямая корреляционная зависимость с кариометрическими показателями, отражающими митотическую активность гепатоцитов при хроническом гепатите В.

В главе 5 приведены результаты исследования биохимических показателей крови и структурно-метаболических параметров печени детей, больных хроническим гепатитом В. Нарушения внутриклеточного обмена затрагивают многие важнейшие функции печени белково – и мочевинообразующую, а так же синтез бета-липидов, что и подтверждается наличием, соответствующих корреляционных связей, выявленных авторами между биохимическими показателями у больных хроническим гепатитом В и активностью метаболических ферментов в ткани печени.

Представленный в шестой главе материал, позволяет заключить, что при хроническом гепатите В у детей наблюдается снижение не только функциональных возможностей сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза, зависящее от стадии хронизации заболевания, но и уменьшение активности фибринолитической системы, проявляющиеся в ослаблении XII а – зависимого фибринолиза. В значительной степени состояние этих систем обусловлено особенностями метаболических процессов в гепатоцитах и липидным спектром этих клеток.

В заключении хотелось бы отметить, что полученные авторами результаты являются не только дополнением имеющихся на данный момент фундаментальных знаний – о патогенезе хронического гепатита В у детей, но и будут полезны практическому здравоохранению. Так, представленные авторами в монографии данные могут быть использованы для разработки диагностических и прогностических критериев течения и исходов гепатита у детей. Кроме того, полученные авторами результаты могут быть использованы для коррекции лечения хронического вирусного гепатита В у детей.

**REVIEW OF THE MONOGRAPH
BY G.V. BULYGIN, V.G. BULYGIN, V.A. DUDAREV,
N.A. AKSENOVA «STRUCTURAL AND METABOLIC
PARAMETERS OF LIVER TISSUE
IN CHRONIC HEPATITIS B IN CHILDREN»**

L. M. Kurtasova

Krasnoyarsk State Medical University named after
Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky

Abstract. Presented the monograph, devoted to the study of structural and metabolic parameters of liver tissue in children with chronic hepatitis B. Is given a brief description of the main sections of the monograph. It is marked the relevance and interest to medical science and health care.

Key words: chronic hepatitis B, hepatocyte, bio-membranes, lipids, metabolism.

Сведения об авторах

Куртасова Людмила Михайловна – г. м. н., проф. кафедры клинической иммунологии КрасГМУ; e-mail: sibmed-obozenie@yandex.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Редакция «Сибирского медицинского обозрения» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими положениями по изданию журнальных публикаций.

Статья должна быть представлена в электронном виде и в двух печатных экземплярах с подписями всех авторов, визой руководителя подразделения КрасГМУ «В печать» или напечатанным письмом учреждения другого региона, страны.

Она должна быть напечатана на одной стороне листа (Time New Roman 14 pt, интервал «полуторный»), не более 30 строк на странице. Размеры полей: левое – 30, правое – 10, верхнее и нижнее – каждое не менее 20 мм. Объем оригинальных статей не должен превышать 8 страниц машинописи, обзор литературы – 12, казуистические сообщения – 1,5, аннотации защищенных диссертаций – полстраницы. Таблиц и рисунков должно быть не более 3-4.

Каждый тематический материал (фотографии, рисунки, таблицы и др.) должен представлять собой отдельный файл. Допустимы для текста следующие типы файлов: MS Word 97, 2000 (шрифты Arial, Times, Symbol, Windings), или txt-файлы. Все изображения должны быть в формате TIFF, EPS или JPEG (с минимальным сжатием) с разрешением 300 dpi при масштабе 1:1. Векторные изображения принимаются в формате Adobe Illustrator 8, 9, 10. Все тексты в них должны быть преобразованы в кривые.

Структура оригинальной статьи. На первой странице вначале пишется название статьи, затем инициалы и фамилии авторов (на отдельном листе их ученое звание, степень, место работы, e-mail, контактный телефон). Далее, с новой строки указываются полное название учреждения, из которого вышла работа, фамилия руководителя этого учреждения и кафедры и т.д. (с указанием ученого звания и степени).

Статья должна структурно строиться в следующем порядке: резюме и ключевые слова на русском и английском языках; введение; методы и материалы; результаты и обсуждение; библиография. Резюме – объемом не менее 6 и не более 12 строк – должно отражать в сжатой форме те новые положения, что получены в работе. На отдельном листе пишется английский перевод резюме и ключевых слов с названием статьи, Ф.И.О. авторов с указанием учреждения, откуда исходит статья.

В разделе «*Материалы и методы*» должно быть четко указано число наблюдений (клинико-экспериментальные), группы и их количественные и половозрастные характеристики, каким образом проведен отбор (единиц наблюдений) больных, какие методы использовались (реактивы, аппаратура) и все процедуры в деталях, для получения доказательных баз данных достаточных для воспроизведения результатов другими исследователями. Если речь идет об экспериментальных исследованиях, то следует указать, что они соответствуют международным этическим нормам. Подвергать полученные данные количественной оценке и представлять их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности. Должно быть также описано какие использовались статистические методы, чтобы читатель, имеющий доступ к оригинальным данным, смог проверить полученные результаты.

В разделе «*Результаты и обсуждение*» должны быть представлены полученные данные в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Если материал был обработан несколькими статистическими методами, то в сноске под таблицами указать, по какому методу проводилась оценка достоверности различий. Необходимо дать обсуждение полученных результатов.

Библиография должна включать название статей (в журналах, сборниках, трудах институтов). Библиографическое

описание литературных источников к статье дается строго в соответствии с ГОСТ 7.01-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание».

Журналы: фамилия, имя, отчество автора(ов), название статьи, через две косые черты название журнала, точка, тире, год издания, точка, тире, том, запятая, номер, точка, тире, страницы (номера первой и последней через дефис).

Монографии: фамилия, имя, отчество автора(ов), название монографии, номер повторного издания, точка, тире, место, издание, запятая, год, точка, тире и общее количество страниц или первая и последняя страницы главы.

При ссылке на литературные источники из сборников: фамилия, имя, отчество автора, название статьи через две косые черты название сборника, точка, тире, место издания, запятая, год издания, точка, тире, страницы (от и до через дефис), точка.

При описании **автореферата:** фамилия, имя, отчество автора(ов), полное название автореферата, двоеточие, затем с маленькой буквы указывают, автореферат на соискание какой степени защищена диссертация, точка, тире, место, запятая, год издания, точка, тире, общее количество страниц.

В библиографии список литературы составляют в строго алфавитном порядке (сначала работы отечественных авторов, затем — иностранных). В тексте статьи библиографические ссылки должны быть указаны порядковыми номерами, как они указаны в списке литературы, в скобках и только в соответствии с представленным списком литературы; не цитируемые в тексте статьи, источники в список литературы не включаются. В оригинальных статьях цитируется не более 15, а в обзорах — не более 60 источников. Значительная доля источников должна быть использована последних 5-ти лет.

Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещают по алфавиту среди работ иностранных авторов. Соответственно работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, помещают по алфавиту среди отечественных работ.

Сокращение слов и словосочетаний приводят также в соответствии с ГОСТом от 7.12.93 г. «Сокращение русских слов и словосочетаний в библиографическом описании».

Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Статья, не выверенная со списком литературы, оформленная не по ГОСТу, к рассмотрению не принимается и отправляется автору на доработку.

Подписка на журнал оформляется авторами всех работ, за исключением аспирантов. Плата за публикации не взимается.

Рефераты статей журнала «Сибирское медицинское обозрение» публикуются редколлегией ВИНТИ РАН в «Реферативных журналах» (серия «Медицина») и в международной англоязычной версии системы Ulrich's periodicals directory: www.urlichswbcom (изд-во Bowker, США). Электронный вариант журнала размещен в Интернете на сайте научной библиотеки elibrary.ru (www.elibrary.ru). Журнал включен в РИНЦ (Российский индекс научного цитирования). Полнотекстовые версии статей предоставляются авторизованным пользователям по условиям подписки на журнал «Сибирское медицинское обозрение». CMS: www.ejournal.ru; СМП: www.sibmedport.ru

Подписные индексы каталогов по Российской Федерации:

Пресса России, годовой индекс – 79794, полугодовой – 41043;

Подписная цена журнала на 2013 год с января — 2700 руб., включая НДС, одного номера — 450 руб. (без почтовых расходов).

Журнал принимает рекламу:

1 страница А4 в цветном изображении — 10000 руб., 1/2 стр. — 5000 руб., 1/4 стр. — 2500 руб.; в черно-белом — соответственно 8000, 4000 и 2000 руб.



Ключ фестиваля.



Студенческое трио.



Задумчивая мелодия.

ПРАЗДНИК УДАЛСЯ!

Настоящим праздником самодеятельного искусства в Красноярском государственном медицинском университете имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого для более трехсот студентов и врачей из разных городов России стал в апреле VIII фестиваль искусств студентов медиков и медицинских работников страны.

Праздничное настроение возникло уже с первых приветственных слов в адрес участников фестиваля, с которыми обратился заместитель министра здравоохранения Красноярского края Дмитрий Попов. Его поддержал и Альберт Хисанов, обозреватель «Медицинской газеты», а также другие официальные лица.

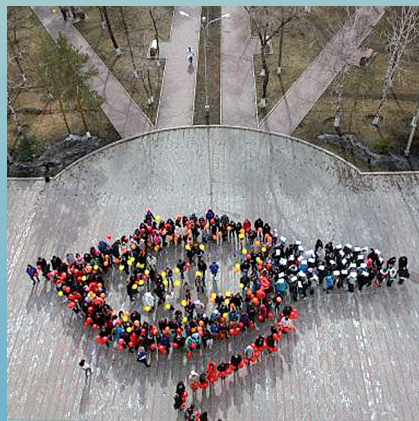
По традиции ректору вуза Ивану Павловичу Артюхову, который являлся «хозяином» фестиваля, в торжественной обстановке был вручен ключ фестиваля, а затем свои творческие номера показали члены жюри: Айрат Фазылзянов, врач общей практики поликлиники № 20, г. Казань – чемпион Европы в сольных танцах, лауреат международных и всероссийских конкурсов танца, Георгий Вакулин, доцент кафедры факультетской хирургии с курсом онкологии Тверской государственной медицинской академии и Евгений Мишутин, клинический ординатор кафедры стоматологии Смоленской государственной медицинской академии, победитель вокального конкурса V международного фестиваля искусств студентов-медиков и медицинских работников.

На протяжении почти недели участники фестиваля демонстрировали свои творческие способности в разных конкурсах: вокальном пении, танцах и других.

Первое место заняла и стала обладательницей кубка Совета ректоров медицинских и фармацевтических вузов России, Рязанская государственная медицинская академия, второе место – Казанский государственный медицинский университет и третьими стали студенты Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого.



Высокая октава.



Общий смотр.



Любимая песня.