№5(45)
октябрь, 2016

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

В НОМЕРЕ

- Организация здравоохранения и общественное здоровье
- Современное медицинское образование
- Биоэтика
- Акушерство и гинекология
- Неврология
- Психиатрия
- Фармация
- Исследования по диссертационным темам

№ МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ № 5 (45) октябрь, 2016

№ 5 (45) октябрь, 2016

УЧРЕДИТЕЛИ

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России»

ООО «ГРУППА «РЕМЕДИУМ»

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

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

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

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС 77-49620
от 27 апреля 2012 г.
Журнал издается с 2007 года.

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

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

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

Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт»
Нижний Новгород, Окский съезд, 2
Тел.: (831) 439-44-99
Тираж 3000 экз.
Выходит один раз в три месяца.

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

9 771997 768525

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

Позднякова Марина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой профилактической медицины ФПКВ НижГМА, директор института непрерывного медицинского образования НижГМА

Разгулин Сергей Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицины катастроф НижГМА

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

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

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

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

№ 5(45) oktober, 2016

FOUNDER

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

Limited company «The REMEDIUM GROUP»

EDITOR of PUBLICATION — Limited company «Remedium Privolzhie»

Head of the editorial staff — Larisa Zaporozhskaya
Commercial manager — Valeria Shishlova
Advertising department — Tatiana Syromyatnikova, Tatiana Lukianova

Executive secretary — Elena Mutovkina
Design, making-up — Natalia Vasilevikh
Proof-reader — Tatiana Andreeva
Translation into English — Julia Nazarkina

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

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

Evidence of registration of mass media
ПИ № ФС 77-49620
From the 27 of April 2012
The journal is published since 2007

ISSN: 1997-7689
online ISSN: 2499-9954

ИНДЕКС ИЗДАНИЯ
ОАО «РОСПЕЧАТЬ» 57997

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

Circulation 3000 copies.

The price is free.

© Medical almanac, 2016

Reviewed scientific-practical medical journal

MEDICAL ALMANAC

www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF:

SHKARIN Vyacheslav Vasil'evich –
Doctor of Medical Science, Professor, Correspondind Member of RAS,
President of Nizhny Novgorod State Medical Academy

THE MEMBERS OF EDITORIAL BOARD

CHAIRMAN

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

SCIENTIFIC EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Razgulin Sergey Alexandrovich – Doctor of Medical Science, Professor,
Head of Department of Disaster Medicine of NNSMA

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ
THE MEMBERS OF EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Организация здравоохранения и общественное здоровье

Health management and Public Health

Код специальности ВАК: 14.02.03

Н.С. Стрелков, В.К. Гасников, И.А. Шевякова, К.В. Гасников
Динамика детского травматизма в Удмуртской Республике и Российской Федерации за годы социально-экономических преобразований 12

N.S. Strelkov, V.K. Gasnikov, I.A. Shevyakova, K.V. Gasnikov
Dynamics of child traumatism in the Udmurt Republic and the Russian Federation during years of social and economic reforms 12

Код специальности ВАК: 14.02.01

Е.С. Богомолова, Ю.Г. Кузмичев, Т.В. Бадеева, А.Н. Писарева, Н.В. Котова, С.Н. Ковальчук
Динамика состояния здоровья подростков города Нижнего Новгорода (1980–2015 года) 14

E.S. Bogomolova, Yu.G. Kuzmichev, T.V. Badeeva, A.N. Pisareva, N.V. Kotova, S.N. Kovalchuk
Dynamics of state of health in the case of adolescents of Nizhny Novgorod (1980–2015) 14

Код специальности ВАК: 14.02.03, 14.01.08

А.Р. Назипова, Д.Б. Миролюбова, М.М. Садыков
Основные тенденции заболеваемости младенцев (по материалам города Казани) 18

A.R. Nazipova, D.B. Mirolyubova, M.M. Sadykov
Basic Trends of morbidity of the newborn (in accordance with materials of Kazan) 18

Код специальности ВАК: 14.02.03

Е.А. Сухарева, А.Г. Егорова, А.Н. Сомов
Оценка работы маммологической службы поликлиники с применением современных экономических подходов 22

E.A. Sukhareva, A.G. Egorova, A.N. Somov
Evaluation of mammological service work in polyclinics with application of modern economic approach 22

Код специальности ВАК: 14.02.03, 14.02.02

В.Б. Зиатдинов, М.В. Хакимзянова, Н.Ф. Зайнутдинова, А.Р. Сафин
Программное обеспечение мониторинга за инфекционными и паразитарными заболеваниями 27

V.B. Ziatdinov, M.V. Khakimzyanova, N.F. Zainutdinova, A.R. Safin
Software for monitoring of infectious and parasitic diseases 27

Современное медицинское образование

Modern medical education

Е.В. Шапошникова, Д.А. Маисеенко, А.Т. Егорова
Внедрение новых форм оценки профессиональных навыков по дисциплине «Акушерство и гинекология» 31

E.V. Shaposhnikova, D.A. Maiseenko, A.T. Egorova
Introduction of new forms of evaluating professional skills of the discipline «Obstetrics and Gynecology» 31

Биоэтика

Bioethics

Код специальности ВАК: 14.02.05, 09.00.05

Д.А. Изуткин
Образы больных в рефлексиях врача 35

D.A. Izutkin
Images of patients in the doctor's reflections 35

Акушерство и гинекология — Obstetrics and gynecology

МАТЕРИАЛЫ Межрегиональной научно-практической конференции
«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АКУШЕРСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ»,
к 95-летию кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НижГМА
23-24 ноября 2016 года, Нижний Новгород
(Научный руководитель рубрики – д. м. н., профессор Л.В. Боровкова)

I. ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ — I. PREGNANCY PATHOLOGY

Код специальности ВАК: 14.01.01
Г.О. Гречканев, О.А. Николаева, М.В. Семенников, И.И. Николаев, И.М. Варшавер
Поиск путей оптимизации ведения гестационного, родового и послеродового периодов у женщин с вульвовагинальным кандидозом 38

Код специальности ВАК: 14.01.01
Н.В. Лебедева, Ю.В. Морозова
Органосохраняющие технологии в лечении массивных акушерских кровотечений 42

Код специальности ВАК: 14.01.01
О.А. Николаева, Г.О. Гречканев, И.И. Николаев, А.Л. Сорокина
Поиск путей оптимизации родоразрешения при наличии мекониальных вод 45

Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.01.20
М.С. Акулов, В.О. Ершова, Н.А. Барковская
Родоразрешение у пациенток с аномалией Арнольда-Киари I типа (клиническое наблюдение) 47

Код специальности ВАК: 14.01.01
И.Г. Патурова, Т.В. Полежаева, А.Н. Худяков, О.Н. Соломина, О.О. Зайцева, О.А. Братухина, С.Л. Дмитриева, В.И. Циркин
Негеномное влияние прогестерона на радикальную активность нейтрофилов женщин при беременности, в родах и с угрозой преждевременных родов 51

Код специальности ВАК: 14.01.01
А.Г. Филинов
Кардиоритмограмма в оценке вегетативной нервной системы в различные сроки нормально протекающей беременности 55

Код специальности ВАК: 14.01.01
Е.Н. Бушкова, Е.Э. Душина, А.В. Марьина, В.И. Циркин, К.Ю. Анисимов, Е.Г. Шушканова, О.А. Братухина
Изменение скорости оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин под влиянием окситоцина, атозибана и дидрогестерон 59

G.O. Grechkanev, O.A. Nikolaeva, M.V. Semennikov, I.I. Nikolaev, I.M. Varshaver
Search for ways of optimization of administering gestational, parturiating and postpartum period in the case of women having vulvovaginal candidiasis 38

N.V. Lebedeva, Yu.V. Morozova
Organ preserving technologies in the treatment of massive obstetric blood effusions 42

O.A. Nikolaeva, G.O. Grechkanev, I.I. Nikolaev, A.L. Sorokina
Search for ways of optimizing delivery in the presence of meconium fluid 45

M.S. Akulov, V.O. Ershova, N.A. Barkovskaya
Delivery in the case of patients having Arnold-Chiari malformation of the 1st type (clinical observation) 47

I.G. Paturova, T.V. Polezhaeva, A.N. Khudyakov, O.N. Solomina, O.O. Zaitseva, O.A. Bratukhina, S.L. Dmitrieva, V.I. Tsirkin
Non-genomic influence of progesterone on radical activity of neutrophils in the case of women in the course of pregnancy, childbirth and under threat of preliminary childbirth 51

A.G. Filinov
Cardiorhythmogramme in evaluation of vegetative nervous system within different terms of normal course of pregnancy 55

E.N. Bushkova, E.E. Dushina, A.V. Mariina, V.I. Tsirkin, K.Yu. Anisimov, E.G. Sushkanova, O.A. Bratukhina
Change of erythrocytre sedimentation rate of heparinized venous blood of the pregnant under influence of oxytocin, atosiban and dydrogesterone 59

Код специальности ВАК: 14.01.02, 14.01.01, 14.01.04
Н.А. Яркова, Н.Ю. Григорьева, Т.В. Власова
Особенности планирования и ведения беременности при сахарном диабете.....63

Код специальности ВАК: 14.01.01
В.И. Циркин, А.В. Марьина, А.А. Костяев, О.А. Братухина, С.Л. Дмитриева, Т.В. Черепанова, О.М. Безмельцева
Адреналин-модулированное время начала агглютинации эритроцитов человека в зависимости от индуктора агглютинации, пола и этапа репродуктивного процесса у женщин.....67

Код специальности ВАК: 14.01.01
А.В. Тюнина, Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, Т.В. Котова, Н.Н. Никишов, Г.Е. Аникина
Озонотерапия в профилактике воспалительных осложнений медицинского аборта (патогенетические аспекты).....72

N.A. Yarkova, N.Yu. Grigorieva, T.V. Vlasova
Peculiarities of planning and administration of pregnancy in the case of diabetes mellitus.....63

V.I. Tsirkin, A.V. Mariina, A.A. Kostyaev, O.A. Bratukhina, S.L. Dmitrieva, T.V. Cherepanova, O.M. Bezmeltseva
Adrenalin modulated time of start of human erythrocyte agglutination depending on agglutination inducer, sex and stage of reproductive process in the case of women.....67

A.V. Tyunina, G.O. Grechkanev, T.M. Motovilova, T.V. Kotova, N.N. Nikishov, G.E. Anikina
Ozone therapy in prophylaxis of inflammatory complications of medical abortion (pathogenetic aspects).....72

II. ГИНЕКОЛОГИЯ II. GYNECOLOGY

Код специальности ВАК: 14.01.01
Н.А. Бурова
Современные особенности патогенеза воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин.....76

Код специальности ВАК: 14.01.01
О.В. Захарова, В.Н. Диомидова
Генитальный туберкулез у женщин репродуктивного возраста как фактор, способствующий вторичному бесплодию.....80

Л.В. Боровкова, И.В. Пономарева, А.А. Косарева, С.О. Колобова
Роль Atopobium vaginae в генезе рецидивирующего бактериального вагиноза.....83

Код специальности ВАК: 14.01.01
О.А. Осипович, А.П. Годовалов
К вопросу о роли воспалительных заболеваний в развитии бесплодия у женщин.....85

Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.03.10
Т.М. Мотовилова, Т.С. Качалина, Г.О. Гречканев, Л.В. Боровкова, А.Н. Зиновьев, О.А. Николаева, И.В. Пономарева, В.П. Замыслова, Т.Н. Пучкова, К.И. Стройкова, Л.З. Горхелашвили, Н.А. Козлова
Определение биомаркеров в менструальной крови как возможность неинвазивной диагностики воспалительного процесса в полости матки.....88

Код специальности ВАК: 14.01.01, 03.02.03
Н.А. Александрова, М.И. Заславская, М.В. Вахромова
Антагонистические взаимоотношения энтерококков с кандидами на уровне вагинального биотопа и в экспериментах in vitro.....91

N.A. Burova
Modern peculiarities of pathogenesis of inflammatory diseases of small pelvis organs in the case of women.....76

O.V. Zakharova, V.N. Diomidova
Genital tuberculosis in the case of reproductive age women as the factor influencing secondary sterility.....80

L.V. Borovkova, I.V. Ponomareva, A.A. Kosareva, S.O. Kolobova
Role of Atopobium vaginae in genesis of recurrent bacterial vaginosis.....83

O.A. Osipovich, A.P. Godovalov
To the matter of role of inflammatory diseases in development of women's sterility.....85

T.M. Motovilova, T.S. Kachalina, G.O. Grechkanev, L.V. Borovkova, A.N. Zinoviev, O.A. Nikolaeva, I.V. Ponomareva, V.P. Zamyslova, T.N. Puchkova, K.I. Stroikova, L.Z. Gorkhelashvili, N.A. Kozlova
Determining of biomarkers in menstrual blood as possibility of non-invasive diagnostics of inflammatory process in uterine cavity.....88

N.A. Aleksandrova, M.I. Zaslavskaya, M.V. Vakhromova
Antagonistic interrelation of enterococci with candidae at the level of vaginal biotope and in in vitro experiments.....91

Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.03.10
Л.Д. Андосова, К.Н. Конторшикова, К.А. Шахова
Роль факторов местного иммунитета
в манифестации ВПЧ-ассоциированных
поражений шейки матки 95

Код специальности ВАК: 14.01.01
М.И. Мазитова, Г.Ш. Абдуллаева,
Е.Ю. Антропова, Э.Р. Мустафин
Послеоперационное восстановление пациенток
с гинекологическими заболеваниями 98

Код специальности ВАК: 14.01.01
Л.Н. Азбукина
Доброкачественные заболевания молочных желез
у женщин репродуктивного возраста 101

И.Н. Зорина
Роль и место мультипараметрической МРТ
в диагностическом алгоритме при оценке
распространенности рака шейки матки и эндометрия ... 105

L.D. Andosova, K.N. Kontorshchikova, K.A. Shakova
Role of local immune system factors
in manifestation of HPV-associated lesions
of uterine neck 95

M.I. Mazitova, G.Sh. Abdullaeva,
E.Yu. Antropova, E.R. Mustafin
Postoerative restoration of female patients having
gynecological diseases 98

L.N. Azbukina
Benign lesions of mammary glands
of reproductive age women. 101

I.N. Zorina
Role and place of multiparameter MRT in diagostic
algorithm in the case of evaluation of occurrence
of uterine neck cancer and endometry 105

Неврология Neurology

МАТЕРИАЛЫ VII Межрегиональной научно-практической конференции
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ»

19-20 октября 2016 года, Нижний Новгород

(Научный руководитель рубрики – д. м. н., профессор А.В. Густов)

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.18
Ю.В. Кислицын, Е.В. Зубов, И.Ю. Конопаткина
Сравнительный корреляционный анализ показателей
тяжести инсульта и качества жизни пациентов
с острыми внутримозговыми кровоизлияниями. 109

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.18
А.В. Яриков, А.С. Мухин, В.Л. Сергеев
Реабилитационные возможности нового способа
эверсионной каротидной эндартерэктомии. 111

Код специальности ВАК: 14.01.13
М.А. Федоров, В.Н. Диомидова, Л.П. Мигушкина
Исследование диагностической эффективности
магнитно-резонансной томографии
при геморрагическом инсульте 115

Код специальности ВАК: 14.01.11
Л.Р. Курилина, Е.В. Дьякова, А.Ф. Рехалов,
Е.В. Гузанова, А.Ю. Полюшков
Восстановление двигательных функций в раннем
восстановительном периоде геморрагического
инсульта: возможности хирургического
и консервативного лечения 119

Yu.V. Kislitsyn, E.V. Zubov, I.Yu. Konopatkina
Comparative correlative analysis of indicators
of brain stroke complexity and life quality of patients
having acute intracraneal hemorrhage 109

A.V. Yarikov, A.S. Mukhin, V.L. Sergeev
Rehabilitation capabilities of the new way
of eversion carotid endarterectomy 111

M.A. Fedorov, V.N. Diomidova, L.P. Migushkina
Study of diagnostic efficiency of magnetic resonance
tomography in the case of hemorrhagic
brain stroke 115

L.R. Kurilina, E.V. Diakova, A.F. Rekhalov,
E.V. Guzanova, A.Yu. Polyushkov
Restoration of mobility in early restoration period
of hemorrhagic stroke: capabilities of surgical
and conservative treatment
..... 119

Содержание/Contents

Код специальности ВАК: 14.01.11

С.А. Татаренко
Определение опорных возрастных показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения 122

С. Абрамова, Н. Поляков
Глиатилин – препарат выбора в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения. Почему? 126

Код специальности ВАК: 14.03.03

Л.В. Бояринова, Г.А. Бояринов, О.Д. Соловьева, О.В. Военнов, А.В. Дерюгина, Р.Р. Зайцев, Е.В. Мошнина
Окислительный стресс и дислипидемия в патогенезе сочетанной черепно-мозговой травмы 127

Код специальности ВАК: 14.01.18, 14.01.20, 14.03.03

А.О. Трофимов, Г.В. Калентьев, М.Ю. Юрьев
Состояние критического давления закрытия церебрального микроциркуляторного русла у пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой и развитием внутричерепных гематом 131

Код специальности ВАК: 14.01.18, 14.01.20

М.В. Карельский, О.В. Военнов, Г.В. Калентьев, А.О. Трофимов, Р.И. Суханаев
Сравнение послеоперационного болевого синдрома после реконструктивных операций при политравме 135

Код специальности ВАК: 14.01.11

Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, З.С. Таукенова, А.И. Нестеров, А.А. Корнилова
Личностные особенности у юношей призывного возраста с посттравматическими энцефалопатиями 138

Код специальности ВАК: 14.01.11

Е.А. Руина, А.В. Густов, А.А. Смирнов, А.Г. Логанова
Рецидивирующий синдром Рейе у взрослого мужчины – трудности диагностики 141

Код специальности ВАК: 14.01.11

Е.А. Руина, А.А. Смирнов, К.С. Комшина, Е.В. Паршина
Синдром CLIPPERS: клинический случай и обзор литературы 146

Код специальности ВАК: 14.01.11

Е.А. Александрова, А.В. Густов, Е.В. Паршина, К.М. Беляков, И.В. Бородачева, О.А. Подлиток, С.В. Макушина
Электростимуляция глубинных структур мозга при болезни Паркинсона. Алгоритм отбора больных, эффективность лечения 150

Код специальности ВАК: 14.01.11

М.В. Мухачева, Б.Н. Бейн, Е.С. Шишкина
Клинические особенности эпилептического синдрома у больных с опухолями головного мозга 154

S.A. Tatarenko
Determination of reference age indicators of spectral analysis of variability of cardiac rhythm in the case of patients having chronic disorder of brain blood circulation. 122

S. Abramova, N. Polyakov
Gliatilin as a medicine of choice in the treatment of chronic insufficiency of brain blood circulation. Why? 126

L.V. Boyarinova, G.A. Boyarinov, O.D. Solovieva, O.V. Voennov, A.V. Deryugina, R.R. Zaitsev, E.V. Moshnina
Oxidation stress and dyslipidemia in pathogenesis of combined craneal and brain injury 127

A.O. Trofimov, G.V. Kalentiev, M.Yu. Yuriev
Condition of critical pressure of cerebral microcirculatory vessel closure in the case of the injured having combined craneal and brain injury and development of intracraneal hematomas. 131

M.V. Karelskiy, O.V. Voennov, G.V.Kalentiev, A.O. Trofimov, R.I. Sukhanaev
Comparison of postoperative pain syndrome after reconstruction surgeries in the case of polyinjury 135

L.E. Kornilova, E.L. Sokov, Z.S. Taukenova, A.I. Nesterov, A.A. Kornilova
Personal peculiarities of teenagers of recruiter age with postinjury encephalopathies 138

E.A. Ruina, A.V. Gustov, A.A. Smirnov, A.G. Loganova
Recurrent Reye's syndrome in the case of adult men – difficulties of diagnostics 141

E.A. Ruina, A.A. Smirnova, K.S. Komshina, E.V. Parshina
CLIPPERS syndrome: clinical case and literature review 146

E.A. Aleksandrova, A.V. Gustov, E.V. Parshina, K.M. Belyakov, I.V. Borodacheva, O.A. Podlitok, S.V. Makushina
Electric stimulation of deep brain structures in the case of Parkinson disease. Algorithm of patients selection, efficiency of treatment 150

M.V. Mukhacheva, B.N. Bein, E.S. Shishkina
Clinical peculiarities of epileptic syndrome in the case of patients having brain tumors 154

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.03.06
Т.М. Прыгунова, Е.И. Карпович
Синдром псевдо-Леннокса: опыт применения гормонотерапии. 158

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.02.03
Н.А. Маруева
Структура инвалидности при эпилепсии у детей и подростков в Забайкальском крае 162

Код специальности ВАК: 14.01.11
В.А. Голоков, Т.Я. Николаева, Н.А. Шнайдер, Е.А. Кантимирова
Вегетативные расстройства при нарколепсии 165

Код специальности ВАК: 14.01.11
Е.А. Руина, А.В. Густов, А.А. Сорокина, А.А. Смирнов
Редкие варианты дебюта системной красной волчанки при неврологических нарушениях 169

Код специальности ВАК: 14.01.11
Е.А. Антипенко, А.В. Шулындин, А.В. Густов
Детский церебральный паралич у взрослых. 173

Код специальности ВАК: 14.01.11
Е.А. Руина, А.А. Смирнов, В.А. Сальникова
Гипокалиемический паралич с дыхательными нарушениями – трудности диагностики 176

Код специальности ВАК: 14.01.11
С.Д. Швачкин, Е.А. Лазарева, Л.Р. Курилина
Возможности психотерапии в комплексной реабилитации пациентов с хроническими болями в спине 179

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.14
Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, О.А. Успенская, Н.В. Тиунова
Современные представления об орофациальной боли и стомалгии. 183

Р.А. Алтунбаев
Новый препарат ипидакрина 187

ООО «НПК "Фармасофт"»
Научно-практическая Олимпиада «Мексидол: 20 лет в клинической практике». 187

T.M. Prygunova, E.I. Karpovich
Pseudo Lennox syndrome: experience of hormone therapy application 158

N.A. Marueva
Structure of disability in the case of epilepsy of children and adolescents in Trans-Baikal Territory. 162

V.A. Golokov, T.Ya. Nikolayeva, N.A. Shnaider, E.A. Kantimirova
Vegetative disorders in the case of narcolepsy 165

E.A. Ruina, A.V. Gustov, A.A. Sorokina, A.A. Smirnov
Rare variants of debut of systemic lupus erythematosus witn neurological disorders 169

E.A. Antipenko, A.V. Shulyndin, A.V. Gustov
Child cerebral paralysis in the case of adults 173

E.A. Ruina, A.A. Smirnov, V.A. Salnikova
Hepokalemic paralysis with respiratory disorders – difficulties of diagnostics. 176

S.D. Shvachkin, E.A. Lazareva, L.R. Kurilina
Possibilties of psycotherapy in comprehensive rehabilitation of patients having chronic pain in the back. 179

E.N. Zhulev, V.D. Troshin, O.A. Uspenskaya, N.V. Tiunova
Modern ideas of orofacial pain and burning tongue syndrome. 183

R.A. Altunbaev
New ipidacrine medicine 187

LLC «RPC "Pfarmasoft"»
Scientific and practical competition «Mexidol: 20 years in clinical practice». 187

Психиатрия Psychiatry

Код специальности ВАК: 14.02.00, 14.01.06
М.А. Бебчук
Психо-социальные аспекты организации медицинской помощи детям-инвалидам с расстройствами в психической сфере. 189

M.A. Bebchuk
Psychosocial aspects of medical assistance organization in the case of the disables children with disorders in psychic sphere 189

Код специальности ВАК: 14.02.01

А.А. Артеменков
Социально-гигиенические факторы риска развития дезадаптивных расстройств у студентов 192

Код специальности ВАК: 14.01.06, 14.02.03

Е.В. Руженская
Компетентностный подход при оказании комплексной помощи детям с расстройствами аутистического спектра..... 196

Код специальности ВАК: 14.01.06

Т.В. Жиляева, Ж.В. Альбицкая, Л.Н. Касимова
Взаимосвязь приема фолатов в I и III триместрах беременности с наличием расстройств аутистического спектра у потомства 200

Код специальности ВАК: 14.03.03

А.В. Катаев, Р.Р. Фархутдинов, И.В. Петрова, Т.Р. Гизатуллин, К.С. Мочалов
Коррекция производным бензимидазола на основе тиетанов психоэмоциональных расстройств, вызванных стрессорным воздействием у экспериментальных животных..... 204

A.A. Artemenkov
Social and hygiene risk factors of the development of disadaptation disorders of students..... 192

E.V. Ruzhenskaya
Competence approach in the course of rendering comprehensive help to children with disorders of autism spectrum 196

T.V. Zhilyaeva, Zh.V. Albitskaya, L.N. Kasimova
Interconnection between intake of folates in the 1st and 3rd trimesters of pregnancy and occurrence of autism spectrum disorders of the offspring 200

A.V. Kataev, R.R. Farkhutdinov, I.V. Petrova, T.R. Gizatullin, K.S. Mochalov
Correction by benzimidazole derivate based on thietanes of psychoemotional disorders caused by stress influencein the case of experimental animals..... 204

Фармация Pharmacy

Код специальности ВАК: 14.04.03, 14.04.02

Т.К. Рязанова, Н.Р. Варина, В.А. Куркин, И.К. Петрухина, Е.В. Авдеева, Л.Д. Климова, А.С. Лапина
Исследование номенклатуры лекарственных средств для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке РФ 207

Код специальности ВАК: 14.03.06, 03.01.02

О.В. Василькина, М.Х.С. Яхья, Д.С. Блинов, Н.А. Курганов, А.Г. Ковышкин, Е.В. Блинова
К вопросу о механизме мембранной проницаемости некоторых аммониевых производных лидокаина и новокаина..... 211

Код специальности ВАК: 14.04.02

Н.Ф. Гусев, Ю.А. Докучаева, О.Н. Немерешина
Влияние настоев листа земляники зеленой на рост золотистого стафилококка..... 215

Код специальности ВАК: 14.04.02

В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков
Разработка технологии получения и исследование слабительного действия густого экстракта из плодов сенны александрийской..... 217

T.K. Ryazanova, N.R. Varina, V.A. Kurkin, I.K. Petrukhina, E.V. Avdeeva, L.D. Klimova, A.S. Lapina
Study of nomenclature of medicines for local treatment of infectious and inflammatory diseases of oral cavity and throat represented at pharmaceutical market of the Russian Federation 207

O.V. Vasilkina, M.Kh.S. Yakhia, D.S. Blinov, N.A. Kurganov, A.G. Kovyshkin, E.V. Blinova
To the matter of mechanism of membrane penetration capability of some ammonium derivates of lidocaine and novocaine 211

N.F. Gusev, Yu.A. Dokuchaeva, O.N. Nemereshina
Influence of infusions of wild strawberry leaves on the growth of Staphylococcus aureus..... 215

V.A. Kurkin, A.A. Shmygareva, A.N. Sankov
Development of technology of receipt and investigation of laxative action of thick extract from fruits of Alexandrine senna..... 217

Исследования по диссертационным темам

Study of theses topics

Код специальности ВАК: 14.01.08

О.В. Халецкая, С.А. Лукичев, Е.Е. Яцышина
Влияние времени клеммирования пуповины на развитие железодефицитных состояний у детей первого полугодия жизни 221

O.V. Khaletskaya, S.A. Lukitchev, E.E. Yatsyshina
Influence of the time of funiculus termination on the development of ferrum deficiency conditions in the case of children of the first half-year of life 221

Код специальности ВАК: 14.03.03

В.А. Гераськин, Т.Е. Потемина, Н.В. Гераськина
Патофизиологические особенности процессов адаптации и компенсации в неонатологии 225

V.A. Geraskin, T.E. Potemina, N.V. Geraskina
Pathophysiological peculiarities of adaptation processes and compensation in neonatology 225

Код специальности ВАК: 14.01.08

М.В. Краснов, В.П. Акимова, И.А. Стекольщикова, Л.В. Андреева
Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей 229

M.V. Krasnov, V.P. Akimova, I.A. Stekolshchikova, L.V. Andreeva
Clinical and epidemiological peculiaritie sof rotaviral infection in the case of children 229

Код специальности ВАК: 14.02.01

Н.Г. Чекалова, Ю.Р. Силкин, Н.А. Матвеева, С.А. Чекалова, А.И. Миронова, П.Э. Ершов, О.А. Ершова, В.В. Столярова, Н.Ю. Литвинова, Е.В. Литвинова
Особенности функциональных резервов организма школьников в динамике обучения 232

N.G. Chekalova, Yu.R. Silkin, N.A. Matveeva, S.A. Chekalova, A.I. Mironova, P.E. Ershov, O.A. Ershova, V.V. Stolyarova, N.Yu. Litvinova, E.V. Litvinova
Peculiarities of organism functional reserves of schoolchildren in dynamics of education 232

Код специальности ВАК: 14.01.04

М.А. Куницына, Е.В. Жукова, Е.И. Кашкина
Изменение структуры билиарного сладжа и состояния моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при наличии сахарного диабета 2-го типа 235

M.A. Kunitsyna, E.V. Zhukova, E.I. Kashkina
Change of structure of biliary sludge and condition of motor and evacuation function of cholecyst in the presence of diabetes mellitus of the 2nd type 235

Код специальности ВАК: 14.01.22

В.А. Соколов
Распространенность суставных жалоб среди городских жителей Приднестровского региона Республики Молдова 238

V.A. Sokolov
Occurrence of joint complaints among city dwellers of Transdniestr Region of the Republic of Moldova 238

Код специальности ВАК: 14.01.20, 14.03.03

А.Ю. Яковлев, А.А. Певнев
Лабораторные методы диагностики жировой глобулемии 240

A.Yu. Yakovlev, A.A. Pevnev
Laboratory methods of diagnostics of fat globulimia 240

Код специальности ВАК: 14.01.17, 14.03.02

А.В. Меньков, Н.Ю. Орлинская, Е.С. Курова
Интраоперационная цитоморфологическая верификация паратиреоаденом при хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза в сочетании с узловыми формами доброкачественных заболеваний щитовидной железы 244

A.V. Men'kov, N.Yu. Orlinskaya, E.S. Kurova
Intraoperative cytomorphological verification paratireoadeny in the surgical treatment of primary gyperparathyreoidism with benign nodular goiter of the thyroid gland 244

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ: присвоение статьям кода DOI

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

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

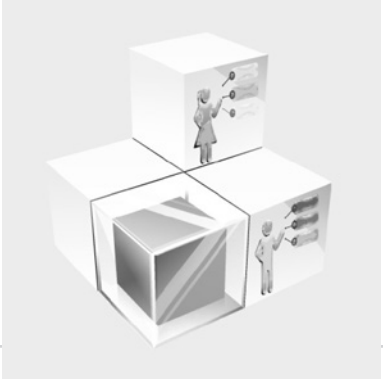
Как узнать DOI вашей статьи, опубликованной в журнале «Медицинский альманах»?

1. Выйдите на сайт журнала www.medalmanac.ru

2. Найдите статью в содержании соответствующего номера журнала и кликните мышью на её название.

3. В открывшемся окне найдите DOI вашей статьи.
Напр., http://dx.doi.org/ 10.21145/2499-9954-2016-1-10-13
Обычно код DOI указывается в конце ссылки.

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



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК: 616-039.1-058:338.124.4 Код специальности ВАК: 14.02.03

ДИНАМИКА ДЕТСКОГО ТРАВМАТИЗМА В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА ГОДЫ СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПРЕОБРАЗОВАНИЙ

Н.С. Стрелков[1], В.К. Гасников[1], И.А. Шевякова[1], К.В. Гасников[2],
[1]ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»,
[2]ГБОУ ВПО «Ижевский государственный технический университет им. М.Т. Калашникова»

Гасников Владимир Константинович *– e-mail: igma45@mail.ru*

В статье проведен анализ динамики детского травматизма по Удмуртской Республике и Российской Федерации за годы социально-экономических преобразований. Представлены его региональные особенности в Удмуртии. Установлен более интенсивный прирост детского травматизма за период 1990–2014 гг., а также значительное превышение распространенности данной патологии в Удмуртской Республике по сравнению с Российской Федерацией.

Ключевые слова: уровень и динамика детского травматизма. социально-экономические преобразования, региональные особенности Удмуртской Республики, тенденции в Российской Федерации.

The article provides the analysis of dynamics of child traumatism in the Udmurt Republic and the Russian Federation during the years of social and economic reforms. Its regional peculiarities are represented in the Udmurt Republic. More intensive growth of child traumatism is established for the period from 1990 to 2014, as well as significant increase of this pathology spread in the Udmurt Republic in comparison with the Russian Federation.

Key words: level and dynamics of child traumatism; social and economic reforms; regional peculiarities of the Udmurt Republic; trends in the Russian Federation.

В России состояние здоровья детей является приоритетом у служб различных социальных направлений, в особенности у органов и учреждений системы здравоохранения, которой отведена роль координатора по мониторингу состояния здоровья детского населения. Здоровье детей анализируется по всем предложенным ВОЗ критериям, в том числе и по заболеваемости [1, 2, 3].

Заболеваемость по классу «травмы, отравления и другие последствия внешних причин» (далее – «травмы...») является специфическим и достаточно объективным показателем, имеющим высокую социальную обусловленность. Уровень данного показателя в большой степени определяется условиями жизни детей, в том числе надлежащим контролем со стороны родителей, образовательных и иных организаций, принимающих участие в воспитании, образовании и развитии детей. Поэтому непрерывный мониторинг за динамикой данного показателя среди детского населения необходим органам и учреждениям различных служб, работающих с детьми, для своевременного принятия необходимых и целенаправленных профилактических мер [1, 2, 3].

Целью исследования явилось изучение особенностей динамики детского травматизма в Удмуртской Республике (УР) и Российской Федерации (РФ) за годы социально-экономических преобразований. Для реализации поставленной цели с помощью ретроспективного эпидемиологического анализа проведена оценка уровня и динамики первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по классу «травмы...» с 1990 по 2014 г. по УР и РФ, а также в сопоставлении с уровнем первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет в целом. Исследование проводилось с использованием официальных статистических данных, опубликованных в сборниках Росстата [4], ЦНИИОИЗ МЗ РФ [5], а также в Государственных докладах о состоянии здоровья населения УР [6].

Следует отметить, что динамика демографических процессов в УР за период 1990–2014 гг. характеризуется сокращением как общей численности населения, так и детей в возрасте 0–14 лет на 5,9% и 33,4% соответственно. При этом возрастная структура изменилась в сторону увеличения доли лиц старше трудоспособного возраста с 16,3 до 22,2% и сокращения доли детей 0–14 лет с 27,4 до 19,3%. Имеется рост первичной заболеваемости как в целом на 29,7%, так и в отдельных возрастных группах. При этом у детей в возрасте 0–14 лет наблюдается более выраженное повышение первичной заболеваемости по сравнению со взрослыми на 73,5% и 12,3% соответственно. Среднегодовой уровень первичной заболеваемости детей 0–14 лет в УР за анализируемый период составил 1923,6±409,2 на 1000 населения соответствующего возраста, что достоверно выше, чем по РФ – 1519,3±319,2 ($t>3,73$, $p<0,001$) и по сравнению с аналогичным показателем среди взрослого населения – 586,7±28,9 ($t>3,73$, $p<0,001$) [1, 5].

Рост первичной заболеваемости населения в целом, а также в отдельных возрастных группах был обусловлен ростом заболеваемости по большинству классов и групп болезней, в том числе по классу «травмы...». При этом показатель первичной заболеваемости по классу «травмы...» на протяжении многих лет занимает в структуре второе ранговое место, уступая лишь болезням органов дыхания.

Анализ динамики детского травматизма за период 1990–2014 гг. показал, что распространенность этой патологии в УР возросла в 2,1 раза – с 67,1 до 139,8 на 1000 детей в возрасте 0–14 лет, а по РФ – на 48,1% с 70,3 до 104,1 соответственно (рис.). При этом среднегодовой уровень детского травматизма за 1990–2014 гг. в УР составил 115,4±27,5, что достоверно выше, чем аналогичный показатель по РФ – 91,0±15,1 ($t>3,73$, $p<0,001$).

Как следует из приведенных на рисунке данных, за годы социально-экономических преобразований сформировалась тенденция к постоянному росту уровня детского травматизма, более выраженная в УР. При этом темп прироста за первую половину анализируемого периода был значительно выше, чем за вторую половину: соответственно на 71,2% и 21,7% в УР, на 38,0% и 7,3% – в РФ (таблица 1). Последнее обстоятельство, на наш взгляд, связано с негативными последствиями социально-экономических процессов, происходящих в те годы [1, 3, 7].

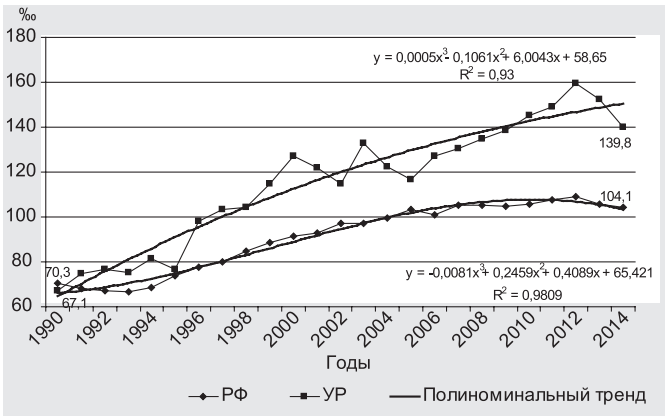


РИС.
Динамика первичной заболеваемости на 1000 детей в возрасте 0–14 лет по классу «травмы...» за период 1990–2014 гг. по УР и РФ и ее полиномиальный тренд.

В соответствии с представленными в таблице 1 данными, темп прироста первичной заболеваемости детей 0–14 лет по классу «травмы...» за период 1990–2014 гг. в Удмуртии составил 2,1 раза, что значительно выше темпа прироста первичной заболеваемости детей в целом по всем классам за этот же период (+73,5%). Однако в РФ наблюдаются противоположные тенденции: темпы прироста первичной заболеваемости детей классу «травмы...» составили 48,1%, что ниже темпов прироста первичной заболеваемости детей в целом (+57,3%).

В 1990 году уровень первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по классу «травмы...» по УР был ниже на 4,5% по сравнению с РФ (таблица 2). В последующем за счет более интенсивного прироста уровня детского травматизма в Удмуртии по сравнению с Россией соотношение распространенности этого показателя существенно изменилось в сторону превышения по УР.

При анализе среднегодовых уровней первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по классу «травмы...» по двум двенадцатилетним периодам, достоверно выше эти показатели были в Удмуртии по сравнению с Россией по каждому периоду: в 1990–2001 гг. – 93,5 и 77,4 на 1000 детей в возрасте 0–14 лет ($t>2,4$ $p<0,05$); в 2002–2014 гг. – 135,7 и 103,5 соответственно ($t>3,7$, $p<0,001$). Как следствие, соотношения этих показателей за анализируемые два двенадцатилетних периода были в сторону превышения значений в УР по сравнению с РФ на 20,8% и 31,1% соответственно

ТАБЛИЦА 1.
Темпы прироста показателей первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет в целом и по классу «травмы...» в УР и РФ

№	показатель и единица измерения	территория	темп прироста 2014/1990	темп прироста 2002/1990	темп прироста 2014/2002
1.	первичная заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет по классу «травмы…» (на 1000 населения соответствующего возраста)	УР	+2,1 раза	+71,2%	+21,70%
		РФ	+48,10%	+38,00%	+7,30%
2.	первичная заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет в целом (на 1000 населения соответствующего возраста)	УР	+73,50%	+44,60%	+20,00%
		РФ	+57,30%	+25,40%	+25,50%

ТАБЛИЦА 2.
Динамика соотношения распространенности детского травматизма в УР и РФ за период 1990–2014 гг.

№	показатель (единица измерения)	территория	1990 г.	2014 г.	среднегодовой уровень по периодам	
					1990-2001 гг.	2002-2014 гг.
1.	первичная заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет по классу «травмы…» (на 1000 населения соответствующего возраста)	УР	67,1	139,8	93,5	135,7
		РФ	70,3	104,1	77,4	103,5
2.	соотношение распространенности детского травматизма УР / РФ (%)	УР	–4,5%	+34,30%	+20,80%	+31,10%

(таблица 2). Все вышеперечисленные региональные особенности детского травматизма в УР привели к тому, что в 2014 году уровень распространенности этой патологии в Удмуртии стал на 34,3% выше, чем по России, и стабильно превышает российский уровень, особенно в последние годы.

Таким образом, имеются ярко выраженные региональные особенности уровня и динамики первичной заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет по классу «травмы...» в УР в период социально-экономических преобразований. Вместе с тем, и по стране в целом за период с 1990 по 2014 г. травматизм среди детского населения соответствующего возраста также увеличился почти в 1,5 раза (таблица 1), что свидетельствует о высокой актуальности этой проблемы. Причины сложившейся ситуации по детскому травматизму требуют дополнительного углубленного исследования. Однако уже сейчас ясно, что данная проблема носит комплексный межотраслевой характер и требует особого внимания со стороны всех уровней власти, общественности, медицинских работников практического здравоохранения и ученых.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гасников В.К. Методологические и информационно-аналитические проблемы управления здоровьем и здравоохранением. Ижевск. 2011. 316 с.

Gasnikov V.K. Metodologicheskie i informacionno-analiticheskie problem upravleniya zdorov'em i zdravookhraneniem. Izhevsk. 2011. 316 s.

2. Гасников В.К. Эволюция проблем теории и практики управления здравоохранением в регионе. Ижевск. 2001. 391 с.

Gasnikov V.K. Evolyuciya problem teorii i praktiki upravleniya zdravookhraneniem v regione. Izhevsk. 2001. 391 s.

3. Гасников В.К., Савельев В.Н., Стрелков Н.С. К вопросу об особенностях проявления и механизмах развития современного российского демографического кризиса и антикризисного менеджмента. Медицинский альманах. 2007. № 1. С. 8-11.

Gasnikov V.K., Savel'ev V.N., Strelkov N.S. K voprosu ob osobennostyakh proyavleniya i mekhanizmakh razvitiya sovremennogo rossiyskogo demograficheskogo krizisa i antikrizisnogo menedzhmenta. Medicinskiy al'manakh. 2007. № 1. S. 8-11.

4. Здравоохранение в России: статистические сборники Федеральной службы государственной статистики. - Режим доступа: http://www.gks.ru/.

Zdravookhranenie v Rossii: statisticheskie sborniki Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. - Rezhim dostupa: http://www.gks.ru/.

5. Медико-демографические показатели РФ: статистические справочники с 1990 по 2013 г. ЦНИИОиЗ МЗ РФ. - Режим доступа: http://www.mednet.ru/.

Mediko-demograficheskie pokazateli RF: statisticheskie spravochniki s 1990 po 2013 gg. CNIIOiZ MZ RF. - Rezhim dostupa: http://www.mednet.ru/.

6. Гасников В.К., Рукан О.А., Никитина С.В. Динамика здоровья и здравоохранения Удмуртской Республики за годы реформ: информационно-аналитический сборник / под общ. ред. Стрелкова Н.С. Вып. 12-й. Ижевск. 2015.

Gasnikov V.K., Rukan O.A., Nikitina S.V. Dinamika zdorov'ya i zdravookhraneniya Udmurtskoy Respubliki za gody reform: informacionno-analiticheskiy sbornik / pod obsch. red. Strelkova N.S. Vyp. 12-y. Izhevsk. 2015.

7. Шевякова И.А. Влияние социальной депривации на показатели здоровья детей дошкольного возраста, проживающих в семьях социального риска. Пермский медицинский журнал. 2011. № 6 . С. 129-136.

Shevyakov I.A. Vliyanie social'noy deprivacii na pokazateli zdorov'ya detey doshkol'nogo vozrasta, prozhivayuschikh v sem'yakh social'nogo riska. Permskiy medicinskiy zhurnal. 2011. № 6. S. 129-136.

УДК: 61-053.5:612.1/.8470.341)

Код специальности ВАК: 14.02.01

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ПОДРОСТКОВ ГОРОДА НИЖНЕГО НОВГОРОДА (1980–2015 ГОДА)

Е.С. Богомолова, Ю.Г. Кузмичев, Т.В. Бадеева, А.Н. Писарева, Н.В. Котова, С.Н. Ковальчук,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

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

Отмечено ухудшение состояния здоровья подростков как по данным официальной статистики, так и по результатам собственных углубленных медицинских обследований учащихся, проведенных научными коллективами ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ за 1980–2015 гг. За 35-летний период наблюдений выявлен рост патологической пораженности подростков с увеличением в её структуре доли хронических заболеваний и снижением доли морфофункциональных отклонений. Рост уровней морфофункциональных отклонений, хронических заболеваний и, соответственно, патологической пораженности зарегистрирован по всем классам болезней. Ведущее место в структуре морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний у школьников занимают школьно обусловленные заболевания: нарушения костно-мышечной системы, болезни нервной системы и болезни органов пищеварения.

Ключевые слова: подростки, заболеваемость, морфофункциональные отклонения, хронические заболевания.

The marked deterioration in the health of adolescents according to official statistics, and the results of their in-depth medical examinations of students conducted by the research groups of «Nizhny Novgorod state medical Academy» with 1980 for 2015. Over the 35 year observation period revealed an increase of pathological prevalence of adolescents with an increase in its structure the share of chronic diseases and decrease of morphological and functional abnormalities. The increasing levels of morphological and functional deviations, chronic diseases and, consequently, pathological defeats was for all classes of diseases. The leading place in the structure of morphological and functional disorders and chronic diseases in students is a school-related diseases: disorders of the musculoskeletal system, diseases of the nervous system and diseases of the digestive system.

Key words: adolescents, morbidity, morphological and functional deviations, chronic diseases.

Введение

Состояние здоровья подрастающего поколения – одна из наиболее острых медико-социальных проблем глобального и национального масштаба. Обязательства по охране здоровья детей и подростков являются инвестициями в главный ресурс общественного развития [1, 2].

Формирование здоровья ребенка зависит от множества эндогенных (наследственных и онтогенетических) и экзогенных (экологических, социальных, поведенческих, медицинских и других) факторов. К числу наиболее важных этапов формирования здоровья ребенка, а затем и подростка относится период обучения в школе [3, 4, 5]. Для того чтобы выявить общие тенденции в формировании здоровья подростков необходимо рассмотреть динамику показателей состояния здоровья учащихся на протяжении всего школьного онтогенеза, обратив особое внимание на период завершения общего образования [5, 6, 7].

В настоящее время условия обучения в образовательных учреждениях характеризуются повышенными психологическими нагрузками и выраженным снижением двигательной активности [8, 9]. Установлено, что интенсивная и продолжительная учебная деятельность в условиях дефицита учебного времени приводит к снижению работоспособности, ухудшению функционального состояния организма, нарушению состояния здоровья детей и подростков [8, 9, 10]. Комплексное воздействие этих факторов формирует школьно обусловленные нарушения и заболевания (нарушения зрения и осанки, деформации позвоночника и стопы, заболевания органов пищеварения, нарушение физического развития и др.) [11].

Вышеизложенное подтверждает актуальность мониторинга состояния здоровья подростков России.

Цель исследования: изучить динамику состояния здоровья подростков Н. Новгорода по данным углубленных медицинских осмотров.

Материал и методы

С 1980 по 2015 г. бригадой специалистов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ проводились углубленные медицинские осмотры школьников Н. Новгорода. В 1980 г. обследованы 203 подростка (15–17 лет), в 1992 г. – 329 чел., 2002 г. – 1335 чел. и в 2015 г. – 834 чел.

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

Результаты и их обсуждение

В состоянии здоровья подростков за 35-летний период наблюдений произошли существенные изменения. Патологическая пораженность (ПП) у подростков достоверно увеличилась в 3,8 раза (с 2083,‰ в 1980 г. до 7880,1‰ в 2015 г.). Отмечены гендерные различия – ПП у девочек за весь период наблюдений была достоверно выше, чем у мальчиков (рис. 1).

В структуре ПП подростков как в 1980 г., так и в 2015 г. преобладали морфофункциональные отклонения (МФО). В 1980 г. доля МФО от общего уровня ПП составила 74,2±2,3%, доля хронических заболеваний (ХЗ) – 25,7±2,4% (у мальчиков – 78,2±1,6% и 21,8±1,8% соответственно, у девочек – 71,7±3,4% и 28,3±3,5% соответственно).

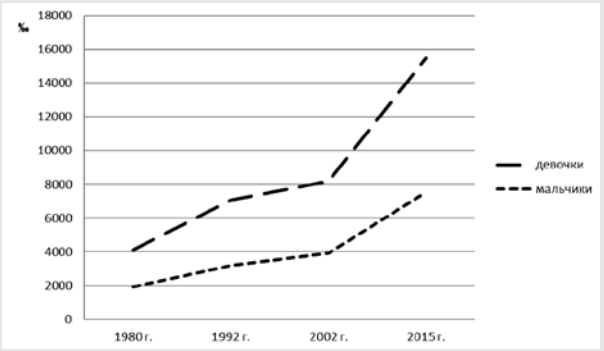


РИС. 1.
Динамика патологической пораженности у подростков Нижнего Новгорода, 1980–2015 гг., p=0,000.

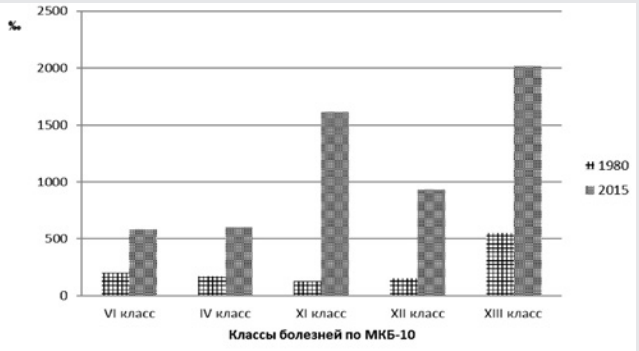


РИС. 2.
Динамика патологической пораженности у подростков по отдельным классам болезней, 1980–2015 гг., p=0,000.

ТАБЛИЦА 1.
Динамика показателей состояния здоровья подростков Н. Новгорода (1980–2015 гг.)

№ п/п	Показатели	1980 г.			2015 г.		
		1	2	3	1	2	3
1	Патологическая пораженность, ‰	1918,6± 424,6	2205,1± 383,3	2083,7± 136,5	7521,4± 223,3	7968,1± 185,6	7880,09± 410,5
2	Морфофункциональные отклонения, ‰	1500,0± 385,0	1581,2± 337,3	1546,8± 253,8	4938,5± 258,5	4891,5± 230,6	4984,4± 173,1
3	Хронические заболевания, ‰	418,6± 53,2	623,9± 44,8	536,9± 34,9	2582,9± 226,3	3076,6± 212,9	2895,7± 157,1
4	Статистика	p<0,005			p<0,005		

Примечание: *1 – мальчики, 2 – девочки, 3 – все.*

ТАБЛИЦА 2.
Динамика уровня хронических заболеваний подростков Н. Новгорода (1980–2015 гг.), ‰

Классы болезней,	1980 г.		2015 г.	
МКБ-10	1	2	1	2
Болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс)	0,00± 0,0	8,5± 2,6	149,7± 18,5	172,3± 17,4
Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс)	46,5± 5,4	76,9± 3,8	1302,1± 174,0	1419,2± 160,9
Болезни нервной системы (VI класс)	58,1± 5,3	59,8± 4,5	540,1± 25,7	531,9± 23,0
Болезни органов пищеварения (XI класс)	46,5± 5,4	34,2± 4,4	219,3± 21,4	268,1± 20,4
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс)	34,8± 5,1	85,5± 3,3	72,2± 2,3	72,3± 2,1
Прочие	232,6± 48,5	533,9± 47,7	300,3± 178,8	613,1± 160,9
Статистика	p<0,05		p<0,05	

Примечание: *1 – мальчики, 2 – девочки.*

За весь период наблюдений структура ПП характеризовалась увеличением доли ХЗ и снижением доли МФО как у мальчиков, так и у девочек. Как результат, к 2015 г. доля ХЗ составила 36,7±3,7% (у мальчиков – 34,3±5,1%, у девочек – 38,6±4,7%), а доля МФО – 63,3±3,4% (у мальчиков – 65,7±2,1%, у девочек – 61,4±2,5%). При этом уровень МФО увеличился в 3,2 раза, а уровень ХЗ – в 5,4 раза (таблица 1).

В 1980 г. в структуре ПП подростков на первом ранговом месте с долей 26,7% находились болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани (XIII класс), на втором (доля 19,1%) – болезни глаза и его придаточного аппарата (VII класс), на третьем ранговом месте с долей 14,9% – болезни органов дыхания (X класс), на четвертом и пятом местах – болезни нервной системы (VI класс) и болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (IV класс) – 9,9% и 8,5% соответственно.

В 2015 г. произошло перераспределение мест в структуре ПП подростков. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани с долей 25,0% остались на первом ранговом месте, на второе ранговое место (доля 20,5%) переместились болезни органов пищеварения (XI класс), на третье – болезни кожи и подкожной клетчатки (XII класс) с долей 11,8%, четвертое место с долей 7,6% заняли болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, пятое ранговое место (доля 7,4%) – болезни нервной системы.

В структуре МФО у подростков в 1980 г. на первом ранговом месте с долей 31,9% находились болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, на втором – болезни глаза и его придаточного аппарата – доля 15,9%, на третьем (доля 11,2%) – болезни органов дыхания. Четвертое и пятое ранговые места занимали болезни кожи и подкожной клетчатки и болезни нервной системы с долей 9,6% и 9,5% соответственно. К 2015 г. структура МФО изменилась: болезни органов пищеварения с долей 27,4% заняли первое ранговое место, болезни кожи и подкожной клетчатки переместились на второе место (доля 15,4%), болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани с долей 12,6% заняли третье ранговое место. Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (доля 10,6%) и болезни глаза и его придаточного аппарата (доля 8,9%) занимают четвертое и пятое ранговые места соответственно.

В структуре ХЗ у подростков в 1980 г. на первом месте с долей 28,4% преобладали болезни глаза и его придаточного аппарата, на втором находились болезни органов дыхания (доля 25,7%), на третьем месте с долей 11,9% – болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани. На четвертом месте – болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ с долей 11,9%, на пятом с долей 11,0% – болезни глаза и его придаточного аппарата. К 2015 г. на первое место с долей 47,9% переместились болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани, на второе с долей 18,8% – болезни нервной системы, на третье и четвертое – болезни органов пищеварения с долей 8,6% и болезни мочеполовой системы с долей 7,29% соответственно. Пятое место с долей 5,7% заняли болезни органов дыхания. Гендерных различий в структуре ПП, МФО и ХЗ не выявлено.

Рост уровня патологической пораженности у подростков за период 1980–2015 гг. выявлен по всем классам болезней. Наиболее выраженный рост достоверно выявлен по следующим классам болезней: болезни органов пищеварения – в 12,6 раза, болезни кожи и подкожной клетчатки – в 6,1 раза, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани и болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ – в 3,6 и 3,4 раза соответственно (рис. 2). У девочек рост обсуждаемого показателя достоверно выше, чем у мальчиков: по классу болезней органов пищеварения у девочек – в 14,4 раза против 10,4 раз у мальчиков, по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – в 3,7 и 3,4 раза соответственно. Достоверно выше рост уровня патологической пораженности у мальчиков, чем у девочек, по классу болезней кожи и подкожной клетчатки (в 12,1 раз у мальчиков против в 4,2 раза у девочек). Уровень ПП по болезням эндокринной системы, расстройствам питания и нарушениям обмена веществ у мальчиков вырос в 4,8 раза, а у девочек – в 2,7 раза.

Наиболее выраженный рост уровня МФО достоверно выявлен по следующим классам болезней: болезни органов пищеварения – в 15,4 раза, болезни кожи и подкожной клетчатки – в 5,2 раза, болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ – в 4,6 раза, болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – в 1,3 раза. У мальчиков рост уровня МФО более выражен, чем у девочек. Уровень МФО по классу болезни кожи и подкожной клетчатки у мальчиков вырос в 10,2 раза, у девочек в 3,5 раза, по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани – у мальчиков в 7,5 раза, у девочек в 1,3 раза. У девочек рост уровня МФО выше, чем у мальчиков по классу болезней органов пищеварения (у девочек – 17,4 раза, у мальчиков – 12,9 раза).

Выраженный рост уровня ХЗ выявлен по классу болезней кожи и подкожной клетчатки (в 33,5 раза), по классу болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (в 21,3 раза), по классу болезней нервной системы (в 9,2 раза), по классу болезней органов дыхания (в 6,3 раза). Существенно не изменился уровень ХЗ по классу болезней органов дыхания и достоверно снизился (в 2,7 раза) – по классу болезней глаза и его придаточного аппарата. Гендерные различия по данному показателю не выявлены (таблица 2).

Выводы

Таким образом, за 35-летний период наблюдений произошли значимые изменения в состоянии здоровья подростков. Существенно выросли патологическая пораженность, распространенность морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний. Изменилась структура заболеваемости подростков по данным углубленных медицинских осмотров – увеличилась доля хронических заболеваний и снизилась доля морфофункциональных отклонений. Зарегистрировано увеличение частоты морфофункциональных отклонений и хронических заболеваний по всем классам болезней. Максимальный рост наблюдается по классам болезней органов пищеварения,

болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушения обмена веществ, которые еще в 1870 г. были определены Р. Вирховым как «школьные болезни» в работе «О некоторых вредных для здоровья влияниях школы» [12]. Распространенность и социальная значимость школьно обусловленных функциональных нарушений и заболеваний обуславливает необходимость постоянного медицинского наблюдения за здоровьем учащихся для своевременного их выявления, принятия ведомственных и межведомственных управленческих решений для обеспечения безопасной среды обучения и воспитания и обоснования оздоровительных и профилактических мероприятий в условиях образовательных учреждений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучма В.Р., Степанова М.И., Уланова С.А., Поленова М.А. Сохранение здоровья школьников путем оптимизации их обучения. Российский педиатрический журнал. 2011. № 8. С. 42-48.

Kuchma V.R., Stepanova M. I., Ulanova S.A., Polenova M.A. Sokhranenie zdorov'ya chkolnikov putem optimizacii ich obucheniay. Rossiiyskiy pediatriteskiy zhurnal. 2011. № 8. S. 42-48.

2. Михеева Е.В., Новикова И.И., Ерофеев Ю.В. Гигиеническая оценка условий воспитания и обучения школьников в современных условиях. ЗНиСО. 2011. № 9. С. 37-40.

Micheeva E.B., Novikova I.I., Erofeev U.V. Gigienicheskaya ocenka usloviiy vospitaniya I obuteniya chkolnikov v sovremennych usloviyach. ZNiSO. 2011. № 9. S. 37-40.

3. Уланова С.А., Шарафуллина В.В. Деятельностный подход в практике здоровьясбережения школьников. Вестник Вятского государственного гуманитарного университета. 2012. № 4. С. 56-61.

Ulanova S.A., Charafullina V.V., Deyatel´nostniy podchod v praktike zdorov'yasberecheniya chkolnikov. Bestnik Byatskogo gosudarstvennogo gymanitarnogo universiteta. 2012. № 4. S. 56-61.

4. Гузик Е.О., Чижевская И.Д., Зятиков Е.С. Мониторинг здоровья школьников г. Минска. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2013. № 1. С. 10-18.

Guzik E.O., Chizhevskaya I.D., Zyatikov E.S. Monitoring zdorov'ya chkolnikov g. Minska. Voprosy chkol'noy i universitetskoy mediciny i zdorov'ay. 2013. № 1. S. 10-18.

5. Рапопорт И.К. Оценка динамики заболеваемости школьников по результатам профилактических осмотров. Гигиена и санитария. 2006. № 6. С. 48-50.

Rapoport I.K. Ocenka dinamiki zaboltvaemosti chkolnikov po rezul´tatam profilakticheskich medicinskich osmotrov. Gigiena i sanitariay. 2006. № 6. S. 48-50.

6. Ерофеев Ю.Ф, Михеева Е.В., Новикова И.И. Результаты гигиенической оценки здоровья современных школьников. ЗНиСО. 2012. № 8. С. 10-12.

Erofeev U.F., Micheeva E.V., Novikova I.I., Rezul´tatiy gigienicheskoiy ocenki zdorov'ay sovremennich chkolnikov. ZNiSO. 2012. № 8. S. 10-12.

7. Степанова М.И., Сазанюк З.И., Поленова М.А. Профилактика нарушения здоровья школьников в процессе обучения. Российский педиатрический журнал. 2011. № 3. С. 46-49.

Stepanova M.I., Sazaniyk Z.I., Polenova M.A. Profilaktika narucheniya zdorov'ay chkolnikov v processe obucheniya. Rossiiyskiy pediatriteskiy zhurnal. 2011. № 3. S. 46-49.

8. Сухарев А.Г., Маркелова С.В. Диагностика и профилактика нарушения психического здоровья учащихся в условиях общеобразовательного учреждения. Российский педиатрический журнал. 2011. № 6. С. 33-36.

Sucharev A.G., Markelova S.V. Diagnostika I profilaktika yarucheniya psichicheskogo zdorov'ay uchachichsya v usloviyach obcheobrazovatel´nogo uchrechdeniya. Rossiiyskiy pediatriteskiy zhurnal. 2011. № 6. S. 33-36.

9. Шишова А.В., Жданова Л.А., Михайлова И.Н. Характеристика соотношения физического, интеллектуального развития, социальной адаптации и динамики здоровья школьников. ЗНиСО. 2011. № 2. С. 28-31.

Chichova A.V., Chdanova L.A., Michaiylova I.N. Charakteristika sootnocheniya fizicheskogo, intellektual´nogo razvitiya, social´noy adaptacii I dinamiki zdorov'ay chkolnikov. ZNiSO. 2011. № 2. S. 28-31.

10. Храмцов П.И., Крымский Е.Ф. Диагностика, профилактика и оздоровление учащихся с нарушениями и заболеваниями костно-мышечной системы. Школа здоровья. 2011. № 2. С. 38-65.

Chramcov P.I., Krymskiy E.F. Diagnostika, profilaktika I ozdorovlenie uchachichsya s narucheniyami I zabolevaniyami kostno-mychechnoy sistemy. Chkola zdorov'ay. 2011. № 2. S. 38-65.

11. Руководство по диагностике и профилактике школьно обусловленных заболеваний, оздоровлению детей в образовательных учреждениях / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. В.Р. Кучмы и д. м. н. П.И. Храмцова. М.: Издатель НЦЗД, 2012. 186 с.

Rukovodstvo po diagnostike I profilaktike chkol´no obuslovlennych zabolevaniy, ozdorovleniu detey v obrazovatel´nych uchrechdeniyach / pod. red. chl.-korr. RAMN, prof. V.R. Kuchmi I d. m. n. P.I. Chramcova. M.: Izdatel´ NCZD, 2012. 186 s.

12. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико-социальные проблемы воспитания подростков. Монография. М.: Издательство «ПедиатрЪ», 2014. 388 с.

Baranov A.A., Kuchma V.R., Suchareva L.M. Medico-social´nye problemi vospitaniya podrostkov. Monografiya. M.: Izdatil´stvo «PediatrЪ», 2014. 388 s.

УДК: 616-053.3:614.2(470.41) Код специальности ВАК: 14.02.03, 14.01.08

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ МЛАДЕНЦЕВ (ПО МАТЕРИАЛАМ ГОРОДА КАЗАНИ)

А.Р. Назипова, Д.Б. Миролюбова, М.М. Садыков,
ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9», г. Казань

Садыков Марат Мадаристович *– e-mail: 5210315@bk.ru*

Представлены результаты анализа заболеваемости младенцев, находившихся на медицинском обеспечении в ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Казани, по обращаемости из материалов официальной статистики за период 2006–2014 гг. Установлено, что общий уровень заболеваемости детей первого года жизни имел преимущественно постоянные показатели с периодами незначительного роста в середине периода исследования. Схожая динамика была характерна для лидирующих классов болезней: заболеваний органов дыхания и отдельных состояний перинатального периода. Заболеваемость младенцев характеризовалась значительным ростом болезней кожи, глаза, уха, органов пищеварения, мочеполовой системы, инфекций, травм и отравлений. Выраженные колебания изученных показателей свидетельствуют о необходимости использования, кроме анализа по обращаемости, других методов исследования заболеваемости.

Ключевые слова: заболеваемость, младенцы, болезни, тенденции.

The paper presents the results of the illnesses analysis of the infants who were on medical support in GAUZ «Children's Outpatient Department № 9» Kazan, based on the official statistics for the period of 2006–2014. It was identified, that the overall illness level of infants in their first year of life had predominantly permanent performance with periods of modest growth in the middle of the study period. A similar trend was typical for the leading illnesses categories: respiratory diseases and specific conditions of the perinatal period. The illnesses of infants were characterized by a significant increase in skin, eye, ear diseases, as well as digestive and genitourinary systems, infections, injuries and poisonings. Pronounced fluctuations in the studied parameters indicate the need of using other research methods, in addition to analysis on demand.

Key words: illness, infants, diseases, trends.

Введение

Первое десятилетие XXI века в России характеризовалось негативной тенденцией ухудшения показателей заболеваемости детского населения [1]. При этом наиболее подверженной заболеваниям группой являются дети первого года жизни в силу их возраста, влияния неблагоприятных факторов перинатального периода, особенностей физического и нервно-психического развития [2, 3]. Изложенное диктует необходимость систематического анализа уровней заболеваемости данной возрастной категории пациентов для принятия управленческо-организационных и лечебно-профилактических мер по ее снижению в целях улучшения состояния здоровья и продолжительности жизни, профилактики инвалидизации и смертности [4].

Цель исследования: проанализировать уровни заболеваемости детей первого года жизни и определить основные тенденции ее динамики.

Материал и методы

Одним из основных источников информации о заболеваемости детей первого года жизни (младенцев) являются сведения по обращаемости за медицинской помощью [5]. В амбулаторной педиатрической практике к ним относят данные отчетных форм № 31 «Сведения о медицинской помощи детям и подросткам-школьникам». Простота и универсальность этого подхода в изучении заболеваемости позволяют проанализировать уровни заболеваемости, а также выявить закономерности и тенденции ее изменения на протяжении времени. Были проанализированы показатели заболеваемости младенцев, находившихся на медицинском обеспечении в ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Казани по данным отчетных форм № 31 (всего 9 документов) за период 2006–2014 гг. сплошным методом. Ежегодная численность детей первого года жизни нарастала: в 2006 г. она составила 803 ребенка, в 2008 г. – 971, в 2010 г. – 1294, в 2012 г. – 1466 и в 2014 г. – 1543 младенца. При проведении исследования были использованы следующие методы: аналитический, экспертный, сравнительный, системного подхода, статистический. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с применением программного продукта Microsoft Excel. Вычисляли относительные величины и критерии достоверности разности этих величин. Статистической обработке были подвергнуты показатели заболеваемости младенцев по классам заболеваний в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра за анализируемый период. Достоверность различий между показателями оценивали по величине критерия Стьюдента (t). Результат считали достоверным при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Динамика общего уровня заболеваемости детей первого года жизни и уровней заболеваемости по ведущим классам болезней за период 2006–2014 гг. представлена на рисунке. В целом заболеваемость детей данной возрастной группы имела относительно стабильные показатели,

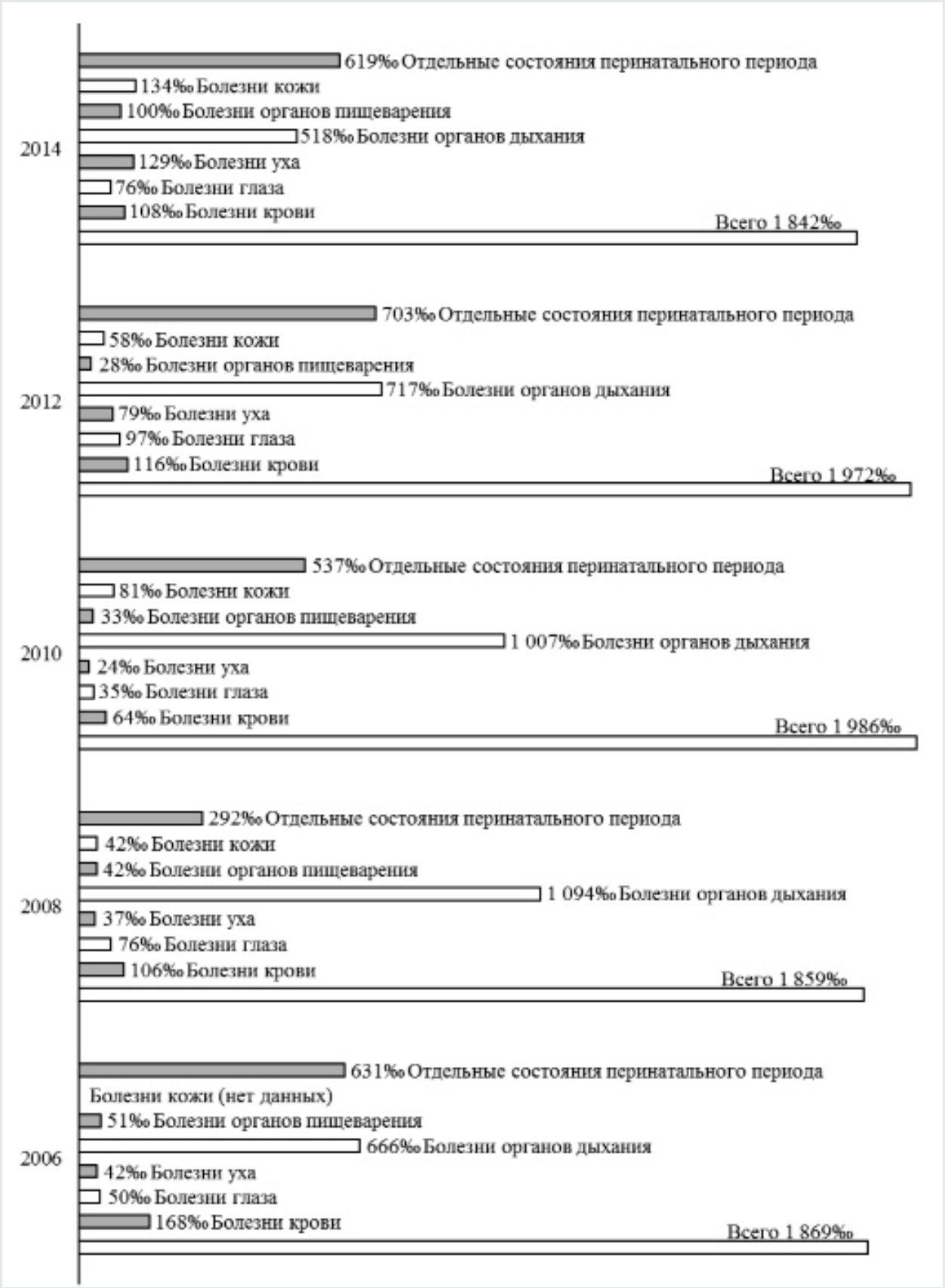


РИС.
Заболеваемость детей первого года жизни по ведущим классам заболеваний в ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Казани за период 2006–2014 гг.

которые колебались в разные годы в пределах менее 150‰ с пиком в 2010 г. (1986‰) и минимальным значением в 2014 г. (1842‰). Темпы прироста (убыли) показателей в разные годы не превышали 8%.

Лидирующие позиции в структуре занимали болезни органов дыхания и отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Причем в 2008–2010 гг. превышение уровня заболеваемости класса болезней органов дыхания над классом состояний перинатального периода было наиболее значительным (в 1,9–3,7 раза). В 2006 и 2012 гг. эта разница не превышала 5,5%, а в 2014 г. – отдельные состояния перинатального периода и вовсе стали преобладать над заболеваниями органов дыхания (619‰ против 518‰ соответственно). За анализируемый период отмечалось скачкообразное изменение уровней заболеваемости болезнями органов дыхания, а именно: с 2006 по 2008 г. произошло увеличение показателей в 1,6 раза (с 666 до 1094‰) ($p<0,05$), а с 2008 по 2014 г. – более чем двукратное снижение уровня – с 1094 до 518‰ ($p<0,05$). Обращает на себя внимание более интенсивный темп убыли (49%) в последние пять лет по сравнению с периодом 2008–2010 гг. (8%). Что касается класса «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде», необходимо отметить волнообразное изменение значений: уменьшение в 2,1 раза (с 631 до 292‰) с 2006 по 2008 г.; рост без малого в 2,5 раза (с 292 до 703‰) с 2008 по 2012 г. и последующее незначительное снижение на 12% (с 703 до 619‰) за период 2012–2014 гг. Рассмотренные по данному классу различия показателей заболеваемости являлись достоверными.

III и IV ранговые места в разные годы принадлежали преимущественно таким классам заболеваний, как болезни крови и кожи. Характерной для болезней крови явилась положительная динамика снижения уровня заболеваемости со 168 до 108‰ ($p<0,05$) за анализируемый период; при этом имелось выраженное снижение в 2,6 раза (на 104‰) с 2006 по 2010 г., с эпизодом роста (на 81%) до 116‰ в 2012 г. и вновь уменьшением на 14% к 2014 г. Класс болезней кожи и подкожной клетчатки имел негативную тенденцию значительного роста уровня заболеваемости более чем в 3 раза с 2008 по 2014 г. За этот период отмечались подъемы показателей практически в 2 раза в 2008–2010 гг. (с 42 до 81‰) и в 2012–2014 гг. (с 58 до 134‰), а также момент спада уровня заболеваемости без малого в 1,5 раза в 2010–2012 гг. (с 81 до 58‰).

Отдельно необходимо остановиться на классе «Болезни глаза и его придаточного аппарата», который, уступая болезням крови, занимал 4-ю позицию и в 2008 г. опережал классы болезней кожи и пищеварения на 34‰, а в 2012 г. – классы болезней уха и кожи (на 18‰ и 39‰ соответственно). В 2006 и 2010 гг. болезни глаза сохраняли за собой V ранговое место в структуре заболеваемости младенцев, а в последний год анализируемого периода переместились на 7-ю позицию. Заслуживает внимания тот факт, что при VII ранговом месте в 2014 г. уровень заболеваемости болезнями глаза составлял 76‰, столько же, сколько и в 2008 г. при IV ранговом месте. Данный факт обусловлен значительным снижением уровня заболеваемости болезнями органов дыхания в 2014 г. и перераспределением вклада различных классов в структуру заболеваемости младенцев в целом. Для уровней заболеваемости данного класса была характерна синусоидная амплитуда изменения показателей в каждый двухгодичный интервал времени: рост за 2006–2008 гг. в 1,5 раза (с 50 до 76‰), снижение за 2008–2010 гг. в 2,2 раза (с 76 до 35‰), резкий подъем за 2010–2012 гг. в 2,8 раза (с 35 до 97‰) и незначительный спад за 2012–2014 гг. в 1,3 раза (с 97 до 76‰). За весь анализируемый период для болезней глаза отмечалась тенденция роста уровня заболеваемости на 52% ($p<0,05$).

VI и VII ранговые места принадлежали преимущественно болезням уха (2006–2010 гг.) и заболеваниям органов пищеварения (2010–2014 гг.). При этом болезни органов пищеварения в 2006 г. занимали 4-ю позицию, а в 2008 г. делили V ранговое место с болезнями кожи. Класс «Болезни уха и сосцевидного отростка» занимал в 2012 г. 5-ю позицию в структуре, следуя за болезнями глаза; а в 2014 г. вышел на IV ранговое место вслед за болезнями кожи, опередив на этом фоне болезни крови и органов пищеварения в структуре заболеваемости детей первого года жизни. Рассматриваемые классы заболеваний имели негативную тенденцию роста. Так, болезни уха и сосцевидного отростка характеризовались спадом уровня заболеваемости в 1,75 раза за период 2006–2010 гг. (с 50 до 24‰) и крайне резким ростом с 2010 по 2014 г. более чем в 5 раз (с 24 до 129‰) ($p<0,05$). На наш взгляд, это обусловлено активным внедрением в практику амбулаторно-поликлинической службы педиатрического здравоохранения аудиологического скрининга детей первого года жизни в рамках реализации мероприятий проекта модернизации здравоохранения региона. Применительно к болезням органов пищеварения – за рассматриваемый период отмечалось планомерное, без малого в 2 раза снижение показателей заболеваемости с 51‰ в 2006 г. до 28‰ в 2012 г., с последующим резким (в 3,5 раза) подъемом до 100‰ в 2014 г. ($p<0,05$).

Для остальных классов заболеваний, занимавших ранговые места выше VII, были также характерны разнонаправленные тенденции в изменениях уровней заболеваемости. Отмечался волнообразный рост в 1,7 раза показателей по классу «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» с 35‰ в 2006 г. до 59‰ в 2014 г. (с минимумами в 2008 г. – 30‰, в 2012 г. – 15‰ и эпизодом роста в 2010 г. – 50‰) и по классу «Болезни мочеполовой системы» с 26‰ в 2006 г. до 45‰ в 2014 г. (при наличии подъемов в 2008 г. (31‰), в 2012 г. (40‰) и пикового снижения в 2010 г. (19‰); поступательное двукратное увеличение уровня заболеваемости болезнями системы кровообращения с 10‰ в 2008 г. до 20‰ в 2014 г.; хаотичное изменение показателей по классу «Травмы, отравления и некоторые другие последствия внешних причин» – 9‰ в 2006 г., 10‰ в 2008 г., 3‰ в 2010 г., 0,7‰ в 2012 г и 15‰ в 2014 г. Снижение уровней заболеваемости было отмечено по болезням эндокринной системы в 1,5 раза (с 9‰ в 2006 г. до 6‰ в 2014 г.) ($p>0,05$); по симптомам, признакам и отклонениям от нормы, выявленным при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированных в других рубриках, в 1,8 раза (с 18‰ в 2008 г. до 10‰ в 2010 г.) ($p>0,05$). Наиболее значительное уменьшение показателей заболеваемости произошло по

следующим классам заболеваний: болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани – в 7,5 раз (с 45‰ в 2010 г. до 6‰ в 2014 г.) ($p<0,05$); болезни нервной системы – в 8,5 раз (с 34‰ в 2010 г. до 4‰ в 2014 г.) ($p<0,05$); врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения – в 10 раз (с 51‰ в 2008 г. до 5‰ в 2014 г.) ($p<0,05$).

Заключение

Проведенное исследование показало, что заболеваемость детей первого года жизни в целом не претерпела существенных изменений за анализируемый период с 2006 по 2014 гг. Незначительный ее подъем произошел в 2010–2012 гг.

Наибольший вклад в структуру общего уровня заболеваемости младенцев (от 62% в 2014 г. до 77% в 2010 г.) внесли такие лидирующие классы, как болезни органов дыхания и отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде. Их динамика за 9-летний период анализа повторила изменения общего уровня заболеваемости детей первого года жизни.

Вслед за лидерами следующие два ранговых места занимали болезни крови и заболевания кожи и подкожной клетчатки, составляя от 9 до 13% удельного веса общей структуры. Если для первого упомянутого класса была характерна позитивная тенденция снижения уровня заболеваемости, то для второго отмечено значительное повышение показателей заболеваемости.

Продолжительное время в разные годы за ранговые позиции с 5-й по 7-ю конкурировали между собой болезни глаза и его придаточного аппарата, заболевания органов пищеварения, болезни уха и сосцевидного отростка. При этом на их долю в структуре заболеваемости детей первого года жизни приходилось от 5% в 2010 г. до 17% в 2014 г. Вызывает тревогу неблагоприятная тенденция роста показателей заболеваемости по упомянутым классам болезней в 1,5–3 раза за исследованный период. Последнее, вероятно, связано с влиянием перинатальных факторов риска на развитие ребенка.

Остальные классы болезней в структуре общего уровня заболеваемости младенцев составляли от 9 до 14%. Для них была присуща разнонаправленная динамика показателей. Наибольшие изменения произошли:

• за весь анализируемый период в виде роста показателей более чем на 50% по классам инфекционных и паразитарных болезней; заболеваний мочеполовой системы; травм, отравлений и некоторых других последствий внешних причин;

• в отдельные годы 9-летнего периода исследования в виде резкого снижения (более чем в 7 раз) уровней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и соединительной ткани, нервной системы, а также врожденными аномалиями, деформациями и хромосомными нарушениями.

Выполненный анализ материалов официальной статистики по обращаемости позволил выявить основные тенденции заболеваемости детей первого года жизни. Однако, несмотря на относительное постоянство общего уровня заболеваемости младенцев, по ряду классов заболеваний имелись значительные колебания показателей. Это подтверждает, что заболеваемость является показателем, четко реагирующим на изменение условий среды и в то же время диктующим необходимость использования организациями и учреждениями здравоохранения кроме анализа по обращаемости других методов углубленного и систематического исследования уровней заболеваемости [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Фаррахов А.З., Модестов А.А. и др. Особенности состояния здоровья детского населения Российской Федерации, тенденции его изменений. Общественное здоровье и здравоохранение. 2012. № 4. С. 18-24.

Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Farrakhov A.Z., Modestov A.A. i dr. Osobennosti sostoyaniya zdorov'ya detskogo naseleniya Rossiyskoy Federatsii, tendentsii ego izmeneniy. Obshchestvennoe zdorov'ye i zdravookhranenie. 2012. № 4. S. 18-24.

2. Выговская Л.Е., Шулаев А.В., Закиров И.К. Медико-статистический анализ влияния неблагоприятных факторов перинатального периода на рождение недоношенных детей. Фундаментальные исследования. 2011. № 9-2. С. 223-227.

Vygovskaya L.E., Shulaev A.V., Zakirov I.K. Mediko-statisticheskiy analiz vliyaniya neblagopriyatnykh faktorov perinatal'nogo perioda na rozhdenie nedonoshennykh detey. Fundamental'nye issledovaniya. 2011. № 9-2. S. 223-227.

3. Волгина С.Я., Менделевич В.Д. Нервно-психическое развитие недоношенных детей в отдаленные периоды жизни. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2001. Т. XXXIII. № 3-4. С. 84.

Volgina S.Ya., Mendelevich V.D. Nervno-psikhicheskoe razvitie nedonoshennykh detey v otdalennye periody zhizni. Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. 2001. T. XXXIII. № 3-4. S. 84.

4. Мурзабаева С.Ш., Карамова И.М., Яковлева Л.В., Малиевский В.А. и др. Актуальные задачи организации специализированной помощи детям с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский вестник Башкортостана. 2007. Т. 2. № 1. С. 7-9.

Murzabaeva S.Sh., Karamova I.M., Yakovleva L.V., Malievskiy V.A. i dr. Aktual'nye zadachi organizatsii spetsializirovannoy pomoshchi detyam s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2007. T. 2. № 1. S. 7-9.

5. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Модестов А.А., Косова С.А. и др. Заболеваемость детского населения России. М.: ПедиатрЪ, 2013. 280 с.

Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Modestov A.A., Kosova S.A. i dr. Zabolevaemost' detskogo naseleniya Rossii. M.: Pediatr'', 2013. 280 s.

УДК: 614.211/.25:33:618.19 Код специальности ВАК: 14.02.03

ОЦЕНКА РАБОТЫ МАММОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ ПОЛИКЛИНИКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СОВРЕМЕННЫХ ЭКОНОМИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ

Е.А. Сухарева[1], А.Г. Егорова[2], А.Н. Сомов[2],
[1]ГБУЗ СО «Ставропольская ЦРБ», Самарская область, г. Тольятти,
[2]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Сухарева Евгения Аркадьевна *– e-mail: suharev66@yandex.ru*

Неуклонный рост доброкачественных и злокачественных заболеваний молочных желез диктует поиск новых подходов в решении проблем профилактики и ранней диагностики данной патологии. С помощью внедрения современных экономических моделей в медицинский процесс возможно выявить основные факторы, негативно влияющие на развитие маммологический помощи в конкретном медицинском учреждении в данный момент времени, и, используя внутренние ресурсы, устранить их.

Ключевые слова: маммология, диаграмма «причина-следствие», диаграмма Парето.

Steady growth of benign and malignant breast diseases dictates the search of new approaches to solving the problems of prevention and early diagnosis of this pathology. Introduction of modern economic models in the medical process can identify the main factors affecting the development of the Breast treating negatively in a particular health facility at any time and eliminate them using internal resources.

Key words: mammalogy, «cause-effect» diagram, Pareto diagram.

Введение

Требования к системам менеджмента качества. Требования ГОСТ Р ИСО 9001-2008 являются общими и предназначены для применения всеми организациями независимо от их вида, размера и поставляемой продукции. В тексте ГОСТ Р ИСО 9001-2008 термин «продукция» может означать также «услугу».

С точки зрения методологии различают три основных подхода к развитию теории и практики менеджмента [1]: процессный подход, системный подход, ситуационный подход. ГОСТ Р ИСО 9001-2008 направлен на применение процессного подхода. В основе процессного подхода лежит совокупность функций управления – взаимосвязанных действий, направленных на достижение определенной цели. Интеграция всех функций представляет собой процесс управления. Процесс – завершенная, с точки зрения содержания, временной и логической очередности, последовательность операций, необходимых для выработки экономически значимого решения. Преимущество процессного подхода состоит в непрерывности управления, которое он обеспечивает на стыке отдельных процессов в рамках их системы, а также при их комбинации и взаимодействии [2].

Процессы разделяют на основные и вспомогательные. К основным процессам относят операции, имеющие непосредственное отношение к предоставляемым услугам и тем самым влияющие на результат всего комплекса предоставляемых услуг. Вспомогательные операции не имеют непосредственного отношения к предоставляемым услугам, однако без них невозможно выполнение основных операций. Кроме того, один и тот же процесс в различное время может являться как основным, так и вспомогательным. В итоге любой процесс направлен на достижение поставленной цели.

Цель – образ результата, в котором заинтересовано медицинское учреждение и к которому оно стремится. Стратегические цеди должны обладать следующими признаками:

- быть измеримыми и подвергаться мониторингу,
- быть конкретными, т. е. четко определены и однозначно понятны всем окружающим,
- быть достижимыми,
- должны быть гибкими, необходима возможность для маневра в соответствии с новыми требованиями и новыми возможностями.

Приложение основных принципов управления качеством возможно к любому процессу. Для этого необходимо провести анализ и оценить исходные условия, характеризующие данный процесс, поставить цель и разработать план действий, внедрить процесс в действие. Процесс, находящийся в действии, постоянно улучшается и контролируется. Такое развитие процесса называется циклом PDCA: Plan – Do – Check – Act. Планирование (Plan) – разработка целей и процессов, необходимых для достижения результатов в соответствии с требованиями пациентов на медицинские услуги. Осуществление (Do) – внедрение процессов. Проверка (Check) – постоянный контроль и измерение процессов в сравнении с целями и требованиями на услуги. Действие (Act) – принятие действий по постоянному улучшению показателей процесса (рис. 1).

Цель работы: совершенствование организационно-методических подходов по интегральной оценке работы маммологической службы городской поликлиники.

Сегментация рынка маммологических услуг. В больших городах, где имеются крупные онкологические и маммологические центры, женщина может получить весь комплекс услуг по маммологии в одном учреждении. В небольших городах маммологическая служба разобщена

и осуществляется несколькими медицинскими подразделениями. Для характеристики предоставляемых маммологических услуг нами проведена сегментация медицинских учреждений, оказывающих помощь при доброкачественных заболеваниях молочных желез. В основу сегментации были положены основные требования, предъявляемые к сегменту экономического рынка [3]:

- размер – сегмент должен быть велик по размеру и соответствовать потребительским возможностям;
- опознаваемость – критерии, по которым определяется сегмент, должны быть опознаваемы потребителем и измеримы при мониторинге;
- соответствие – критерии разделения на сегменты должны соответствовать важнейшим характеристикам предоставляемой услуги;
- доступность – потребитель сегмента должен иметь возможность получить данную услугу.

Основными звеньями, которые осуществляют маммологическую помощь женскому населению, прикрепленному к поликлинике, являются:

- смотровой кабинет;
- женская консультация;
- кабинет онколога;
- хирургический кабинет;
- рентгеномаммографический кабинет;
- кабинет ультразвуковой диагностики.

В данной работе проанализирована работа смотрового кабинета, кабинета участкового акушера-гинеколога, кабинета онколога.

Диаграммы «причины-следствие» для выявления отклонений от качества маммологической помощи. Результат любого процесса, в том числе и оказания маммологической помощи, зависит от многочисленных факторов, между которыми существуют отношения типа причина-результат. Проконтролировать все эти причинные факторы невозможно. Даже если бы это было возможным, такая работа была бы не рентабельной. Поэтому, учитывая принцип Парето, следует стандартизировать два-три наиболее важных фактора и управлять ими [3].

Существует множество схем для выявления наиболее важных факторов, влияющих на качество предоставляемых услуг. В их числе диаграмма «причина-следствие». Данная диаграмма позволяет выявить и сгруппировать условия и факторы, влияющие на изучаемую проблему. Изучаемая проблема условно обозначается в виде прямой горизонтальной линии. Причины и факторы, прямо и косвенно влияющие на проблему (основные и вспомогательные процессы), изображаются наклонными линиями [4, 5].

При построении диаграммы важно как можно точнее указать силу связей «причина-следствие», чтобы можно было более объективно оценить показатель качества и влияющие на него факторы.

При анализе диаграммы должны выявляться и фиксироваться все факторы, даже те, которые кажутся незначительными, так как цель схемы – найти наиболее правильный и эффективный способ решения поставленной проблемы. На практике достаточно часто встречаются случаи, когда можно добиться хороших результатов путем устранения нескольких, на первый взгляд несущественных причин [6].

Использование диаграммы помогает обнаружить элементы, которые нужно проверить, устранить или модифицировать. А также те элементы, которые нужно добавить. На основании анализа работы смотрового кабинета, кабинета участкового акушера-гинеколога, кабинета онколога построены диаграммы «причина-следствие». Пример диаграммы «причина-следствие» для смотрового кабинета представлен на рис. 2. Далее все выявленные недостатки процесса объединены в одну обобщенную диаграмму (рис. 3).

По данным диаграмм выявлены дефекты работы служб, участвующих в оказании маммологической помощи населению. Выявленные дефекты использовались для построения диаграмм по результатам деятельности медицинских сегментов, осуществляющих маммологическую помощь.

Анализ причин, влияющих на показатели качества маммологической помощи. Для устранения неблагоприятных факторов, влияющих на развитие маммологической помощи, необходимо выявить те первопричины, которые создают наибольшие трудности для достижения необходимого качества. Для этого мы использовали диаграмму Парето. Она позволяет определить силу влияния группы одних показателей на другие, осуществить распределение усилий и объективно представить физическое положение дел в понятной и наглядной форме [4].

Данная диаграмма названа в честь итальянского экономиста. Иногда ее называют кривой «80/20». Так как часто бывает, что 80% некачественных услуг связано всего с 20% всех возможных причин.

ТАБЛИЦА 1.
Смотровой кабинет

Признак	Число	Накопленная сумма	% числа признаков к общей сумме	Накопленный %
Пациент	4	4	25	25
Медработник	3	7	19	44
Методология	3	10	19	63
Организ. раб.	2	12	12,5	75,5
Профилактика	2	14	12,5	88
Обследование	1	15	6	94
Лечение	1	16	6	100
Итого	**16**	**-**	**100**	**-**

ТАБЛИЦА 2.
Обобщенная таблица по маммологической помощи

Признак	Число	Накопленная сумма	% числа признаков к общей сумме	Накопленный %
Пациент	29	29	26	26
Обследование	28	57	25	51
Лечение	14	71	12	63
Профилактика	11	82	10	73
Методология	11	93	10	83
Организац.раб.	10	103	9	92
Медработник	9	112	8	100
Итого	**112**	**-**	**100**	**-**

Для построения диаграммы Парето необходимо собрать всю полученную информацию и подсчитать итоги. Составить общую таблицу данных, в которой отразить все проверяемые факты, итоги по каждому признаку отдельно, накопительную сумму, проценты к общему итогу и накопительные проценты для каждого фактора. Группу «прочие» всегда записывают в последнюю строку. При построении таблиц для диаграммы Парето один недостаток в диаграмме «причина-следствие» взят за единицу. Например, в работе смотрового кабинета «медработкик»: устал – 1 балл + невнимателен – 1 балл + не обучен – 1 балл = 3 балла. В таблице, в соответствующей строке, пишем 3 (таблица 1).

В итоге получаются таблицы, построенные на основе группирования по дискретным признакам, ранжированные в порядке убывания и показывающие кумулятивную частоту. В таблице 2 показатели обобщены по всем службам.

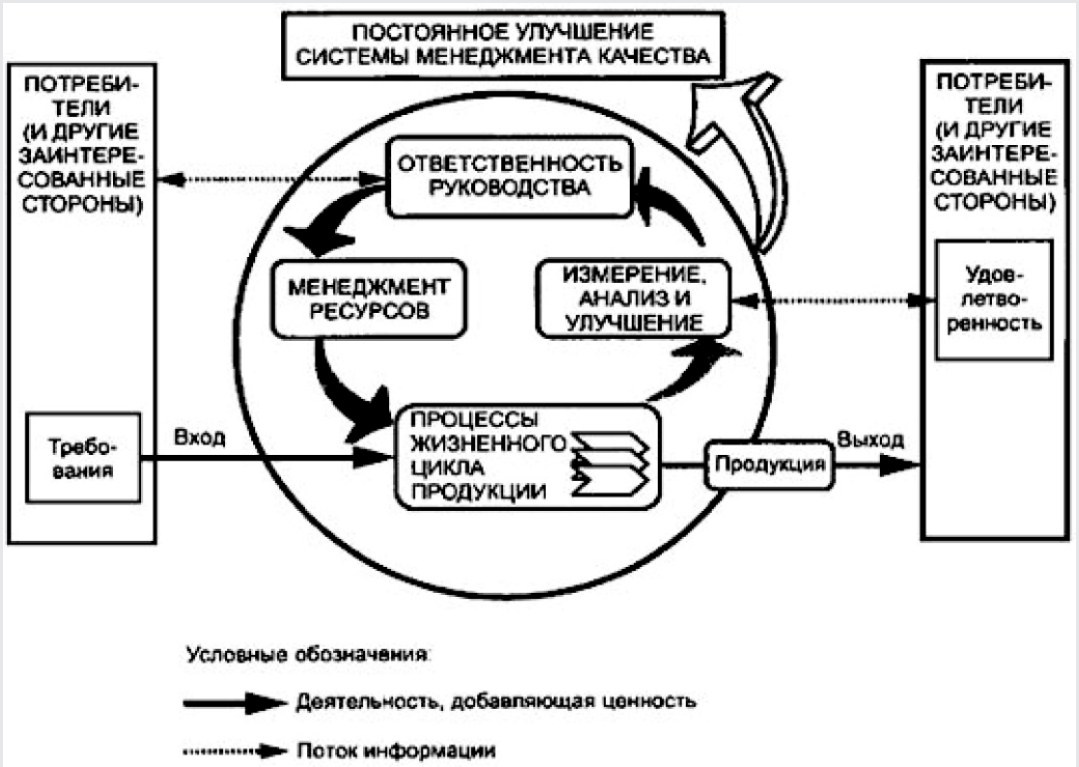


РИС. 1.
Цикл PDCA.

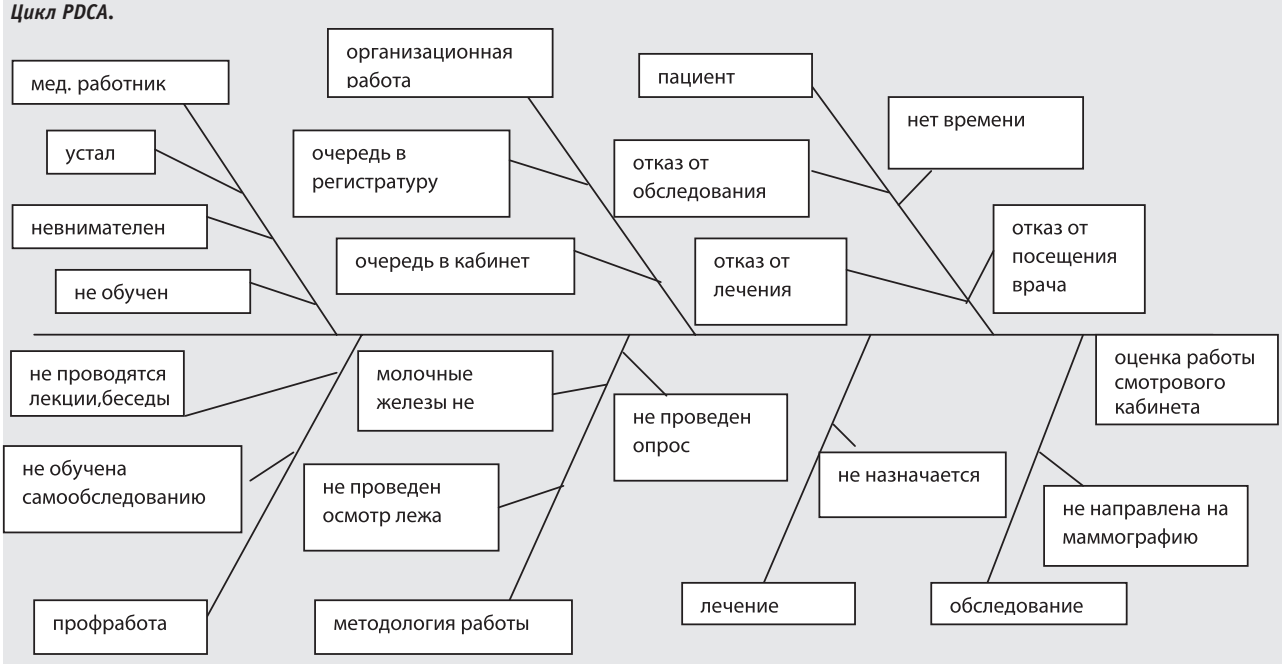


РИС. 2.
Диаграмма для смотрового кабинета.

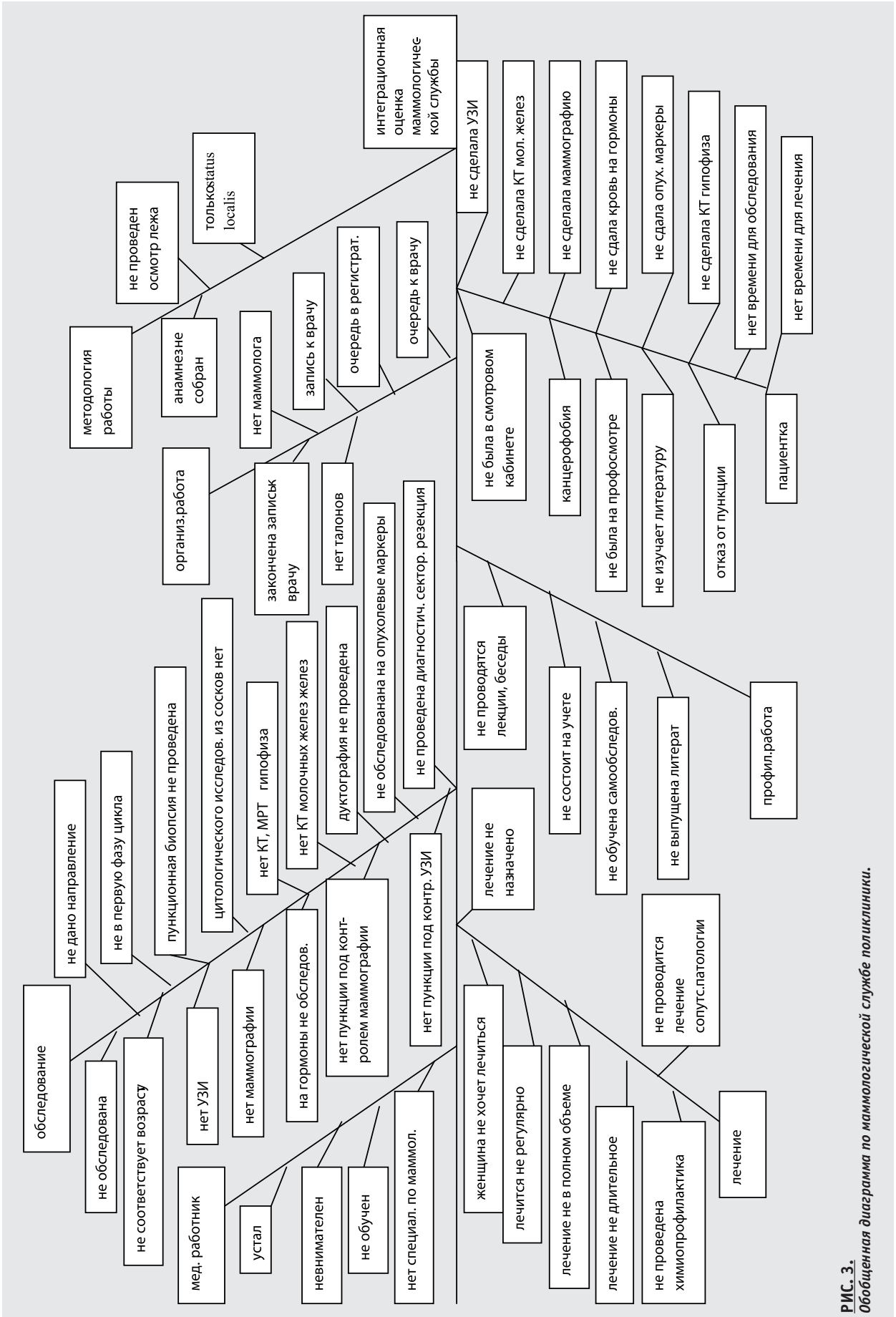


РИС. 3.
Обобщенная диаграмма по маммологической службе поликлиники.

Анализ диаграммы Парето. На основании полученных цифр строят столбиковую диаграмму, ориентируясь на левую вертикальную ось. На правой вертикальной оси наносят значения накопительных сумм процентов. Полученная ломаная называется кривой Парето (кумулятивной кривой).

Значимость фактора определяется частотой его регистрации. Наибольшая частота указывает наиболее существенный фактор. Поэтому на диаграмме Парето высота столбцов указывает на степень влияния каждого фактора на всю проблему в целом, а кривая Парето позволяет оценить изменение результата при устранении нескольких наиболее существенных факторов [7].

В нашем случае, судя по высоте столбцов (рис. 4), наибольшее значение в маммологическом процессе имеют такие признаки, как сам пациент и его диагностическое обследование. Далее, с большим отрывом, следуют лечение, профилактика, организационная работа и ее методология, значимость медицинского персонала. Но все эти, казалось бы, малосущественные признаки составляют от 63 до 92 единиц накопленного процента.

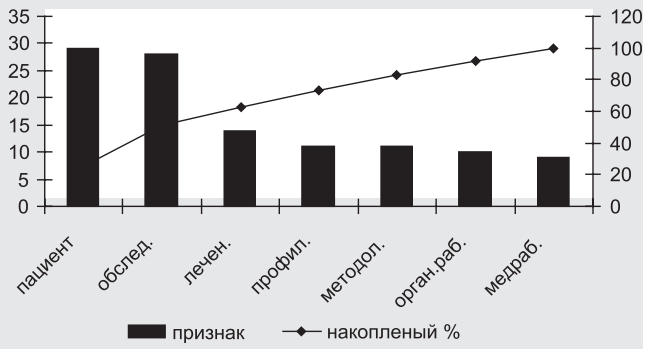


РИС. 4.
Итоговая диаграмма по анализу маммологической службы поликлиники.

Таким образом, устранив недостатки в организации, методологии и профилактической работе, целенаправленно обучив медицинский персонал, включив в процесс диспансеризации женского населения курсы профилактического лечения мастопатии, мы сможем более чем на 50% улучшить маммологическую помощь.

Устранив возможные недостатки, необходимо ввести в процесс другие характеризуемые структуры и признаки, построить новые диаграммы «причина-следствие» и получить график Парето, который укажет на дальнейшие приоритетные направления в улучшении качества маммологической службы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорошенко Г.В., Литвинова Н.И., Пронина Н.А. Менеджмент в здравоохранении: учебное пособие М.: ФОРУМ ИНФРА-М, 2008. 160 с.

Dorochenko G.V., Litvinova N.I., Pronina N.A. Menedzhment v zdravoohranenii: uchebnoe posobie. M.: FORUM INFRA-M, 2008. 160 s.

2. Беккер Й., Вилков Л, Таратухин В., Кугелер М., Роземанн М. Менеджмент процессов. М.: Эксмо, 2010. 384 с.

Bekker J., Vilkov L., Taratuhin V., Kugeler M., Rozemann M. Menedzhment processov. M.: Ecsmo, 2010. 384 s.

3. Разумовская А., Янченко В. Маркетинг услуг. Настольная книга российского маркетолога-практика. М.: Вершина, 2006. 496 с.

Razumovskaya A., Yanchenko V. Marketing uslug. Nastol`naya kniga rossijskogo marketologa-praktika. M.: Verchina. 2006. 469 s.

4. Иванов В.В., Богаченко П.В. Медицинский менеджмент. М.: ИНФРА-М, 2011. 256 с.

Ivanov V.V., Bogachenko P.V. Medizinskij menedzhment. M.: INFRA-M, 2011. 256 s.

5. Karlan Robert S., Norton David P. The Balanced Scorecard: Measures That Drive Performance/HBR OnPoint Enhanced Edition. 2006. 11 p.

6. Андерсен Б. Бизнес-процессы. Инструменты совершенствования /пер. с англ. С.В. Ариничева /науч. ред. Ю.П. Адлер. М.: РИА «Стандарты и качество», 2003. 272 с, илл. (Серия «Практический менеджмент»).

Andersen B. Bisnes-processy. Instrumenty sovershenstvovaniya/Per. s angl. S.V.Arinicheva/Nauch. red. Yu.P. Adler. M.: RIA «Standarty I kacheatvo», 2003. 272 s. Ill. (Seriya «Prakticheskij menedzhment»).

7. Салимова Т. А. Управление качеством: учебник. М.: «Омега-Л», 2013. 376 с.

Salimova T. A. Upravlenie kachestvom: uchebnik. M.: «Omega-L», 2013. 376 s.

УДК: 614.4:616.99:004.4
Код специальности ВАК: 14.02.03, 14.02.02

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МОНИТОРИНГА ЗА ИНФЕКЦИОННЫМИ И ПАРАЗИТАРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Б. Зиатдинов, М.В. Хакимзянова, Н.Ф. Зайнутдинова, А.Р. Сафин,
ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», г. Казань

Зиатдинов Васил Белалович *– e-mail: sapod@fbuz16.ru*

В работе представлено описание автоматизированной системы, обеспечивающей сбор, хранение, централизованную обработку данных, с формированием отчетов в разрезе ЛПО, города, района, региона и онлайновый доступ к ним заинтересованных специалистов и руководителей системы здравоохранения, Управления Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии». Приведены примеры формируемых отчетов.

Ключевые слова: автоматизированная система, онлайн, мониторинг, грипп, ОРВИ, внебольничные пневмонии.

The paper describes an automated system that provides collection, storage, centralized data processing, with the formation of reports in the context of therapeutic and prophylactic institutions, city, district, region, and online access to interested professionals and health authorities, the Office of Rospotrebnadzor and FBHF «Health Center and epidemiology». Examples of reports generated.

Key words: automated system, online monitoring, flu, ARVI, community-acquired pneumonia.

Введение

В целях реализации Стратегии развития информационного общества в Российской Федерации, утвержденной Президентом Российской Федерации 07.02.2008 г. ПР. № 212, выполнения плана деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека на 2013–2018 гг., направленного на реализацию указов Президента РФ от 7 мая 2012 года №№ 596-606, и создания централизованных информационных ресурсов ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Татарстан», обеспечивающих сбор, хранение и обработку информации, позволяющих принимать качественные управленческие решения и повышать эффективность межведомственного взаимодействия организаций и учреждений Республики Татарстан, задействованных в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения Республики Татарстан, создана система автоматизированного представления оперативных данных (САПОД),

Цель проекта САПОД

Введение единого стандарта работы в процессе представления информации, обеспечивающего управляемость, качество, защищенность и доступность информации о переданных данных.

Задачи:

1) создание централизованного информационного ресурса, направленного на сбор, хранение и обработку данных по обеспечению мониторинга;

2) повышение качества предоставляемых данных;

3) повышение контроля исполнительской дисциплины на всех этапах предоставления данных;

4) формирование единого информационного пространства Бюджетного учреждения, медицинских учреждений, а также учреждений, организаций и ведомств Республики Татарстан;

	Дата предоставления отчета:		2016-07-20 16:38:28		Вакцинировано из числа заболевших	
	Дата отчета:		2016-07-20			
	Грипп	ОРЗ	H1N1 из грипп	Смерти (грипп и орз)	из Грипп	из ОРЗ
Всего	0	0	0	0	0	0
до 1 года	0	0	0	0	0	0
1-2 года всего	0	0	0	0	0	0
1-2 года орг	0	0	0	0	0	0
3-4 года всего	0	0	0	0	0	0
3-4 года орг	0	0	0	0	0	0
5-6 лет всего	0	0	0	0	0	0
5-6 лет орг	0	0	0	0	0	0
7-14 лет всего	0	0	0	0	0	0
7-14 лет орг	0	0	0	0	0	0
15-17 лет всего	0	0	0	0	0	0
15-17 лет орг	0	0	0	0	0	0
18-64 лет	0	0	0	0	0	0
в т.ч. 18-39 лет	0	0	0	0	0	0
от 65 лет	0	0	0	0	0	0
школьники	0	0	0	0	0	0
студенты	0	0	0	0	0	0
беременные	0	0	0	0	0	0
работающие	0	0	0	0	0	0
не работающие	0	0	0	0	0	0
мед. работники	0	0	0	0	0	0
Жители села всего	0	0	0	0	0	0
в т.ч. Жители села 0-17 лет	0	0	0	0	0	0
Прочее 1	0	0	0	0	0	0
Прочее 2	0	0	0	0	0	0
Смерти всего	0	0	0			
Смерти 0-17 лет	0	0	0			
Смерти беременные	0	0	0			

Сохранить Отмена

РИС. 1.
Окно ввода и редактирования данных оператора ЛПО.

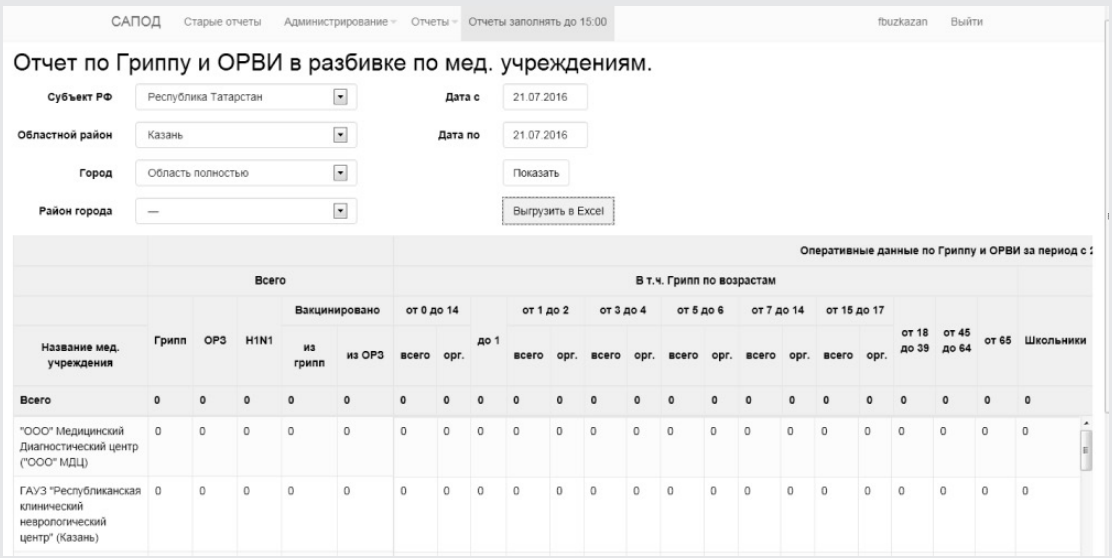
Мониторинг предоставления данных по Гриппу и ОРВИ.

Субъект РФ: Республика Татарстан | Дата: 21.07.2016
Областной район: Казань | Показать
Город: Область полностью | Выгрузить в Excel
Район города: —

Мониторинг предоставления данных по Гриппу и ОРВИ за 21.07.2016

Название мед. учреждения	Описание	Статус предоставления отчета
"ООО" Медицинский Диагностический центр ("ООО" МДЦ)	г. Казань, ул.Юлиуса Фучика, д.72 (тел. 2629865)	Отчет не предоставлен
ГАУЗ "Клиника медицинского университета"	420012, г.Казань, ул. Толстого д.4	Отчет не предоставлен
ГАУЗ "Республиканская клинический неврологический центр" (Казань)	420021, г. Казань, ул. Ватутина, д. 13, а/я 363	Отчет не предоставлен
ГАУЗ "Республиканский наркологический диспансер МЗ РТ" (Казань)	г. Казань, ул. Сеченова, д.6 (843) 272-37-73	Отчет не предоставлен
ГАУЗ "РКИБ им. профессора А.Ф.Агафонова" (по скорой помощи)	г. Казань ул. Пр.Победы, 83	Отчет не предоставлен
ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница МЗ РТ» (Казань)	г. Казань, ул. Бутлерова 14 (843) 238-87-19	Отчет не предоставлен
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (Казань)	г. Казань, ул.Сибирский тракт, д. 29 (843) 519-27-33	Отчет не предоставлен
ГАУЗ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» (Казань)	г. Казань, ул. Толстого, д. 4 (843) 238-04-35	Отчет не предоставлен
ГАУЗ МКДЦ (Казань)	Казань, ул. Карбышева, 12а	Отчет не предоставлен
ГБУЗ «Городская больница № 4» г. Казани (поликлиническое отделение)	г.Казань, ул.Н.Столярова, 35 (843) 554-00-24	Отчет не предоставлен

РИС. 2.
Мониторинг предоставления отчетов.



САПОД | Старые отчеты | Администрирование | Отчеты | Отчеты заполнять до 15:00 | fbuzkazan | Выйти

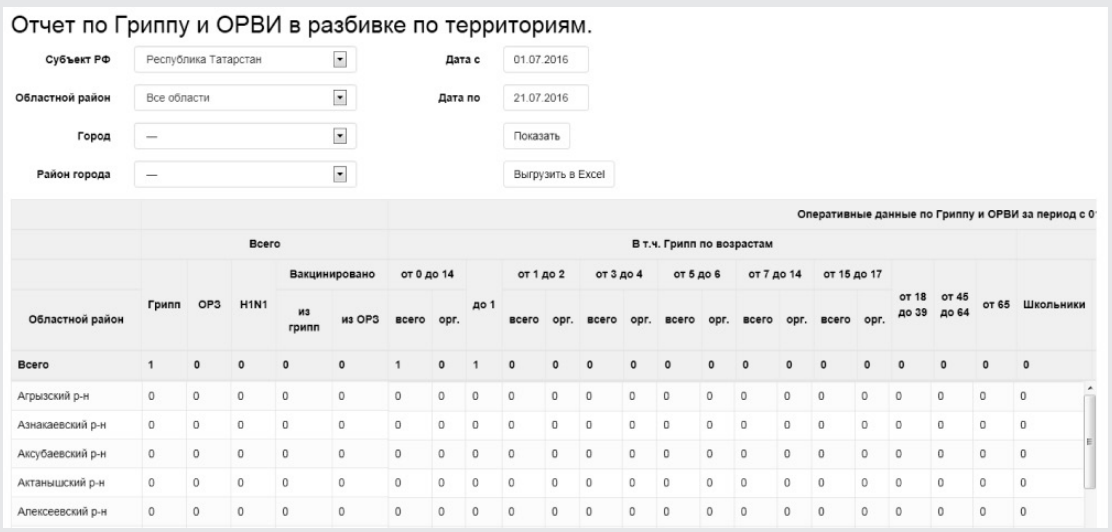
Отчет по Гриппу и ОРВИ в разбивке по мед. учреждениям.

Субъект РФ: Республика Татарстан | Дата с: 21.07.2016
Областной район: Казань | Дата по: 21.07.2016
Город: Область полностью | Показать
Район города: — | Выгрузить в Excel

Оперативные данные по Гриппу и ОРВИ за период с 2

	Всего					В т.ч. Грипп по возрастам																
				Вакцинировано		от 0 до 14			от 1 до 2		от 3 до 4		от 5 до 6		от 7 до 14		от 15 до 17					
Название мед. учреждения	Грипп	ОРЗ	H1N1	из грипп	из ОРЗ	всего	орг.	до 1	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	от 18 до 39	от 45 до 64	от 65	Школьники
Всего	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"ООО" Медицинский Диагностический центр ("ООО" МДЦ)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГАУЗ "Республиканская клинический неврологический центр" (Казань)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

РИС. 3.
Отчет по гриппу и ОРВИ в разбивке по медучреждениям.



Отчет по Гриппу и ОРВИ в разбивке по территориям.

Субъект РФ: Республика Татарстан | Дата с: 01.07.2016
Областной район: Все области | Дата по: 21.07.2016
Город: — | Показать
Район города: — | Выгрузить в Excel

Оперативные данные по Гриппу и ОРВИ за период с 0

	Всего					В т.ч. Грипп по возрастам																
				Вакцинировано		от 0 до 14			от 1 до 2		от 3 до 4		от 5 до 6		от 7 до 14		от 15 до 17					
Областной район	Грипп	ОРЗ	H1N1	из грипп	из ОРЗ	всего	орг.	до 1	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	всего	орг.	от 18 до 39	от 45 до 64	от 65	Школьники
Всего	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Агрызский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Азнакаевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аксубаевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Актанышский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Алексеевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

РИС. 4.
Отчет по гриппу и ОРВИ в разбивке по территориям.

Наименование заболеваний	№ строки	Шифр по МКБ X пересмотра	Зарегистрировано заболеваний: всего	из общего числа зарегистрированных заболеваний у детей в возрасте: 0-17 лет (включительно)	из них в возрасте (из графы 5): 0-14 лет (включительно)	до 1 года	1-2 года (включительно)	3-6 лет (включительно): всего	3-6 лет (включительно): в том числе у посещающих детские дошкольные учреждения	из них у жителей сельских поселений: всего	из них у жителей сельских поселений: из них у детей в возрасте: 0-17 лет (включительно)	Зарегистрировано случаев смерти: всего	Зарегистрировано случаев смерти: из них детей в возрасте: 0-17 лет (включительно)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации	89	J06	42151	31537	30175	5127	7312	11411	10477				
Грипп	90	J10, J11	1										
Пневмония (внебольничная)	91	J12, J13, J15, J16,J18	378	135	132	30	43	52	42			3	
из нее: вирусная	92	J12	1	1	1								
бактериальная	93	J13, J15	93	36	35	3	17	11	10			3	
из них вызванная пневмококками	94	J13											

РИС. 5.
Отчетная форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях».

ФГБУ НИИ гриппа Министерства здравоохранения РФ

Ввод / изменение недельных данных

Год: 2014 | Неделя: 8 (17.02.14 - 23.02.14) | Город: Казань

Возрастная группа	Заболеваемость: ОРЗ	Заболеваемость: Грипп	Госпитализация: ОРЗ	Госпитализация: Грипп	Смертность
Всего	9166	1	151	0	0
0 - 2	2084	0	81	0	0
3 - 6	2198	0	18	0	0
7 - 14	1659	0	14	0	0
15 и ст.	3225	1	38	0	0
15 - 64	2967	1	34	0	0
65 и ст.	258	0	4	0	0
3 - 4	1212	0	12	0	0

Статус: Информация принята [обновить]

<<< Назад в меню | Отправить и сохранить

РИС. 6.
Отчет в НИИ гриппа МЗ РФ в г. Санкт-Петербург.

Отчет по Госпитализации по Гриппу и ОРВИ в разбивке по территориям.

Субъект РФ: Республика Татарстан | Дата с: 21.07.2016
Областной район: Все области | Дата по: 21.07.2016
Город: — | Показать
Район города: — | Выгрузить в Excel

Областной район	Всего: Грипп	Всего: ОРЗ	Всего: H1N1	В т.ч. по степени тяжести: Грипп: Легкой	Грипп: Средней	Грипп: Тяжелой	ОРЗ: Легкой	ОРЗ: Средней	ОРЗ: Тяжелой	H1N1: Легкой	H1N1: Средней	H1N1: Тяжелой	Смерти(грипп и орз): Легкой	Смерти(грипп и орз): Средней	Смерти(грипп и орз): Тяжелой	от 0 до 14: всего	от 0 до 14: орг.	до 1	все
Оперативные данные по Госпитализации по Гриппу и ОРВИ за период с 21.07.2016 по 21.(																			
Всего	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**
Агрызский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Азнакаевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Аксубаевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Актанышский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Алексеевский р-н	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

РИС. 7.
Отчет по госпитализации по гриппу и ОРВИ в разбивке по территориям.

Отчет по Внебольничной нневмонии в разбивке по мед. учреждениям.

Субъект РФ: Республика Татарстан
Областной район: Все области
Город: —
Район города: —
Дата с: 21.07.2016
Дата по: 21.07.2016
Показать
Выгрузить в Excel

Оперативные данные по Внебольничной нневмонии за период с 21.07.2016 по 21.07.2016

Пневмония (внебольничная)

Название мед. учреждения	Всего	Беременные	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень		до 1 года	1-2 года	3-4 года		5-6 лет		7-14 лет	15-17 лет	18-64	18-39	от 65 лет	всег
			всего	госп.	всего	госп.	всего	госп.			всего	орг	всего	орг						
Всего	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
"ООО" Медицинский Диагностический центр ("ООО" МДЦ)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Агрызская ЦРБ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Агрызская ЦРБ (поликлиническое отделение)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

РИС. 8.
Отчет по внебольничной пневмонии в разбивке по медучреждениям.

5) формирование отчетности в автоматическом режиме в разрезе региона, города, района и каждого лечебно-профилактического учреждения.

Актуальность

САПОД разработана с использованием языка программирования C Sharp, технологией создания веб-приложений ASP.NET. и позволяет осуществлять сбор, обработку и мониторинг по различным категориям инфекционных заболеваний, иммунизации и вакцинации населения и прочих направлений «эпидемиологического блока».

Внедрение данной системы способствует оптимизации рабочего времени сотрудника ЛПО за счет исключения необходимости дублирования ввода данных в филиалах Центра.

Отличительной частью интерфейса приложения является его простота и удобство использования.

На рисунке 1 изображен пример окна ввода и редактирования данных оператора ЛПО

Ввод данных отчета

Сохранить Отмена

Функционал данного приложения позволяет вести контроль заполнения данных сотрудниками ЛПО за определенную дату, предусмотрен ряд проверок на наличие ошибок при вводе данных оператором (без отправки их на сервер), поля, заполненные неверно, отмечаются и блокируются для сохранения. Для предотвращения ошибок ввода предусмотрена возможность редактирования ранее заполненных данных. С помощью редактора времени ввода отчетов сотрудник ЛПО имеет право изменить неверно введенные данные до определенного момента времени, который устанавливается в панели администрирования. Данная функция исключает пересечение момента получения отчета сотрудником Центра и момент редактирования данных. Возможность редактирования заканчивается за 30–40 минут до начала обработки данных сотрудником Центра.

Модуль мониторинга представления отчетов создан для контроля ввода данных операторами ЛПО. На рисунке 2 показан пример мониторинга.

Также в мониторинге представления отчетов предусмотрен поиск среди выведенных на экран учреждений, быстрый вывод на печать и экспортирование выведенных на экран данных в следующие внешние программы:

- Microsoft Excel;
- Microsoft Word;
- Adobe Reader.

Возможности САПОД:

- создание централизованного информационного ресурса, направленного на обеспечение эпидемиологического надзора;
- формирование единого информационного пространства бюджетного учреждения, медицинских учреждений, а также учреждений, организаций и ведомств Республики Татарстан;
- логический контроль вводимых данных;
- повышение качества предоставляемых данных;
- повышение контроля исполнительской дисциплины на всех этапах предоставления данных;
- формирование отчетности в автоматическом режиме в разрезе региона, города, района и каждого лечебно-профилактического учреждения (рис. 3, 4);
- однократный ввод информации позволяет формировать отчетные формы с этиологической расшифровкой:
- ежедневный и еженедельные отчеты по заболеваемости гриппом, ОРВИ по Республике Татарстан в Роспотребнадзор;
- статистическая отчетная форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»;
- отчеты для НИИ гриппа МЗ РФ в г. Санкт-Петербург;
- отчеты для Министерства здравоохранения РТ;
- отчеты о госпитализации больных гриппом, ОРВИ и внебольничной пневмонией.

Выводы

Таким образом, применение централизованной («портальной») технологии формирования централизованных информационных ресурсов позволяет успешно решать задачи автоматизации производственных процессов, обеспечивая принятие оперативных и качественных управленческих решений.

СОВРЕМЕННОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

УДК: 614.252:618

ВНЕДРЕНИЕ НОВЫХ ФОРМ ОЦЕНКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ НАВЫКОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ «АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ»

Е.В. Шапошникова, Д.А. Маисеенко, А.Т. Егорова,
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Шапошникова Екатерина Викторовна *– e-mail: catrina@hotbox.ru*

Обеспечение инновационного характера медицинского образования качественно нового уровня с учетом современных требований и мировых тенденций, с формированием системы непрерывного образования как инструмента профессионального развития должно стать стратегической целью. В статье рассмотрен вопрос применения и апробации чек-листов с целью оценки выполнения обучающимися основных практических навыков в рамках раздела «Акушерство» дисциплины «Акушерство и гинекология» по специальности 31.05.02 – «Педиатрия» в Красноярском государственном медицинском университете. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости отработки практических навыков на занятиях с использованием чек-листа, что позволяет улучшить качество профессиональной подготовки медицинских кадров, а следовательно, качество оказываемой ими помощи.

Ключевые слова: акушерство, чек-лист, обучающиеся, контроль, практические навыки.

The based purpose of the ensuring innovative character of medical education is formation of system of the continuous education and new forms of the assessment in formation of professional skills, as instruments of professional development. The article discusses the use and testing of check-lists on the basic practical skills under the «Obstetrics and Gynecology» for students, majoring 31.05.02 – «Pediatrics» in the Medical University. The results indicate the need for practical skills in the classroom, using a check-list, that will help improve the quality of training of medical personnel, and thus the quality of their assistance.

Key words: obstetrics, check-list, students, control, practical skills.

Присоединение Российской Федерации к общеевропейскому образовательному пространству требует модернизации, реформирования и повышения качества научно-образовательной деятельности; поиска и разработок новых механизмов оптимизации обучения, соответствующих динамике современного общества, научным достижениям и темпам формирования информационных потоков; творческого подхода к познавательной деятельности как студента, так и преподавателя; перехода от предметно-центрированного к личностно-ориентированному обучению.

В соответствии с требованиями ФГОС III для обучения студентов еще большее внимание следует уделять овладению практическими навыками по различным специальностям, в том числе по акушерству и гинекологии [1].

Приоритетным направлением современного образования является симуляционное обучение студентов, которое позволяет формировать компетенции по дисциплине и является одним из важных этапов становления специалиста. Согласно действующему законодательству, в связи с отсутствием сертификата врача студентам медицинских вузов ограничено проведение осмотров и манипуляций на пациентках, поэтому особую актуальность приобретает отработка практических навыков на базах клинических кафедр [2].

Оценка качества освоения основных образовательных программ подготовки специалиста обеспечивается разработкой объективных процедур оценки уровня знаний и умений обучающихся, компетенций выпускников с включением текущего контроля успеваемости, промежуточной

аттестации обучающихся и итоговой государственной аттестации выпускников. Для аттестации обучающихся на соответствие их персональных достижений поэтапным требованиям соответствующей основной образовательной программы (ООП) подготовки специалиста (текущий контроль успеваемости и промежуточная аттестация) создаются фонды оценочных средств, включающие типовые задания, контрольные работы, тесты, позволяющие оценить знания, умения и уровень приобретенных компетенций [3, 4].

Акушерство и гинекология, наряду с педиатрией, терапией и хирургией, является фундаментальным разделом клинической медицины. Компетенция в области перинатологии и перинатального акушерства, изучаемого в возрастном аспекте, обязательна для выпускника высшего медицинского учебного заведения, в частности – будущего педиатра. Поэтому один из акцентов обучения направлен на освоение практических навыков по специальности.

Практическая подготовка в акушерстве – это мануальное искусство высочайшего уровня, достигаемое путем многократных повторений одних и тех манипуляций в сочетании с необходимым объемом знаний по анатомии, физиологии и другим базовым дисциплинам. Согласно квалификационной характеристики, студенты овладевают практическими навыками во время курации беременных и рожениц в отделении патологии беременных, родовом и операционном блоке. Цикловая система обучения в сочетании с летней производственной практикой традиционно обеспечивает максимальное взаимоотношение студентов с беременными и роженицами в течение всего периода обучения, что позволяет добиться приближенного к практической деятельности алгоритмического выполнения обязательного перечня практических навыков [3]. Внедрение в практическую подготовку студентов медицинских вузов симуляционных технологий подтверждено законодательно и является обязательным для программ высшего медицинского образования, предшествуя практической деятельности обучающегося, что позволяет избежать ошибок в процессе оказания лечебной деятельности [5, 6].

Важным элементом образовательной программы является оценка степени ее усвоения учащимися. Оценить правильность выполнения практического навыка с использованием тестов, контрольных работ, ситуационных задач – сложная ситуация. С другой стороны, оценивание преподавателем практического навыка должно быть «прозрачно» не только для студента, но и для экзаменационной комиссии в целом (для чего в рамках экзамена по практическим навыкам кроме преподавателя конкретной дисциплины в качестве внешних экспертов привлекаются будущие работодатели из практического здравоохранения, преподаватели смежных дисциплин). В-третьих, современные возможности оценивания той или иной манипуляции позволяют принимать экзамен дистанционно, с использованием видеорегистрации, что полностью исключает субъективность в оценке обучаемого. Вышеизложенное диктует необходимость разработки новых способов оценки выполнения практических манипуляций, одним из которых являются структурированные листы экспертного контроля (чек-листы). С учетом возможности разработки оценочных средств вузом в Красноярском государственном медицинском университете (КрасГМУ) разработана схема чек-листа по основным практическим навыкам, рекомендованным к изучению, в рамках ФГОС III [3]. Чек лист (check list – контрольный список) – список, содержащий ряд последовательных действий, необходимых для проверки какой-либо работы. Отмечая пункты списка, преподаватель может узнать о состоянии (корректности) выполнения практического навыка. Важность чек-листов на современном этапе преподавания трудно переоценить. При правильном создании контролирующего материала он является неоспоримым доказательством оценки манипуляции.

Целью настоящего исследования были разработка и внедрение чек-листов по основным практическим навыкам в рамках раздела «Акушерство» дисциплины «Акушерство и гинекология» для обучающихся по специальности 31.05.02 – «Педиатрия». При составлении чек-листов были соблюдены следующие принципы:

1. один пункт – одна операция;

2. пункты чек-листа – это минимальные полные операции, поэтому каждое действие в чек-листе отображается отдельными пунктами;

3. пункты должны быть написаны в утвердительной форме, так как целью чек-листа является проверка выполнения действия;

4. оптимальное количество пунктов – до 20. Чек-листы не должны быть длинными. Если требуется, лучше разбить практический навык на несколько этапов и составить к каждому этапу отдельный чек-лист;

5. каждый пункт оценивается по системе «+» – нет ошибок, «+/-» – 0,5 ошибки и «-» – 1 ошибка. Каждое нарушение последовательности алгоритма оценивается в 0,5 ошибки;

6. общее количество ошибок подсчитывается в конце: 0–1,0 ошибки – «отлично»; 1,5–2,0 ошибки «хорошо»; 2,5–3,0 ошибки – «удовлетворительно»; более 3,5 ошибок – «неудовлетворительно»;

7. наглядность при оформлении чек-листа;

8. доступность контролирующего материала как для студентов, так и для преподавателя.

Апробация нового способа оценки практических навыков происходила в несколько этапов. На первом этапе мы создали алгоритм описания выполнения пособия, по которому проводилась отработка практического навыка, был снят учебный видеофильм с использованием фантома и комментарий при выполнении каждого действия. Оценка выполнения производилась на основе созданного текстового алгоритма, имеющегося в свободном доступе у обучающихся.

На втором этапе был создан чек-лист, который осваивался на клинических практических занятиях. В процессе работы все пункты чек-листа были подвержены обсуждению и совершенствованию (дополнены упущенными действиями, расставлен порядок, внесены правки), проведено пробное тестирование в качестве оценочного средства. В конечном результате чек-лист был внедрен в образовательный процесс при изучении раздела «Акушерство» дисциплины «Акушерство и гинекология» для обучающихся по специальности 31.05.02 – «Педиатрия» [6].

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ВЫСЛУШИВАНИЕ СЕРДЕЧНЫХ ТОНОВ ПЛОДА
ПРАКТИЧЕСКИЙ НАВЫК

Дата _____ *Check – card*

Ф.И.О. обучающегося _____ Группа _____
Специальность _____ Цикл/Дисциплина _____

Параметр	Оценка правильности выполнения		
1. Проверил положение беременной (беременная лежит на спине с обнаженным животом, ноги чуть согнуты в тазобедренных и коленных суставах, руки лежат вдоль туловища).	+		-
2. Встал справа от беременной, лицом к ней.	+		-
3. Выполнил II прием Леопольда: перевел руки со дна матки на боковые поверхности живота на уровне пупка.	+		-
4. Держа левую руку неподвижно на боковой поверхности живота, а правой рукой, скользя по левой боковой поверхности матки, пропальпировал обращенные туда части плода. Затем правую руку держа неподвижно, левой пропальпировал части плода, обращенные к правой части матки	+	+/-	-
5. Выполнил III прием Леопольда: правую руку положил немного выше лобкового сочленения так, чтобы большой палец находился на одной стороне, а остальные — на другой стороне нижнего сегмента матки.	+		-
6. Погрузил медленным и осторожным движением пальцы вглубь, охватил предлежащую часть плода.	+		-
7. Зафиксировал результат (озвучил).	+		-
8. Взял в правую руку стетоскоп, в левую секундомер/часы.	+		-
9. Поставил стетоскоп более широким отверстием перпендикулярно передней брюшной стенки в месте вероятного выслушивания тонов плода.	+	+/-	-
10. Плотно прижал к другому концу стетоскопа ушную раковину, и передвигая статоскоп, нашел место наиболее четкого выслушивания сердечных тонов плода.	+	+/-	-
11. Определил ясность и ритмичность сердечных тонов плода, и используя секундомер/часы.	+		-
12. Подсчитал частоту сердечных сокращений в течение 1 мин.			

Каждое нарушение последовательности алгоритма оценивается в 0,5 ошибки

+	нет ошибок	+/-	0,5 ошибки	-	одна ошибка

0 – 1,0 ошибки – «отлично»; 1,5 – 2,0 ошибки хорошо; 2,5 – 3,0 ошибки – «удовл.»; более 3,5ошибок – «неудовл.»

ОЦЕНКА _____ Экзаменатор _____

РИС.
Check–card «Карта экспертной оценки выполнения практического навыка».

Сегодня симуляционное обучение получает широкое признание – и как важная составляющая обучения в медицине, и как фундаментальный подход, позволяющий обеспечивать безопасность пациентов. Постоянное совершенствование и поиск новых методов освоения практических навыков – непрерывный и творческий процесс, в котором одновременно активно принимают участие студенты и преподаватели, направленный на улучшение конечного результата – подготовку высококвалифицированного специалиста. Оценка практического навыка с помощью чек-листа представляется объективной и независимой, а результат – корректным и неоспоримым.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хворостухина Н.Ф., Новичков Д.А. Симуляционный курс «Акушерство и гинекология» как реализация компетентностного подхода в рамках модернизации научно-образовательной деятельности. Фундаментальные исследования. 2014. № 4 (2). С. 379-381.

Khvorostukhina N.F., Novichkov D.A. Simulyacionniy kurs «Akusherstvo i ginekologiya» kak realizaciya kompetentnostnogo podkhoda v ramkakh modernizacii nauchno-obrazovatel'noy deyatel'nosti. Fundamental'nye issledovaniya. 2014. № 4 (2). S. 379-381.

2. Муравьев К.А., Ходжаян А.Б., Рой С.В. Симуляционное обучение в медицинском образовании – переломный момент. Фундаментальные исследования. 2010. № 10. С. 534-537.

Murav'ev K.A., Khodzhayan A.B., Roy S.V. Simulyacionnoe obuchenie v medicinskom obrazovanii – perelomniy moment. Fundamental'nye issledovaniya. 2010. № 10. S. 534-537.

3. Приказ Минобрнауки России от 17.08.2015 г. № 853 «Об утверждении федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 31.05.02 Педиатрия (уровень специалитета)». М. 2015. 10 с.

Prikaz Minobrnauki Rossii ot 17.08.2015 g. № 853 «Ob utverzhdenii federal'nogo gosudarstvennogo obrazovatel'nogo standarta vysshego obrazovaniya po special'nosti 31.05.02 Pediatriya (uroven' specialiteta)». M. 2015. 10 s.

4. Галактионова М.Ю., Маисеенко Д.А., Таптыгина Е.В. От симулятора – к пациенту: современные подходы к формированию у студентов профессиональных навыков. Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 2. С. 108-110.

Galaktionova M.Yu., Maiseenko D.A., Taptygina E.V. Ot simulyatora – k pacientu: sovremennye podkhody k formirovaniyu u studentov professional'nykh navykov. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015. № 2. S. 108-110.

5. Дейкало В.П., Коневалова Н.Ю., Щупакова А.Н., Егоров К.Н., Сиротко В.В. Система мониторинга качества освоения практических навыков студентами лечебного факультета УО «ВГМУ». Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. № 2. С. 135-142.

Deykalo V.P., Konevalova N.Yu., Schupakova A.N., Egorov K.N., Sirotko V.V. Sistema monitoringa kachestva osvoeniya prakticheskikh navykov studentami lechebnogo fakul'teta UO «VGMU». Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2013. № 2. S. 135-142.

6. Система менеджмента качества. Алгоритмы выполнения и контроля освоения практических навыков для подготовки студентов 6 курса к прохождению Государственной итоговой аттестации по специальности 060103.65 - Педиатрия / сост. С.Ю. Никулина, Р.Г. Буянкина, М.Ю. Галактионова, Е.Г. Мягкова и др. Красноярск: КрасГМУ, 2015. 174 с.

Sistema menedzhmenta kachestva. Algoritmy vypolneniya i kontrolya osvoeniya prakticheskikh navykov dlya podgotovki studentov 6 kursa k prokhozhdeniyu Gosudarstvennoy itogovoy attestacii po special'nosti 060103.65 - Pediatriya / sost. S.Yu. Nikulina, R.G. Buyankina, M.Yu. Galaktionova, E.G. Myagkova i dr. Krasnoyarsk: KrasGMU, 2015. 174 s.

БИОЭТИКА

УДК: 614.253

Код специальности ВАК: 14.02.05, 09.00.05

ОБРАЗЫ БОЛЬНЫХ В РЕФЛЕКСИЯХ ВРАЧА

Д.А. Изуткин,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

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

В статье рассматриваются вопросы специфики взаимоотношений врача и больных с точки зрения «образов» больных, которые врач «создает» в процессе данного общения. Выделяются такие «образы», как «Чужой» и «Другой». Дается характеристика каждому из указанных «образов» и указываются особенности рефлексий врача в этих ситуациях. Подчеркивается необходимость комплексной оценки врачом каждого конкретного больного как индивида на основе своего субъективного опыта и объективных общественных условий

Ключевые слова: врач, больной, образ, Чужой, Другой, индивид, общество.

Questions of specifics of the relationship between the physician and the sicks from the point of «images» which the physician «creates» in the process of this communication are regarded in the article. Such «images» as «Strange» and «Another» are highlighted. Characteristic of each of the «images» mentioned and peculiarities of reflections of the physician in these situations are provided. The necessity of complex assessment by the physician of every concrete sick as an individual on the basis of his subjective experience and objective public conditions is undermined.

Key words: physician, sick, image, Strange, Another, individual, society.

Проблемное «поле» медицинской профессии включает специфические и разнообразные субъектно-объектные отношения. В этом плане взаимоотношение врача и больного является особой сферой межличностных коммуникаций, где роль и функции врача не ограничиваются исключительно рамками оказания медицинской помощи. Этические традиционные и категоричные представления о враче как субъекте и пациенте как объекте в настоящее время требуют своего переосмысления и, в определенной степени, переоценки. Динамичное развитие и роль медицины как «социального института», с одной стороны, и как особой сферы человеческой деятельности, с другой, изменяют многие устоявшиеся этические стереотипы. Традиционные роли врача и пациента в клиническом процессе в настоящее время в значительной степени переосмысливаются и переоцениваются. Например, принцип «Уважение к автономной личности пациента» ставит врача в некую двусмысленную ситуацию, т. к. это связано с определенным ограничением рамок его профессиональной деятельности. Следуя этому принципу, пациенту дано право не только принимать окончательное решение и выражать свое согласие или несогласие с мнением врача. Это отражает возможность определенной степени вмешательства в ментальное пространство врача, его клиническое мышление. Отсюда в современной медицине предписания врача стали носить не императивный, а рекомендательный характер, а сам врач все более выступает в роли Исполнителя Воли больного.

Аналогичным образом обстоит дело с такими принципами, как «не навреди» и «делай благо». В частности, что такое «благо» с точки зрения врача и больного? Насколько сходно и различно врач и пациент воспринимают возникшую медицинскую ситуацию, исходя из поставленных целей и задач?

Здесь необходимо указать на один весьма существенный момент: социально-культурный и общественный контекст, а также функционирование системы здравоохранения, в рамках которой формируются взаимоотношения врача и больного, в частности, конструируются те или иные образы больных, на что будет указано далее.

В целом установление диалога, основанного на определенных этических принципах, адекватной психологической

связи между врачом и больным акцентируют внимание не только на гуманных ценностях медицины. Они должны оцениваться в единой системе характеристик врача и больного, в которой такие дефиниции, как «врач понимающий» и «врач чувствующий», не менее важны, чем «врач знающий» и «врач мыслящий». Когда пациент говорит, что «мой врач хороший», он помимо прочего неизбежно вкладывает в это понятие и морально-нравственное содержание.

В данной системе взаимоотношений существенное значение имеют характеристики пациента, совокупность которых формирует в сознании врача определенный социально-психологический образ конкретного больного. Эти образы не берут свое начало в медицине, а основаны на философии и психологии межличностных отношений, которые конструируются как между индивидами, так и отражают специфику отношений между индивидом и группой, индивидом и обществом. В частности, речь идет об определенной степени толерантности, приемлемости, понимании в данном общении. Кем является для меня (группы, общества) данный индивид в коммуникативном пространстве? Каким я (группа, общество) идентифицируют его как личность? Некоторые из этих оценочных категорий находят отражение в проблемном поле современной медицины и фокусируются, в первую очередь, в сознании врача относительно конкретных больных.

В представленной статье эти образы (и ожидаемые рефлексии врача относительно каждого образа) будут раскрыты на примере двух типов больных: больной как Чужой и больной как Другой. Обращенность к этим образам обусловлена их частым использованием в достаточно широком научном проблемном поле – философии, психологии, социологии и других областях знаний. Кроме этого, именно эти характеристики больных являются превалирующими в современной медицине и позволяют наиболее полно выявить сущностные этические основы медицинской практики.

С идеальной точки зрения изначальные элементы этико-психологического характера в общении врача и больного должны предшествовать проведению конкретных медицинских вмешательств. Отсюда следует, что именно первый контакт с больным часто имеет первостепенное значение. И здесь с этической точки зрения на первый план выступает способность врача осознать и понять инакость (особенности мировоззрения, мышления, психоэмоциональный статус) и самость (уникальность, самобытность, неповторимость как личности) больного.

Интерпретация врачом личности пациента как Чужого с точки зрения инакомыслия последнего более основана на социально-культурных критериях и ставит последнего в позицию «незнакомца», от которого можно ожидать «все, что угодно». «Чужой» в восприятии врача это не просто пациент с оригинальной системой норм, ценностей и принципов. Это человек, мировоззрение которого и установки по отношению к собственной болезни во многом непонятны для врача, т. к. не вписываются не только в его медицинские знания и представления, но и в социально-культурное пространство. Между врачом и пациентом наблюдается т. н. социально-культурная асимметрия. Это «непонятное» может порождать целую гамму рефлексий врача, начиная с чисто ментального отторжения им подобного больного и кончая неспособностью предпринимать конкретные действия. «Одним словом, речь идет о необходимом бездействии, о предоставлении Чужого самому себе и о постоянном отречении» [1]. «Эта пассивность позволяет избежать нарушения границы ... и, таким образом, является продуктивным созданием порядка по отношению к Чужому» [1]. Отсюда следует, что оценка врачом данной ситуации часто переносится из сферы рациональных медицинских суждений в область его психоэмоциональных переживаний. В свою очередь, больной, исходя из иерархии ценностей и менталитета, присущих его субкультуре, также может не принимать позицию врача. В итоге это может формировать не только психологическое, но и социальное дистанцирование между врачом и больным. Психологическая «неприемлемость» врачом инакости и самости Чужого и проблемы, которые здесь могут возникать, часто выходят за рамки чисто медицинского «поля» и проецируется более в сферу их социальных и культурных отношений. Поведение Чужого как автономного пациента с медицинской точки зрения может быть также неприемлемо для врача, но оно имеет для него вполне определенное объяснение. Врачебная пассивность в данном случае обусловлена приемлемостью врачом практически любых решений со стороны Чужого. С другой стороны, для Чужого согласие или несогласие с врачом чаще всего не является серьезной проблемой. Он принимает или не принимает рекомендации врача, как правило, не вступая при этом в длительный диалог или обмен мнениями.

Больной как Другой (как и Чужой) также воспринимается врачом как индивид инакомыслящий. Однако в отличие от ситуации с Чужим, инакомыслие в данном случае обусловлено различием уровней мышления, присущих пациенту и врачу. Ментальность данного больного, как в целом, так и в рамках сложившейся медицинской ситуации, может отличаться от суждений и представлений врача даже при условии их принадлежности к единому социально-культурному пространству. Здесь, в отличие от ситуации с больным как Чужим, для врача в данном случае на первый план выступает различие интеллектуального характера, что заставляет обе стороны проявлять определенную интеллектуальную толерантность по отношению друг к другу в попытке выработать взаимопонимание. Данная ситуация заставляет обе стороны установить своего рода «интеллектуальный консенсус» и быть готовым к продолжительному диалогу. «Необъяснимое» в поведении больного как Другого заставляет врача быть психологически мобильным, а выбор им путей к достижению этого взаимопонимания должен отличаться значительной вариабельностью.

Здесь следует отметить, что в интеллектуальном диалоге с Другим врач должен быть готов пожертвовать своей самостью ради более полного и глубокого проявления самости пациента. Это, по словам К. Дёрнера, может восприниматься и ощущаться врачом как «болезненное признание» самости пациента. Он отмечает, что «моя задача (как врача – указано нами – Д.И.) никогда не будет состоять в том, чтобы «добраться» до пациента или его близкого. В значительно большей степени моя позиция должна

быть такой, чтобы облегчить пациенту возможность «добраться» до меня и таким окольным путем до самого себя, лучше понять самого себя» [1]. И далее: «Я не могу добраться до Другого. Но Другой может сделать меня более пассивным, доступным для него [1]. ... Моя этическая позиция, в которой мое моральное Я заменено Другим, может быть определена как забота, а также ответственность за Другого» [1].

В целом взаимоотношения врача и больного как Другого носят достаточно сложный и иногда противоречивый характер. Возможно, главной проблемой для врача здесь является вопрос о том, как в общении с подобными больными достичь некоего баланса в соотношении чувственного и рационального, интеллектуального и повседневного. Автономное поведение пациента как Другого, скорее всего, также будет отличаться пестрой гаммой рефлексий по поводу своей болезни и медицинских рекомендаций и, возможно, требовать длительного и обстоятельного диалога с врачом.

Вышеуказанные образы, конструируемые в сознании врача, на первый взгляд, имеют исключительно субъективный характер, являясь отражением его эмпирического и этического опыта. Однако они в не меньшей степени являются следствием статуса и позиционирования больного человека в социуме с точки зрения общественного сознания. Один из главных вопросов: кем является больной человек для общества – Другим или Чужим? И если статус больного как Другого подчеркивает его самобытность, а также право на самоопределение и самоутверждение, то статус Чужого носит характер отчуждения его обществом и всей системой здравоохранения. Данное отчуждение может проявляться в разных формах – страх перед больным, его стигматизация, дискриминация, лишение конституционных прав на получение общедоступной, квалифицированной и бесплатной медицинской помощи др. Отсюда следует, что мотивации врача в выстраивании своих отношений с больными и его готовность следовать принципам медицины, построенным на основе этики и гуманизма, будут во многом определяться всей системой социально-экономических отношений и уровнем нравственности, доминирующими в обществе .

Таким образом, врач в общении с пациентом, как представитель одной из «помогающих» профессий, формирует определенный образ последнего, который может не всегда совпадать с Я-образом самого больного. И здесь на первый план выступает не только прагматизм знаний и рационализм суждений врача. Существенное значение приобретают умение и способность врача к абстрактному и конкретному мышлению, видению больного как индивида, как неповторимой личности в рамках его самости. Ситуация выходит за пределы чисто медицинского суждения и приобретает трансцендентальный этико-психологический характер. Один из главных вопросов: следует ли врачу жертвовать собственной самостью ради понимания и принятия самости больного? Выше был дан положительный ответ на этот вопрос. Тем не менее, в современной научной литературе, в которой взаимоотношения врача и больного рассматриваются с философской, социологической, психологической и др. точек зрения, наблюдаются различные, подчас полярные суждения, ибо однозначного ответа здесь быть не может a priori. Реально предположить, что поглощенность самости врача самостью больного может привести к трансформации Я-образа врача, который соответствует медицинской профессии и редуцированию его независимого клинического мышления.

Тем не менее, с позиций современной медицинской этики врач должен быть не только к этому готов, но и быть на это способен, т. к. «забота о другом при условии поглощенности другим – это единственный способ заботы и о собственной самости» [2]. Как отмечает N. Noddings: «... забота о другом поглощает меня другим и перенаправляет мою мотивационную энергию, так забота о моей этической самости заставляет меня пробиваться к другому через тучи сомнения, отвращения и апатии» [3].

В заключение необходимо отметить следующее.

1. Одна из главных задач и позиций врача в общении с больным – это признание инакости и самости последнего. Только при этом условии больной будет восприниматься врачом как личность.

2. Именно врач в своем восприятии больного «делает» его Чужим или Другим. Больной как Чужой или Другой – всего лишь названия, своеобразные «вывески», которые ни в коем случае не отменяют этические принципы, которыми должен руководствоваться врач в общении с больными.

3. В процессе общения первоначальный образ больного, сконструированный в сознании врача, в дальнейшем может трансформироваться в другие образы, особенно если контакт имеет достаточно длительное продолжение.

4. Постигая, понимая и принимая инакость и самость больного, врач тем самым помогает не только больному. Он также помогает и себе, ибо сложен путь познания личного формирования врачебного профессионализма.

5. В общении с больным врач может быть поставлен перед проблемой морального выбора – рассматривать больного как некий «слепок» с доминирующего в обществе и государстве отношения к больному или относиться к нему как к неповторимой личности, имеющей право на самоопределение и самоутверждение. В любом случае главным исходным суждением здесь следует считать моральный и этический долг врача перед больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дёрнер К. Хороший врач. М.: Алтейа, 2006. 542 с.
Derner K. Horoshi vrach. M.: Alteya, 2006. 542 s.

2. Кугай А.И. Медицина в калейдоскопе философии. СПб.: Алтейа, 2013. С. 192.
Kugai A.I. Meditsina v kaleidoscope filosofii. SPb.: Alteya, 2013. S. 192.

3. Noddings N. Caring: a feminine approach to ethics and moral education. Berkeley C.A.: University of California Press, 2003.

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

МАТЕРИАЛЫ Межрегиональной научно-практической конференции
«СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АКУШЕРСКОЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ»,
к 95-летию кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НижГМА
23-24 ноября 2016 года, Нижний Новгород

I. ПАТОЛОГИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК: 618.3/.6:618.16-002:616.992.282 Код специальности ВАК: 14.01.01

ПОИСК ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ ВЕДЕНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО, РОДОВОГО И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДОВ У ЖЕНЩИН С ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫМ КАНДИДОЗОМ

Г.О. Гречканев, О.А. Николаева, М.В. Семенников, И.И. Николаев, И.М. Варшавер,
ФГБОУ В О «Нижегородская государственная медицинская академия»

Николаева Ольга Александровна *– e-mail: OANikolaeva@bk.ru*

Цель исследования. Определение оптимальной схемы использования натамицина в лечении вульвовагинального кандидоза беременных для предотвращения осложнений гестации, родов, послеродового периода. Материалы и методы. Работа выполнена на базе родильного дома № 5, женских консультаций № 15, № 16 Московского района г. Н. Новгорода в 2014–2015 годах. В исследование были включены 80 беременных, получавших натамицин с целью лечения вульвовагинального кандидоза. 1-ю группу составили 18 женщин, получавшие натамицин в количестве трех вагинальных суппозиториев. Во 2-й группе было 20 женщин, которые использовали шесть вагинальных суппозиториев. 3-ю группу составили 24 пациентки, они получали наряду с местной терапией (три вагинальных суппозитория) препарат еще и перорально в течение трех дней (по 100 мг 4 раза в день). В 4-й группе было 18 пациенток, использовавших и вагинальные суппозитории, и таблетированный препарат перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение шести дней. Для лечения полового партнера использовали 2% крем во всех группах на протяжении указанного периода. Результаты и обсуждение. Процент осложнений гестационного, родового и послеродового периодов снижался от первой до третьей группы. Самой благоприятной оказалась 4-я группа. Заключение. Наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного Candida albicans, получен при использовании натамицина вагинально (по 1 суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение шести дней при условии одновременной санации полового партнера. Достигнутый результат сохранялся на протяжении всей беременности.

Ключевые слова: натамицин, вульвовагинальный кандидоз.

Goal of study. Determining an optimum scheme of using natamycin in the treatment of vulvovaginal candidiasis of the pregnant for prevention of complications of gestation, uterine contractions, postpartum period. Materials and methods. The research is carried out based on maternity home № 5, antenatal clinics № 15, № 16 of Moskovsky District of Nizhny Novgorod in 2014–2015. The study included 80 pregnant women who took natamyacin for the purpose of treatment of vulvovaginal candidiasis. The 1st group was composed of 18 women who took natamycin in the quantity of 3 vaginal suppositories. The 2nd group included 20 women who used 6 vaginal suppositories. The 3rd group included 24 patients, together with local therapy they also underwent the medicine treatment (3 vaginal suppositories) via oral administration during 3 days (100 mg 4 times per day). The 4th group included 18 patients using both vaginal suppositories and tablet-form medicine via oral administration (100 mg 4 times per day) during 6 days. For the treatment of their sexual partner cream 2% was used in all groups during the mentioned period. The results and discussion. Percent of complications of gestational, parturient and postpartum period was reduced from the first to the third group. The most favourable was the 4th group. Conclusion. The biggest effect from sanation of vaulvovaginal candidiasis caused by Candida albicans was received when using natamycin intravaginally (1 suppository per day) and via oral administration (100 mg 4 times per day) during 6 days on condition of simultaneous sanation of a sexual partner. The reached result retained during the whole pregnancy term.

Key words: natamycin, vulvovaginal candidiasis.

Введение

В настоящее время одной из актуальных акушерских проблем является увеличение количества гнойно-воспалительных заболеваний [1, 2]. В частности, в России, как и во многих странах мира, наблюдается рост вагинальных инфекций. По эпидемиологическим данным, на протяжении жизни хотя бы один эпизод вульвовагинального кандидоза переносят 75% женщин, что имеет безусловную связь с ростом иммунодефицитных состояний на фоне ухудшения экологической обстановки, неправильного питания, частых стрессов, бесконтрольного применения лекарственных средств. Немаловажным иммунокомпрометирующим фактором является и беременность. В свою очередь, вагинальные инфекции приводят к различным осложнениям гестации, а именно, самопроизвольным выкидышам, преждевременным родам, преждевременному излитию околоплодных вод, плацентарной недостаточности инфекционного генеза. В родах и послеродовом периоде у этой категории женщин возможно развитие хориоамнионита, эндометрита и раневой инфекции родовых путей [3].

Нарушение микроценоза влагалища наиболее часто связано с кандидозной инфекцией. В настоящее время известно порядка 196 видов грибов рода Candida, из них со слизистых оболочек человека выделяют более 27 видов, из которых на долю Candida albicans приходится около 95%. Известно, что Candida albicans может быть обнаружена в кишечнике у 20–50% здоровых людей, на слизистой оболочке полости рта – у 20–60%, во влагалище – у 10–17% небеременных женщин. Вагинальный кандидоз у беременных встречается в среднем в 30–40% случаев, а перед родами – до 44,4% [4]. Увеличение частоты вульвовагинального кандидоза во время гестации связано с изменением гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии, связанного с глобулинами [1].

Патогенез данной инфекции выглядит следующим образом: прикрепление грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией, внедрение в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов, проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем. Локализация инфекции в поверхностных слоях эпителия влагалища продолжается настолько продолжительно, насколько долго макроорганизм способен сдерживать проникновение инфекционного агента в более глубокие слои при невозможности полностью элиминировать возбудитель. Нарушение данного мезальянса приводит либо к обострению заболевания, либо к ремиссии или выздоровлению [5].

В настоящее время принято различать три клинические формы генитального кандидоза:

1. Кандидоносительство, при котором отсутствуют клинические проявления заболевания, дрожжеподобные грибы выявляются в низком титре (менее 10^4 КОЕ/мл), а в составе микробных ассоциантов вагинального микроценоза абсолютно доминируют лактобациллы в умеренно большом количестве.

2. Острый урогенитальный кандидоз, при котором грибы выступают в роли моновозбудителя. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют грибы Candida (более 10^4 КОЕ/мл) наряду с высоким титром лактобацилл (более 10^6 КОЕ/мл) при отсутствии диагностически значимых титров других условно-патогенных микроорганизмов.

3. Хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз, при котором дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживают на фоне большого количества (более 10^9 КОЕ/мл) облигатных анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении концентрации или отсутствии лактобацилл [5].

Клиническая картина представлена субъективными симптомами в виде:

- белых или желтовато-белых творожистых, густых или сливкообразных выделений из половых путей;
- зудом и/или жжением на коже и слизистых оболочках аногенитальной области;
- дискомфортом в области наружных половых органов;
- зудом, жжением, болезненностью при мочеиспускании.

Объективные симптомы включают:

- гиперемию и отечность в области вульвы, влагалища;
- белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения на слизистой оболочке вульвы и во влагалище;
- трещины кожных покровов и слизистых оболочек в области вульвы, задней спайки влагалища и перианальной области [1].

Лабораторная диагностика вульвовагинального кандидоза основана на микроскопическом исследовании нативных препаратов, препаратов с добавлением 10% раствора KOH и препаратов, окрашенных по Грамму; культуральном исследовании, которое показано при отрицательном результате микроскопического исследования на фоне клинических проявлений заболевания. Для видовой идентификации грибов рода Candida могут быть использованы молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение специфических фрагментов ДНК и/или РНК возбудителя, с использованием тест-систем, разрешенных к медицинскому применению в Российской Федерации [6].

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных исследований диагноз урогенитального кандидоза. Выявление элементов Candida spp. при микроскопическом исследовании или культуральной идентификации Candida spp. при отсутствии воспалительных симптомов заболевания не является показанием для лечения, поскольку 10–20% женщин являются бессимптомными носителями Candida spp. [7].

Препараты, применяемые у беременных для лечения вагинального кандидоза, должны отвечать следующим требованиям: отсутствие токсичности для плода и для

матери, высокая эффективность, хорошая переносимость, минимальная частота возникновения резистентности у возбудителей и т. д. Отказ от лечения генитального кандидоза во время беременности приводит к персистенции инфекции, увеличению частоты возможных осложнений, присоединению суперинфекций, внутриутробному инфицированию.

Препараты для лечения вагинального кандидоза подразделяют на следующие группы:

- антибиотики (нистатин, леворин, пимафуцин, амфотерицин В);
- имидазолы (клотримазол, кетоконазол, миконазол, гино-певарил);
- триазолы (флуконазол, интраконазол);
- комбинированные препараты (полижинакс, клион Д, пимафукорт, макмирор комплекс);
- препараты разных групп (дафнеджин, йодат поливинилпирролидон, гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин) [8, 9].

В связи с возможностью использования на протяжении всей беременности определенный интерес вызывает препарат натамицин, относящийся к противогрибковым антибактериальным средствам из группы макролидов. Натамицин действует фунгицидно, нарушая целостность клеточных мембран и приводя к гибели микроорганизмов. К данному препарату чувствительны патогенные дрожжевые грибы (особенно рода Candida). В настоящее время не выявлено резистентности микроорганизмов к натамицину. При приеме таблеток внутрь натамицин действует только в кишечнике, препарат не всасывается из пищеварительной системы в системный кровоток. При нанесении крема или применении вагинальных суппозиториев натамицин также не всасывается в кровь [10].

Цель исследования: определение оптимальной схемы использования натамицина в лечении вульвовагинального кандидоза беременных для предотвращения осложнений гестации, родов, послеродового периода.

Материал и методы

Работа проводилась в 2014–2015 годах на базе родильного дома № 5, женских консультаций № 15 и № 16 Московского района г. Нижнего Новгорода. В исследование были включены 80 беременных, получавшие натамицин с целью лечения вульвовагинального кандидоза. В зависимости от схемы дозирования препарата пациентки были разделены на четыре группы.

1-ю группу составили 18 женщин, получавшие натамицин в количестве трех вагинальных суппозиториев.

Во 2-й группе было 20 женщин, которые использовали шесть вагинальных суппозиториев.

3-ю группу составили 24 пациентки, они получали наряду с местной терапией (три вагинальных суппозитория) препарат еще и перорально в течение 3 дней (по 100 мг 4 раза в день).

В 4-й группе было 18 пациенток, использовавших и вагинальные суппозитории, и таблетированный препарат перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение шести дней.

Для лечения полового партнера использовали 2% крем во всех группах на протяжении указанного периода.

Группы были сопоставимы по возрастным параметрам. Возраст беременных колебался от 18 до 26 лет. Среди наблюдаемых 60% были первобеременными, 20% – повторнородящими, 20% имели по одному прерыванию беременности путем медицинского аборта перед предстоящей настоящей беременностью. Соматический анамнез серьезных осложнений не имел.

В поле зрения акушера-гинеколога женщины попадали при первой явке в женскую консультацию для постановки на учет по беременности и родам. Вульвовагинальный кандидоз выявлялся при обследовании. С целью диагностики грибов рода Candida использовался микроскопический метод исследования нативных препаратов, видовая верификация выполнялась посредством культурального исследования. В нашем исследовании приняли участие беременные, у которых была обнаружена Candida albicans в диагностически значимом титре. Обладатели Candida non-albicans в исследовании не участвовали. Также были исключены из исследования пациентки с наличием патогенов или/и комменсалов в диагностически значимом титре в посеве из цервикального канала.

Результаты и их обсуждение

Повторная манифестация вульвовагинального кандидоза в первом триместре беременности наблюдалась в 50% случаев в 1-й группе, в 20% наблюдений – во 2-й группе, в 8,3% случаев – в 3-й группе и только в 4-й группе повторения эпизодов вульвовагинального кандидоза зафиксировано не было.

Во втором триместре беременности повторение клинической картины, подтвержденной лабораторными данными с диагностически значимым титром кандидозной инфекции, наблюдалось у 66,7% пациенток 1-й группы, у 10% женщин 2-й группы, у 8,3% беременных 3-й группы, в 4-й группе манифестации вульвовагинального кандидоза не наблюдалось.

В третьем триместре беременности отмечено появление вульвовагинального кандидоза у 88,9% женщин 1-й группы, 20% беременных 2-й группы, 8,3% пациенток 3-й группы, в 4-й группе клинико-лабораторной манифестации изучаемого состояния не наблюдалось.

Что касается осложнений гестации, родов и послеродового периода, то наибольший их процент зарегистрирован в 1-й группе, а именно: угроза очень ранних преждевременных родов (11,1%), угроза преждевременных родов (16,7%), угроза поздних преждевременных родов (11,1%), компенсированная плацентарная недостаточность (16,7%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5,6%), преждевременное излитие околоплодных вод (55,6%), кандидозный послеродовой эндометрит (5,6%), расхождение швов в послеродовом периоде (11,1%).

Во 2-й группе изучаемая патология распределилась таким образом: угроза очень ранних преждевременных родов (5%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (10%), компенсированная плацентарная недостаточность (15%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (50%), кандидозный послеродовой эндометрит (0%), расхождение швов в послеродовом периоде (5%).

В 3-й группе осложнения беременности, родов и послеродового периода выглядели так: угроза очень ранних преждевременных родов (8,3%), угроза преждевременных родов (0%), угроза поздних преждевременных родов (4,2%), компенсированная плацентарная недостаточность (8,3%), субкомпенсированная плацентарная недостаточность (4,2%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%), кандидозный послеродовой эндометрит (4,2%), расхождение швов в послеродовом периоде (8,3%).

Самой благоприятной в отношении гестационных, родовых и послеродовых осложнений была 4-я группа, где встретились лишь угроза поздних преждевременных родов (5%), преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%).

Заключение

Таким образом, наибольший эффект от санации вульвовагинального кандидоза, вызванного Candida albicans, получен при использовании натамицина вагинально (по одному суппозиторию в день) и перорально (по 100 мг 4 раза в день) в течение шести дней при условии одновременной санации полового партнера. Достигнутый результат сохранялся на протяжении всей беременности. В то время как использование препарата локально в количестве трех суппозиториев привело лишь к временному клинико-лабораторному выздоровлению с повторением кандидозной инфекции на протяжении настоящей гестации, причем с большей частотой в третьем триместре. Использование натамицина в течение шести дней вагинально не дало полного излечения и привело к манифестации кандидоза у каждой десятой женщины во втором триместре и у каждой пятой пациентки – в третьем триместре беременности. Сочетанное применение препарата в течение трех дней оказалось немногим лучше локального продолжительного использования натамицина.

Анализ гестационных, родовых и послеродовых осложнений наибольшее количество патологии выявил у женщин 1-й группы. Процент патологии был ниже во 2-й группе. У пациенток 3-й группы количество осложнений было незначительным. В 4-й группе патологии практически не было.

Полученные данные позволяют сделать вывод о наибольшей эффективности использования натамицина в режиме сочетанного применения препарата в течение шести дней. Сочетанное применение данного препарата в течение трех дней оказалось недостаточным для предотвращения повторной манифестации кандидозной инфекции и развития осложнений гестации, родов и послеродового периода. Не имело смысла 3-дневное местное использование натамицина ни в отношении последующей манифестации вульвовагинального кандидоза, ни в отношении редукции гестационных, родовых и послеродовых осложнений. Неубедительно также выглядели и результаты исследования у женщин, принимавших препарат вагинально в течение шести дней.

МА

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. М.: 1997. 40 с.

Prilepskaya V.N., Ankirskaya A.S., Bayramova G.R., Muravyova V.V. Vaginalniy kandidoz. M.: 1997. 40 s.

2. Mardh P.A. The vaginal ecosystem. Amer. J. Obstet. Gynecol. 1991. Vol. 165. № 4. Pt. 2. P. 1163-1168.

3. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и соавт. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 2. С. 99-107.

Sergeev A.J., Ivanov O.L., Karaulov A.V. i soavt. Vaginalniy kandidoz: etiologiya, epidemiologiya, patogenez. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2000. № 2. S. 99-107.

4. Perry C., Whittinton R., McTavish D. Fluconazole. An update of its antimicrobial activity, phannacokinetic properties and therapeutic use invaginal candidiasis. Drugs. 1995. Vol. 49. № 6. P. 994-1006.

5. Тютюнник В. Л. Вагинальный кандидоз и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение. 2001. № 1 (3). С. 89-91.

Tutunnik V.L. Vaginalniy kandidoz i beremennoct: etiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie. 2001. № 1 (3). S. 89-91.

6. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. 2013.

Federalniye klinicheskie rekomendazii po vedeniju bolnyh urogenitalnym kandidozom. 2013.

7. Мальбахова Е.Т. и др. Вульвовагинальный кандидоз: видовое разнообразие и чувствительность к противогрибковым препаратам. Акушерство и гинекология. 2009. № 4. С. 1-4.

Malbahova E.T. i dr. Vulvovaginalnyi kandidoz: vidovoe raznoobrazie i chuvctvitelnoct k protivogribkovym preparatam. Akusherstvo i ginekologiya. 2009. № 4. S. 1-4.

8. Мальбахова Е.Т., Арзуманян В.Г., Комиссарова Л.М. и др. Натамицин и препараты азолового ряда: клиническая и лабораторная эффективность при вульвовагинальном кандидозе у небеременных. Вопр. гин., акуш. и перинатол. 2012. Т. 11. № 3. С. 11-17.

Malbahova E.T., Arzumanyan V.G., Komissarova L.M. i dr. Natamizin I preparaty azolovogo ryada: klinicheskaya i laboratirnaya effektivnoct pri vulvovaginalnom kandidoze u neberemennyh. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatalogii. 2012. T. 11. № 3. S. 11-17.

9. Новиков Б.Н. Клиническая эффективность препарата «Пимафуцин» при вульвовагинальном кандидозе у беременных. Гинекология. 2007. Т. 9. № 3. С. 16-18.

Novikov B.N. Klinicheskaya effektivnost preparata «Pimafuzin» pri vulvovaginalnom kandidoze u beremennyh. Ginekologiya. 2007. T. 9. № 3. S. 16-18.

10. Прилепская В.Н., Пикуза В.В. Применение Пимафуцина в лечении вагинального кандидоза. Клиническая фармакология и терапия. 1994. № 3. С. 85.

Prilepskaya V.N., Pikusa V.V. Primenenie Pimafuzina v lechenii vaginalnogo kandidoza. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 1994. № 3. S. 85.

УДК: 618-089-08:618.2- 005.1

Код специальности ВАК: 14.01.01

ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ МАССИВНЫХ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЙ

Н.В. Лебедева, Ю.В. Морозова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Лебедева Наталья Владимировна *– e-mail: natali.lebedeva.72@mail.ru*

Проведенное проспективное рандомизированное исследование включало 40 пациенток с массивными акушерскими кровотечениями (МАК) при операции кесарево сечение. В контрольную группу были включены 20 женщин с традиционной интенсивной терапией акушерских кровотечений. Основная группа – 20 женщин с МАК, в лечении которых использовался Протромплекс 600 2 дозы. Пациентки основной группы разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – Протромплекс 600 вводился при кровопотере от 1000 до 1500 мл, до трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП); 2-я подгруппа – Протромплекс 600 применялся по той же методике в сочетании с интраоперационной аппаратной реинфузией аутоэритроцитов (АРЭ). Сочетанное использование концентрата факторов свертывания крови и АРЭ – одна из кровосберегающих технологий, позволяющих реализовать органосохраняющую тактику при лечении рожениц с массивной кровопотерей.

Ключевые слова: массивное акушерское кровотечение, кесарево сечение, аппаратная реинфузия крови, Протромплекс 600.

This prospective, randomized study evaluates the efficacy of Prothromplex 600 and intraoperative reinfusion of autoerythrocytes in combined therapy of massive uterine bleeding during cesarean section operation. We have included 40 women with massive uterine bleeding (more than 1500 ml) during cesarean section operation in our study and divided them in two groups . 20 patients were studied in research group with combined therapy: Prothromplex 600 and intraoperative reinfusion of autoerythrocytes and 20 in control group. In research group we have administered Prothromplex 600 in 1 subgroup by blood loss from 1000 ml to 1500 ml before fresh frozen plasma transfusion, by 2 subgroup we administered this drug together with intraoperative reinfusion of autoerythrocytes. We recommend to administer Prothromplex 600 and intraoperative reinfusion of autoerythrocytes in patients with massive uterine bleeding. Applying the current blood-supplying technologies permit to avoid transfusion of donor blood components and save the reproductive function of women.

Key words: massive uterine bleeding, cesarean section, combined therapy, intraoperative reinfusion of autoerythrocytes, hysterectomy.

В современном акушерстве большое внимание уделяется органосохраняющей тактике ведения пациенток с несостоятельностью швов на матке и перитоните после кесарева сечения, при врастании плаценты и массивных акушерских кровотечениях. Достижения в области эндоваскулярной хирургии способствовали использованию эмболизации маточных артерий и временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий с целью минимизировать кровопотерю у пациенток при врастании плаценты [1]. При массивных акушерских кровотечениях (МАК), сопровождающихся развитием острого ДВС-синдрома, высокой эффективностью обладают препараты факторов свертывания крови, при своевременном использовании позволяющие избежать гистерэктомии [2, 3, 4, 5]. К данным препаратам относятся Новосэвен, Коагил, Протромплекс 600 [6, 7].

При этом необходимо помнить, что наряду с коррекцией нарушений гемостаза у акушерских больных с МАК проводится хирургический гемостаз и лечение анемии, а также гипотермии, ацидоза, тромбоцитопении, избыточного фибринолиза [2, 8, 9].

Одним из наиболее значимых методов кровосбережения для адекватного трансфузионного обеспечения эритроцитами при кровопотере является аппаратная интраоперационная реинфузия аутоэритроцитов. В нашей клинике с этой целью используется сепаратор крови «CATS» фирмы Fresenius, результатом является получение эритровзвеси с гематокритом 60–65% [10, 11].

Мы предположили, что сочетанное использование препарата «Протромплекс 600» с аппаратной реинфузией аутоэритроцитов (АРЭ) в составе терапии МАК при операции кесарева сечения позволит компенсировать потерю факторов свертывания крови и одновременно восстановить глобулярный компонент крови, способствуя адекватному возмещению кровопотери.

Цель исследования: оценить влияние препарата «Протромплекс 600» и аппаратной реинфузии эритроцитов на показатели гемостаза, уровень гемоглобина, эритроцитов, объем кровопотери и акушерскую тактику при МАК во время операции кесарева сечения.

Материал и методы

В исследование были включены 40 пациенток с МАК при операции кесарева сечения. Массивным акушерским кровотечением мы считали кровопотерю 1500 мл, а также более 1000 мл и продолжающееся кровотечение с наличием клиники геморрагического шока.

Средний возраст пациенток составил 31,3 года (от 21 до 42 лет).

В контрольную группу были включены 20 женщин с традиционной интенсивной терапией акушерских кровотечений с использованием утеротонических препаратов, инфузионной и трансфузионной терапии (свежезамороженная плазма (СЗП), эритроцитарная взвесь, тромбоконцентрат), а также хирургических методов гемостаза. Основная группа – 20 женщин с МАК, в лечении которых использовался Протромплекс 600 две дозы. Пациентки основной группы были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – Протромплекс 600 вводился при кровопотере от 1000 до 1500 мл, до трансфузии СЗП; 2-я подгруппа – Протромплекс 600 применялся по той же методике в сочетании с интраоперационной аппаратной реинфузией аутоэритроцитов.

С целью аппаратной реинфузии крови использовался сепаратор крови CATS Fresenius в режиме High Quality Wash (высококачественный), обеспечивающий непрерывный поток 20–40 мл/мин. При операции кесарева сечения после извлечения плода, излития околоплодных вод, отделения плаценты производился сбор крови из операционной раны с помощью стерильного отсоса. Весь цикл сбора и сепарации клеток крови занимал около 10 мин. Переливание эритровзвеси проводилось через лейкоцитарный фильтр.

Пациентки основной и контрольной групп статистически значимо не отличались по возрасту, акушерскому анамнезу, наличию экстрагенитальных заболеваний, осложнений беременности и родов.

Всем пациенткам проводилось лабораторное обследование, включающее клинические и биохимические анализы, а также коагулограмму (с исследованием уровня тромбоцитов, фибриногена, антитромбина III, активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), тромбинового времени (ТВ), Д-димера). Исследование выполняли во время кровотечения до введения препарата «Протромплекс 600» и через 24 часа после операции кесарева сечения.

Для оценки количественных параметров применялся точный метод Фишера, а для оценки качественных критериев использовался t-критерий Стьюдента. Для всех величин значимыми считались значения $p<0,05$. Все полученные таким образом результаты изложены в данной работе.

Результаты и их обсуждение

Массивные акушерские кровотечения при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежании плаценты и ее врастании, тяжелой преэклампсии и эклампсии, эмболии околоплодными водами, антенатальной гибели плода, атонии матки сопровождаются развитием острого диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС-синдрома) с потреблением и истощением физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, активацией фибринолиза. У пациенток 1-й подгруппы среди причин МАК преобладала атония матки, а у рожениц 2-й подгруппы – полное предлежание плаценты в 50% случаев (таблица 1).

В 1-й подгруппе Протромплекс 600 (две дозы) вводился при кровопотере 1110±197,2 мл и продолжающемся

ТАБЛИЦА 1.
Причины массивных акушерских кровотечений

Причины МАК	Основная группа		Контрольная группа
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
Атония матки	5 (50%)	2 (20%)	6 (30%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (10%)	1 (10%)	6 (30%)
Предлежание плаценты	2 (20%)	5 (50%)	4 (20%)
Врастание плаценты	0	1 (10%)	1 (5%)
Преэклампсия, HELLP-синдром	2 (20%)	1 (10%)	3 (15%)

ТАБЛИЦА 2.
Лечебные мероприятия при МАК

Лечебные мероприятия	Основная группа		Контрольная группа
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	
Объем кровопотери до введения Протромплекса 600, мл	1110±197,2	1160±51,6	
Время до введения Протромплекса 600, мин	19±10,7	13±4,2	
Общий объем кровопотери, мл	1400±456,9	1750±352,8	1855±153,24*
Эритроцитарная взвесь (донорская), мл	148,3±410,0	0	433,5±191,36*
Объем аутоэритроцитов, мл	0	293,2±180,8	0
Свежезамороженная плазма, мл	869±556,8	854±167,3*	979±535,83**
Транексамовая кислота, мг	1000	1000	1000
Протромплекс 600, доза	2	2	0
Гистерэктомия	0	1	7

Примечание: ** – p<0,05 по сравнению с 1-й подгруппой основной группы, **– p<0,05 по сравнению со 2-й подгруппой основной группы.*

ТАБЛИЦА 3.
Изменения лабораторных показателей при лечении МАК

Показатели	Основная группа				Контрольная группа	
	1-я подгруппа		2-я подгруппа			
	Во время кровотечения	1-е сутки после операции	Во время кровотечения	1-е сутки после операции	Во время кровотечения	1-е сутки после операции
Гемоглобин, г/л	93,8± 9,2	86,7± 10,0	78,4± 14	87,2± 16,3	95,4± 10,1	81,7± 9,4
Гематокрит, %	26,3± 2,0	24,1± 2,7	23,0± 3,1	25,9± 3,5	28,6± 3,3	25,1± 2,4
Тромбоциты, х 10^9/л	116,5± 38,8	171,2± 77,6	206,8± 30,7	207,8± 37,9*	207,6± 37,1	201,8± 52,0
Фибриноген, г/л	2,6± 0,9	3,5± 0,5	2,0± 0,7	3,3± 0,2*	2,7± 1,3	3,21± 0,8
МНО	1,1± 0,2	1,03± 0,1	1,1± 0,1	0,9± 0,1	1,1± 0,1	1,2± 0,2
Тромбиновое время, с	17,3± 3,7	15,6± 0,8	19,5± 4,1	13,2± 1,4	13,7± 3,4	15,8±4,9
АПТВ, с	41,0± 11,5	34,4± 4,3	47,2± 13,2	34,0± 2,5	35,2± 4,7	36,4±3,5
Д-димеры, нг/мл	3737,4± 1007,6	2510,7± 1248,6	4370,0± 702,5	2683,2± 2011,3	3321,0± 655,2	2780,0± 345,3
Антитромбин 3, %	81,1± 8,3	97,1± 13,6	80,4± 15,7	94,8± 12,1	93,4± 14,3	89,1± 8,6

Примечание: ** – p<0,05 по сравнению с 1-й подгруппой основной группы.*

кровотечении, скорость кровопотери составила более 50 мл/мин, время от начала кровотечения до введения концентрата факторов свертывания крови составило 19±10,7 мин. По данным коагулограммы наблюдались тромбоцитопения, рост Д-димера и в ряде случаев снижение активности антитромбина III, что свидетельствовало о начале развития коагулопатии. После введения Протромплекса 600 скорость кровопотери снизилась, а у 20% пациенток кровотечение прекратилось. Трансфузия СЗП проводилась в 8 (80%) случаях в объеме 869±556,8 мл. Гемотрансфузия потребовалась 2 (20%) пациенткам, ее объем был достоверно ниже по сравнению с пациентками контрольной группы ($p<0,05$). Общий объем кровопотери составил 1400±456,9 мл, гистерэктомия не проводилась (таблица 2).

Во 2-й подгруппе при операции кесарево сечение после извлечения плода и отделения плаценты проводился сбор крови с помощью стерильного отсоса, скорость кровопотери составляла около 100 мл/мин, объем кровопотери определялся на основании показаний аппарата Cell-saver. Аппарат для реинфузии крови CATS Fresenius обеспечивал непрерывный процесс сбора, отмывания эритроцитов и возврат эритровзвеси в сосудистое русло пациентки. При кровопотере 1160±51,6 мл через 13±4,2 мин от начала кровотечения и отсутствии эффекта от традиционной терапии вводился препарат «Протромплекс 600» две дозы. При использовании данной методики общий объем кровопотери составил 1750±352,8 мл. Гемотрансфузия не проводилась, объем реинфузии аутоэритроцитов составил 293,2±180,8 мл. Наблюдалось достоверное снижение объема трансфузии СЗП по сравнению с 1-й подгруппой и контрольной группой ($p<0,05$). Тотальная гистерэктомия была выполнена одной пациентке с полным предлежанием плаценты и ее врастанием в области рубца на матке после операции кесарева сечения.

Показатели гемостазиограммы в основной и контрольной группах на фоне проводимой терапии оставались в пределах нормальных значений. Гемотрансфузия в контрольной группе и 1-й подгруппе основной группы проводилась в 40% случаев, при использовании АРЭ трансфузия донорских эритроцитов не применялась. При этом показатели периферической крови были сопоставимы во всех исследуемых группах на 1-е и 5-е сутки после операции кесарева сечения.

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в основной группе составила 7,4 суток, в контрольной группе – 9 суток. Перевод в отделение реанимации многопрофильного стационара потребовался четырем пациенткам контрольной группы.

Заключение

Представленные данные демонстрируют высокую эффективность сочетанного использования препарата «Протромплекс 600» и интраоперационной аппаратной реинфузии аутоэритроцитов в лечении МАК при операции кесарева сечения. Данную методику целесообразно использовать при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, предлежании плаценты и ее врастании, тяжелой преэклампсии и эклампсии, эмболии околоплодными водами, атонии матки, которые сопровождаются МАК с развитием острого ДВС синдрома.

Сочетанное применение препарата «Протромплекс 600» и АРЭ дает возможность не только восстановить содержание эритроцитов в сосудистом русле, но и значительно снизить применение донорской плазмы, а в ряде случаев полностью отказаться от ее использования. Снижение числа трансфузий особенно актуально в связи с возрастающей угрозой заражения реципиентов ВИЧ, гепатитами и другими инфекциями, заражение которыми возможно при переливании препаратов крови. Необходимо помнить и об опасности неинфекционных посттрансфузионных осложнений, в том числе гемолизе, аллоиммунизации реципиента, TRALI и TACO синдроме.

Сочетанное использование концентрата факторов свертывания крови и АРЭ – одна из кровосберегающих технологий, позволяющих реализовать органосохраняющую тактику при лечении рожениц с массивной кровопотерей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Курцер М.А. и др. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с врастанием плаценты. Акушерство и гинекология. 2013. № 7. С. 80-84.

Kurcer M.A. i dr. Opyt ispol,zovanya vremennoj ballonnoj okkluzii obshih podvzdoshnyh artery pri organosohranyaushh operaciyah u pacientoc s vrastaniem placenty. Acusherstvo i gynecologya. 2013. № 7. C. 80-84.

2. Prevention of Postpartum Hemorrhage Initiative, 2011. URL:http://www.pphprevention.org/pph.php.

3. The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, 2011. URL:http://winet.nwec.jp/toukei/save/xls/L100220.xls.

4. Kamei Y., Kubo T., Yano T. Hypovolemic shock in obstetrics—the present state and the management. Obstetrical and Gynecological Therapy. 2009. Vol. 99. № 3. P. 279-283.

5. Yamamoto H., Sagae S., Nishikawa S., Kudo R. Emergency postpartum hysterectomy obstetric practice. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2000. Vol. 26. P. 341-345.

6. James A.H., Paglia M.J., Gernsheimer T., Grotegut C., Thames B. Blood component therapy in postpartum hemorrhage. Transfusion. 2009. Vol. 49. № 11. P. 2430-2433.

7. Момот А.П., Молчанова И.В., Цхай Б.В. Фармакотерапия массивных акушерских кровотечений. Акушерство и гинекология. 2010. № 4. С. 3-10.

Momot A.P., Molchanova I.V., Chaj B.V. Farmakoterapiya massivnyh acusherskih krovotechenij. Acusherstvo i gynecologya. 2010. № 4. C. 3-10.

8. Balki M., Dhumne S., Kasodekar S., Seaward G., Carvalho J.C. Blood transfusion for primary postpartum hemorrhage: a tertiary care hospital review. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008. Vol. 30. № 11. P. 1002-1007.

9. Drife J. Management of primary postpartum haemorrhage. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1997. Vol. 104. № 3. P. 275-277.

10. Федорова Т.А., Рогачевский О.В., Пучко Т.К. Аппаратная реинфузия аутоэритроцитов при абдоминальном родоразрешении. Акушерство и гинекология. 2013. № 9. С. 18-24.

Fedorova T.A., Rogachevskij O.V., Puhko T.K. Apparatnaya reinfuziya autoe,rytrocitov pri abdominal,nom rodorazreshenii. Acusherstvo i gynecologya. 2013. № 9. C. 18-24.

11. Шадрин Р.В. Эффективность аппаратной реинфузии крови при массивной акушерской кровопотере. Вестник интенсивной терапии. 2013. № 3. С. 56-58.

Shadrin R.V. E,ffektivnost, apparatnoj reinfuzii krovi pri massivnoj acusherskoj krovopotere. Vestnik intensivnoj terapii. 2013. № 3. C. 56-58.

УДК: 618.2/.7:618.5-008.8
Код специальности ВАК: 14.01.01

ПОИСК ПУТЕЙ ОПТИМИЗАЦИИ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ НАЛИЧИИ МЕКОНИАЛЬНЫХ ВОД

О.А. Николаева, Г.О. Гречканев, И.И. Николаев, А.Л. Сорокина,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Николаева Ольга Александровна *– e-mail: OANikolaeva@bk.ru*

Цель исследования: определение оптимального метода родоразрешения у пациенток с мекониальными водами. Материал и методы: работа выполнена на базе родильного дома № 6 Сормовского района г. Н. Новгорода в 2015 году. В исследование были включены 50 женщин с различным уровнем риска по развитию меконеального прокрашивания околоплодных вод во время настоящей гестации. Результаты и обсуждение. При анализе родового процесса выявлены дополнительные факторы риска по развитию синдрома меконеальной аспирации. Проведено сравнение различных методов родоразрешения. Заключение. Минимизация рисков аспирационного синдрома зависит от течения родового процесса. Вагинальные роды оказались оптимальнее в случаях неосложненного течения родов. Операция кесарево сечение, выполненная своевременно и без предварительного использования утеротоников, существенно улучшила перинатальные исходы даже при густо-мекониальных околоплодных водах.

Ключевые слова: мекониальные воды, вагинальные роды, кесарево сечение.

Goal of study. Search for an optimum method of delivery in the case of patients having meconium fluid. Materials and methods. The study is carried out based on maternity home № 6 of Sormovsky District of Nizhny Novgorod in 2015. The study included 50 women with a different level development risk of meconium dying of amniotic fluid during real gestation. Results and discussion. When analyzing a birth process additional risk factors are discovered from the point of view of development of meconium aspiration syndrome. Comparison of various gestational methods was carried out. Conclusion. Minimization of risks of aspiration syndrome depends on the course of birth process. Vaginal birth appeared more optimal in cases of non-complicated course of birth. Cesarean section carried out in due time and without preliminary use of uterotonics sufficiently increased perinatal outcomes even at densely meconium containing amniotic fluids.

Key words: meconium fluid, vaginal birth, cesarean section.

Введение

Основной задачей современного акушерства является прогнозирование и профилактика перинатальных осложнений во время родового акта. Роды при наличии мекония в околоплодных водах представляют определенный риск развития синдрома мекониальной аспирации. Причем аспирация мекония может произойти в любой момент беременности и родов. Известно, что меконий присутствует в кишечнике плода, начиная с 14–16 недель беременности [1]. Обнаружение мекония ниже голосовой щели возможно при состоянии дистресса плода в анте- или интранатальном периодах [2]. Триггером данного состояния может служить как соматическая, так и акушерская неблагоприятная ситуация в организме женщины. Патологическая цепочка: неблагополучие в организме матери – гипоксия плода – расслабление сфинктера прямой кишки в сочетании с его непроизвольными дыхательными движениями – синдром мекониальной аспирации ведет к высокой перинатальной заболеваемости и смертности [1, 3]. Причинами столь грозных последствий являются мекониальная обструкция дыхательных путей, химическое воспаление, уменьшение продукции эндогенного сурфактанта и его инактивация [3, 4].

Объективно обнаружить меконий в околоплодных водах в антенатальный период практически невозможно, так как амниоцентез и амниоскопия производятся крайне редко и по строгим показаниям [1]. В интранатальном периоде мекониальное прокрашивание вод видно после искусственного или естественного вскрытия плодного пузыря. Конечно же, мекониальные воды диктуют необходимость тщательного контроля за состоянием плода, который должен включать в себя постоянную или продолжительную кардиотокографию (КТГ). Понятно, что патологическая КТГ подразумевает определение pH крови, взятой из предлежащей части плода. Ацидоз будет расцениваться как проявление дистресса плода, требующего быстрого завершения родов [5].

Однако практикующие акушеры достаточно часто встречаются с ситуацией мекониального прокрашивания околоплодных вод при отсутствии каких-либо страданий сердцебиения плода аускультативно и по данным КТГ. Определение pH крови, взятой из предлежащей части плода, не имеет широкого применения в практике. Поэтому достаточно часто врач становится заложником ситуации, связанной с наличием мекония в околоплодных водах. Конечно же имеет значение степень прокрашивания вод. При густо-мекониальном прокрашивании степень перинатального риска значительно

возрастает, и решение о неотложном родоразрешении будет принято незамедлительно. Как же быть с водами, окрашенными меконием умеренно или слегка? Выполнить КТГ? Оценить дыхательные движения плода? Определить pH его крови? Все это верно. Но после открытия маточного зева на 8 см на КТГ мы увидим децелерации, обусловленные механическим фактором. Дыхательные движения плода не являются перманентными. Даже при их определении обнаружение мекония ниже голосовой щели представляется затруднительным. Незначительный ацидоз в крови плода может быть проявлением адаптации новорожденного к родовому стрессу [6].

Итак, меконеальное окрашивание околоплодных вод – это состояние максимальной акушерской напряженности и ответственности, требующей незамедлительного решения о возможности продолжать роды через естественные родовые пути или предпочтении родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Цель исследования: определить оптимальный метод родоразрешения у пациенток с мекониальными водами.

Материал и методы

Работа проводилась в 2015 году на базе родильного дома № 6 Сормовского района г. Нижнего Новгорода. В исследование были включены 50 женщин с мекониальными водами, обнаруженными в процессе наблюдения за родовым актом. У этих же пациенток был проведен ретроспективный анализ течения беременности.

Возраст пациенток колебался от 22 до 43 лет. 29 женщин были первородящими, из них 23 – первобеременные, остальные имели в анамнезе искусственные и самопроизвольные аборты. Гинекологический анамнез у 27 женщин (54%) отягощен воспалительными процессами гениталий, у 13 (26%) – лабораторно установленными ИППП, у 9 (18%) – бесплодием. Неосложненное течение беременности имело место лишь у 6 (12%) из 50 пациенток, остальные как минимум однократно во время данной гестации находились на стационарном лечении, в основном, по причине угрозы прерывания беременности (52%), умеренной преэклампсии (24%), гестационного пиелонефрита (20%). Практически каждая вторая женщина страдала анемией. Таким образом, у абсолютного большинства пациенток рассматриваемой группы имелись серьезные причины для развития хронической внутриутробной гипоксии плода, результатом которой явился меконеальный характер околоплодных вод. При ультразвуковом и допплерометрическом исследовании, выполненном незадолго до родов, у половины беременных выявлена патология – маловодие (12%), неоднородный характер вод (22%), нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (22%).

Результаты и их обсуждение

У 20 пациенток роды были завершены путем проведения операции кесарево сечение в экстренном порядке, причем основным показанием к оперативному родоразрешению послужило наличие меконеальных вод, что рассматривалось как противопоказание к медикаментозной коррекции родовой деятельности. Практически во всех случаях имелось несвоевременное излитие вод: преждевременное (45%), раннее (35%), в 20% случаев мекониальные воды были получены при амниотомии. Нарушение сократительной деятельности матки манифестировалось в виде отсутствия родовой деятельности (40%), первичной слабости родовой деятельности (30%). У 40% рожениц диагностирован крупный плод, у 30% имело место неправильное вставление головки плода. Кесарево сечение выполнено через 6–9 часов без предварительного родовозбуждения, -стимуляции. Дети родились с оценкой по шкале Апгар 5/7–7/8 баллов, массой 3300–4100 грамм. Неглубокая аспирация околоплодных вод, устраненная обычными санирующими мероприятиями, имела место практически во всех случаях (90%). Аспирационный синдром развился у одного новорожденного. Состояние 45% детей было вполне удовлетворительным, не требующим проведения терапии, и они на 8-е сутки жизни были выписаны из стационара. 30% детей получали активную терапию по поводу церебральной ишемии 1–2-й степени и были выписаны с улучшением на 8–10-е сутки. На 6–8-е сутки 4 ребенка (20%) переведены в детскую больницу с диагнозами: синдром тонусных расстройств, синдром угнетения, синдром внутричерепной гипертензии. Лечение дало положительный эффект, все дети выписаны из стационара домой.

30 родов были проведены через естественные родовые пути. В этих случаях мекониальные околоплодные воды отошли либо своевременно (83,3%), либо преждевременно (16,7%), при этом родовая деятельность развилась самостоятельно через 2–3 часа. Родовой процесс во всех случаях протекал без отклонений от нормы, длительность родов не превышала 6 часов у повторнородящих и 8 часов у первородящих, велось кардиотокографическое мониторирование сердечной деятельности плода. Масса новорожденных колебалась от 2900 до 4100 грамм. Оценка по шкале Апгар составила 6/7–7/8 баллов. Аспирационного синдрома в этой группе новорожденных не было. Обычная санация дыхательных путей оказалась эффективной. 90% новорожденных выписаны на 5–7-е сутки жизни. Лечение по поводу церебральной ишемии 1–2-й степени получали 10% детей, матерям которых проводилась родостимуляция по поводу слабости потуг. Эти новорожденные были выписаны на 8–10-е сутки с улучшением.

Заключение

Таким образом, мекониальные воды, безусловно, свидетельствуют о возможном неблагоприятном исходе родов. Любой метод родоразрешения влечет за собой риск аспирационного синдрома. Однако вагинальное родоразрешение в случаях неосложненного течения родового процесса и исключения рисков предпочтительнее. В то же время абдоминальный путь родоразрешения, выбор которого своевременен и произошел без предварительного использования утеротоников, существенно улучшает перинатальный прогноз даже при густо-мекониальных околоплодных водах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahanya S.N. Meconeum passage in utero: mechanisms, consequences, and management. Obstet Gynecol Surv. 2005. Jan. № 60 (1). P. 45-56.

2. Crowley P. Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2000 № 2. CD000170.

3. Michael G. Meconeum Aspiration Syndrome – More Than Intrapartum Meconeum. N Engl J Med. 2005. № 9. Sept. 1. P. 353. www.nejm.org.

4. Ghidini A. Severe meconeum aspiration syndrome is not caused by aspiration of meconeum. Spong C.Y. Am J Obstet Gynecol. 2001. Oct. 185 (4). P. 931-938.

5. Энкин М., Кейрс М., Нейлсон Д. и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка / пер. с англ. под ред. А.В. Михайлова. СПб.: Петрополис, 2003.

Enkin M., Keirs M., Neylson D.I. i dr. Rukovodstvo po effectivnoy pomosi pri beremennosti i rojdenii rebenka / per. s angl. pod red. A.V. Mihaylova. SPb.: «Petropolis», 2003.

6. Wiswell T.E. Handling the meconeum-stained infant. Semin Neonatol. 2001. Jun. № 6 (3). P. 225-231.

УДК: 618.3+616.833-007-073
Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.01.20

РОДОРАЗРЕШЕНИЕ У ПАЦИЕНТОК С АНОМАЛИЕЙ АРНОЛЬДА–КИАРИ I ТИПА (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

М.С. Акулов[1], В.О. Ершова[2], Н.А. Барковская[1,2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»
[2]ГБУЗ НО «Родильный дом № 3», г. Н. Новгород

Акулов Михаил Саватеевич *– e-mail: msakulov@bk.ru*

В работе представлены два клинических случая ведения беременности и родов у пациенток с редкой врожденной патологией – аномалией Арнольда–Киари I типа. Частота выявления данной мальформации у взрослых составляет 8–9 на 100 тыс. в популяции. Акцентировано внимание на выбор метода родоразрешения и анестезиологического пособия, отражены опасности и риски у пациенток акушерского профиля.

Ключевые слова: аномалия (мальформация) Арнольда–Киари, синдром «тесной» задней черепной ямки, краниовертебральные аномалии, родоразрешение, анестезия.

The authors presented 2 clinical case of Cesarean delivery of woman with maternal Arnold–Chiari type I malformation and described the anesthetic management. Frequency of this malformation for adults is 8–9 cases per 100 thousand population. Considerable attention has been paid to the choice of delivery method and anaesthesiological care, the dangers and risks of obstetric patients had been reflected.

Key words: Arnold–Chiari type I malformation, «tight» posterior cranial fossa, craniovertebral abnormalities, pregnancy and Cesarean section, anesthetic management.

Введение

Аномалия (мальформация) Арнольда–Киари – редкая врожденная патология, описанная 1891 году H. Chiari, профессором патологии в Праге, характеризуется опущением через большое затылочное отверстие миндалин мозжечка и продолговатого мозга, которое может вызывать вестибуломозжечковые, бульбарные и двигательные нарушения. Различают четыре типа аномалии: I тип – удлинение миндалин мозжечка и смещение их в позвоночный канал, обычно выявляется в молодом возрасте (с 12 лет), может сочетаться с фиброзом оболочек мозга, гидромиелией и сирингомиелией [1] (рис. 1). При опущении миндалин более чем на 5 мм часто имеются клинические симптомы: головная боль, провоцируемая приемом Вальсальвы, боль в области шеи и верхних конечностей, слабость и онемение рук, головокружение, атаксия. Возможно бессимптомное течение до возраста 20–40 лет (предрасполагающие факторы – черепно-мозговая травма, инфекции с сильным кашлем, стресс, артериальная гипертензия). II тип – дислокация в шейный канал червя мозжечка, IV желудочка, часто сочетается с гидроцефалией, недоразвитием намёта мозжечка, пояснично-крестцовым миеломенингоцеле [2]. Консервативное лечение включает нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и диуретики, хирургическое – подзатылочную краниоэктомию с шейной ламинэктомией, при сочетании с гидроцефалией – наложение шунта. III тип (грубое смещение мозжечка и продолговатого мозга) и IV тип (выраженная гипоплазия мозжечка) встречаются редко и, как правило, не совместимы с жизнью. Учитывая высокую частоту неблагоприятных перинатальных исходов при мальформации II и III типов, важное значение приобретает точность пренатальной диагностики порока в сроки, допустимые для прерывания беременности [3, 4]. У взрослых при аномалии I типа остается актуальной проблема своевременной диагностики, следовательно, и безопасности проведения анестезии и родоразрешения у данной категории пациенток. В связи с редкой встречаемостью заболевания: 0,6–0,7 на 100 тыс. [5], 8–9 на 100 тыс. [2], отсутствуют результаты крупных исследований, поэтому анализ клинических случаев, в частности, у акушерских пациенток так важны для практики.

Цели работы:

1. показать случаи успешного родоразрешения у пациенток с мальформацией Арнольда–Киари 1;

2. выявить возможные ошибки, опасности и осложнения при анестезии у рожениц с этой редкой патологией.

Приводим два клинических случая абдоминального родоразрешения у пациенток с аномалией Киари I типа.

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Б., 36 лет (ист. родов № 3067), поступила в ГБУЗ НО «Родильный дом № 3» г. Н. Новгорода 08.11.2015 г. с диагнозом: беременность 38–39 недель, послеоперационный рубец на матке, крупный плод. Аномалия Арнольда–Киари I типа, ожирение II, миопия средней степени. Беременность 2-я, роды 2-е. С детства отмечала частые головные боли, в пубертатном периоде наблюдались синкопальные состояния, по поводу чего не обследовалась. Первая беременность в 2013 г., с ранних сроков отмечалось усиление головокружения, тошнота, «укачивание» в транспорте, поставлен диагноз раннего токсикоза, ВСД по смешанному типу. Находилась на стационарном лечении в гинекологическом отделении до 16 недель гестации. Необходимо отметить, что при этом рвоты, слюнотечения,

потери веса не наблюдалось. Допущена к самостоятельным родам, однако ввиду развития слабости родовой деятельности родоразрешена путем операции кесарево сечение в экстренном порядке в условиях ТВВА с ИВЛ. Ребенок 8/8 баллов по шкале Апгар, без врожденных аномалий развития. Через неделю после операции перенесла острый бронхит с длительным кашлем. При кашле возникло чувство «сжатия» затылочных мышц. Участились приступы краниалгии в затылочной и теменной области, постоянное легкое головокружение, «укачивание». В дальнейшем неврологическая симптоматика прогрессировала, усилились боли в затылочной области и надплечьях, тошнота, головокружения, атаксия. Направлена неврологом на МРТ шейного отдела позвоночника и головного мозга. На МРТ головного мозга от декабря 2014 г.: миндалины мозжечка расположены на 12 мм ниже уровня большого затылочного отверстия (рис. 2). Изменений очагового и диффузного характера в веществе мозга не выявлено. На МРТ шейного отдела позвоночника от декабря 2014 г. (рис. 3) признаков гидромиелии не выявлено. Для купирования неврологической симптоматики назначено консервативное лечение (НПВП). В 2015 г. – вторая беременность, проконсультирована неврологом, беременность пролонгирована. На ранних сроках (до 16 недель) – госпитализация в гинекологическое отделение с диагнозом ранний токсикоз (головокружение, краниалгия, нарушение координации движений). Учитывая необходимость выключения потужного периода, некорригированную хирургически аномалию Арнольда-Киари, рубец на матке, методом родоразрешения выбрана операция кесарева сечения в плановом порядке. При осмотре анестезиолога – рекомендована тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) с ИВЛ, риск III (ASA). Положение Фовлера не применялось из-за риска вклинения. Перед индукцией, несмотря на наклон стола влево на 30°, – выраженный синдром аорто-кавальной компрессии на фоне неврологической патологии: головокружение, дезориентация, тошнота, гипотония (АД 84/40 мм рт. ст.), PS 64 в мин, Sa(O_2) 98–100%. Выполнено дополнительное смещение матки влево, увеличена подача O_2 интраназально до 6 л/мин, дексаметазон 8 мг внутривенно. Премедикация внутривенно: атропин 0,5 мг, реланиум 10 мг, быстрая последовательная индукция, включающая кетамин 100 мг, листенон 100 мг. Интубация трахеи тр. № 7 без технических сложностей, ИВЛ в режиме нормовентиляции. На 4-й минуте извлечен ребенок в удовлетворительном состоянии. Поддержание анестезии: кетамин 100 мг + фентанил 0,2 мг, миоплегия – листенон 100 мг болюсно. Гемодинамические показатели стабильные: АД в пределах 120–130 мм рт. ст., PS 84–92 уд. в мин, Sa(O_2) 99–100%, ЭКГ – синусовый ритм. Периоперационная инфузия включала стерофундин 1000 мл, физ. р-р 400 мл, окситоцин 5 ЕД, кровопотеря составила 600 мл. Длительность операции – 28 минут, экстубация при адекватном спонтанном дыхании и восстановлении сознания. Послеоперационный период без осложнений, получала стандартное лечение. Обезболивание: кетанов, трамадол, активизация через 8 ч, лабораторные показатели в пределах нормы. Приступов болей в затылочной области и шее, тошноты,

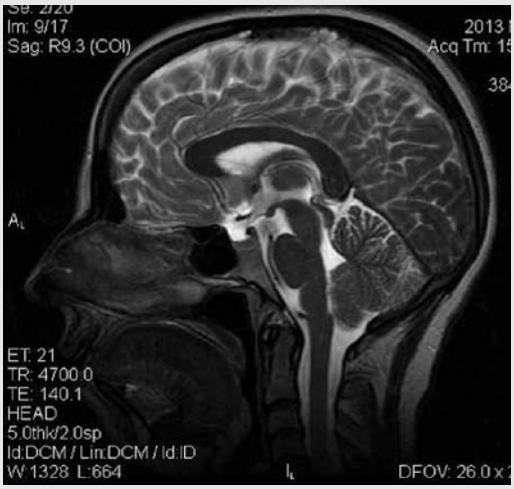


РИС. 1.
МРТ пациентки В., 30 лет (по Лобзину С.В., Юркиной Е.А., 2014. [1]). Мальформация Арнольда-Киари I типа. Удлинение миндалин мозжечка и смещение их в позвоночный канал, при этом IV желудочек остается неизмененным.

РИС. 2.
МРТ головного мозга пациентки Б., 35 лет. Миндалины мозжечка расположены на 12 мм ниже уровня большого затылочного отверстия. МР-картина мальформации Chiari-I.

РИС. 3.
МРТ шейного отдела позвоночника (ШОП) пациентки Б., 35 лет. Просвет позвоночного канала обычный, спинной мозг структурен. МР-картина начальных дегенеративно-дистрофических изменений ШОП.

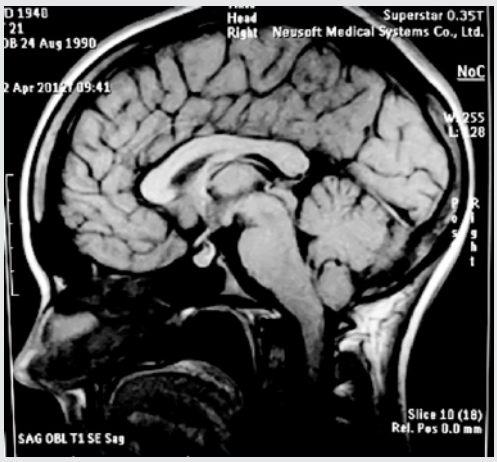


РИС. 4.
МРТ пациентки Ш. от апреля 2012 г. На основании МР-картины данных за объемное образование гипофиза не получено.

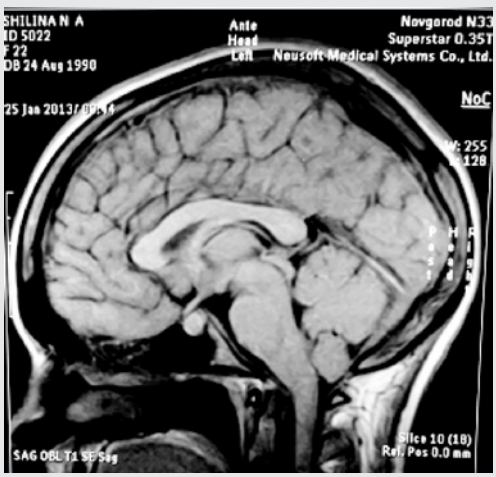


РИС. 5.
МРТ головного мозга пациентки Ш. от января 2013 г. МР-картина косвенных признаков внутричерепной гипертензии. МР-признаки аномалии Арнольда–Киари 1.

рвоты, атаксии не отмечалось. Выписана на 5-е сутки под наблюдение невролога. Неонатальный исход: во время беременности при скрининговых УЗ-исследованиях пороков развития плода не обнаружено. На КТГ перед операцией признаков гипоксии плода не выявлено. Ребенок 8/8 баллов по шкале Апгар, грудное вскармливание.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Ш., 25 лет (ист. родов № 63), поступила в ГБУЗ НО «Родильный дом № 3» г. Н. Новгорода 08.01.2016 г. с диагнозом: 1-й период своевременных родов. Аномалия Арнольда–Киари 1, миопия с изменением глазного дна, хронический пиелонефрит, ремиссия. С 14 лет отмечала укачивание в транспорте, синкопальные состояния, болезненные менструации с потерей трудоспособности. Дефицит веса (165 см, 44 кг), чуткий сон, обостренное обоняние, прогрессирующая потеря зрения. Перед назначением оральных контрацептивов (с целью регуляции цикла) в 2012 г. выполнена МРТ головного мозга для исключения опухоли гипофиза. Несмотря на пролабирование миндалин мозжечка, диагноз мальформации Киари не выставлен, гипофиз в норме (рис. 4). В 2013 г. проведена уретероскопия в условиях спинномозговой анестезии (СМА) по поводу почечной колики. Через сутки отмечена выраженная краниалгия, тошнота, рвота, атаксия, боли в позвоночнике, прогрессирующая мышечная слабость, отек мозга. Пациентка переведена в ОРИТ, выполнена МРТ головного мозга (рис. 5). МР-картина единичного очага задней ножки внутренней капсулы справа дисциркуляторного характера, косвенных признаков гипертензии, МР-признаки аномалии Арнольда–Киари 1. Лечение: канефрон, кетонал, ципринол, дротаверин, цефтриаксон, цитофлавин, маннит, церукал. В дальнейшем эпизоды краниалгии, головокружения, тошноты, рвоты, нарушения зрения (фотопсия) отмечались с частотой каждые 2–3 мес. Данная беременность первая, протекала с выраженным ранним токсикозом до 16 недель гестации. При доношенной беременности выполнено экстренное кесарево сечение в связи с началом родовой деятельности. Метод анестезии – ТВВА с ИВЛ (феназепам, тиопентал, фентанил, миоплегия – листенон). Строго горизонтальное положение. Гемодинамика стабильная. Ребенок 8/9 баллов по шкале Апгар, без патологии. Ухудшения неврологической симптоматики за время пребывания в роддоме не было, выписана на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Ввиду редкой встречаемости и многообразия клинических проявлений аномалии Арнольда–Киари у взрослых часто бывает затруднена их интерпретация и своевременное лечение. На сегодняшний день наиболее информативным методом диагностики является МРТ [6]. В первом представленном нами случае патология была установлена до наступления 2-й беременности. Во втором случае до проведения хирургического вмешательства (уретероскопии) диагноз поставлен не был, выполнена СМА, что повлекло ухудшение неврологической симптоматики, потребовалось лечение в условиях ОРИТ. В акушерской практике, особенно в экстренной ситуации, выбор способа родоразрешения и метода анестезии представляют определенные трудности для практического врача. В 2015 г. утверждены «Клинические протоколы» [2], согласно которым необходимо исключить потужной период. В литературе представлены клинические наблюдения проведения вагинальных родов с применением эпидуральной анальгезии (ЭА), комбинированной спинально-эпидуральной анальгезии (КСЭА) и случаи абдоминального родоразрешения в условиях общей анестезии, эпидуральной анестезии, СМА и КСЭА [7]. Авторами не отмечено прогрессирования неврологической симптоматики. Clark K. Choi, KalpanaTyagaraj [8] представили случай успешного родоразрешения через естественные родовые пути в условиях КСЭА с вакуум-экстракцией плода. При этом необходимо отметить, что аномалия I типа у данной пациентки не была ассоциирована с сирингомиелией, опущение миндалин мозжечка составляло 7 мм. Однако, на наш взгляд, выполнение ЭА сопряжено с риском непреднамеренной пункции твердой мозговой оболочки, что может повлечь серьезные неврологические осложнения. В.Я. Вартанов и соавт. [9] приводят случай обострения синдрома Арнольда–Киари у

родильницы после абдоминального родоразрешения в условиях СМА. Наблюдались длительная и интенсивная краниалгия, ригидность затылочных мышц, нистагм, оживление сухожильных рефлексов. Диагноз был верифицирован при проведении МРТ в послеродовом периоде, проведена консервативная терапия, дегидратация.

Согласно указанным протоколам, при некорригированной хирургически аномалии предпочтительно кесарево сечение. Методы анестезии: после хирургической декомпрессии риск вклинения низкий, рекомендуется ЭА либо общая анестезия с быстрой последовательной индукцией. В случаях без предшествующей декомпрессии и при высоком внутричерепном давлении – проведение общей анестезии. Зарубежными авторами отмечено, что возможны «трудные» дыхательные пути, особенно после ламинэктомии, и необходима готовность к альтернативным техникам, включая фиброоптическую интубацию трахеи [4, 10].

В представленных нами случаях способом родоразрешения выбрано кесарево сечение, методом анестезии – ТВВА с ИВЛ, что, на наш взгляд, наиболее безопасно для пациентки. Данными клиническими примерами продемонстрирована возможность пролонгирования беременности и успешное родоразрешение при условии исключения потужного периода путем операции кесарева сечения в условиях общей анестезии, в строго горизонтальном положении, со смещением матки влево. Ввиду редкой встречаемости мальформации Арнольда–Киари и связанных с ней рисков каждый случай заслуживает детального анализа и дальнейшего обсуждения.

Выводы

1. Аномалия Арнольда–Киари может протекать на ранних сроках беременности под маской раннего токсикоза, при сохранении симптомов которого после 12 недель гестации необходима консультация невролога.

2. Необходим тщательный сбор анамнеза, строгий учет противопоказаний при выборе метода анестезии.

3. Учитывая риск прогрессирования неврологической симптоматики, целесообразно участие смежных специалистов, оптимально родоразрешение в акушерском стационаре III уровня.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин С.В., Юркина Е.А. Краниовертебральные аномалии: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 4. С. 86-93.

Lobzin S.V., Yurkina E.A. Kraniovertebral´nie anomalii: printsipy sistematizatsii, teorii vozniknovenia, klinitcheskie proyavlenia (obzor literatury). Vestnik Severo-Zapadnogo GMU im. I.I. Mechnikova. 2014. T. 6. № 4. S. 86-93.

2. Шифман Е.М., Куликов А.В., Лубнин А.Ю. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с мальформацией Арнольда-Киари. Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. www.ARFpoint.ru ФЭМБ Минздрава РФ. М. 2015 С. 199-205.

Shifman E.M., Kulikov A.V., Lubnin A.Yu. Anestesiya i intensivnaya terapiya u beremennyh s mal´formatsiei Arnolda-Kiari. Teoriya i praktika anestezii i intensivnoi terapii v akusherstve i ginekologii. Klinitcheskie rekomendatsii. Protokoly lecheniya. www.ARFpoint.ru FEMB Minzdrava RF. M. 2015 S. 199-205.

3. Шерстнева О.В., Гусева О.И. Пренатальная ультразвуковая диагностика мальформации Арнольда-Киари. Медицинский альманах. 2011. № 6 (19). С. 43-45.

Sherstneva O.V., Guseva O.I. Prenatal´naia ul´trazvukovaia diagnostika mal´formatsii Arnolda-Kiari. Meditsinskii al´manah. 2011. № 6 (19). S. 43-45.

4. Авраменко Т.В., Шевченко А.А., Гордиенко И.Ю. Мальформация Арнольда-Киари. Пренатальные и клинические наблюдения. Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13. № 2. С. 87-95.

Avramenko T.V., Shevchenko A.A., Gordienko I.Yu. Malformatsia Arnolda-Kiari. Prenatal´nie i klinitcheskie nablyudenia. Vestnik VGMU. 2014. T. 13. № 2. S. 87-95.

5. Ramsis F. Ghaly, Kenneth D. Candido, Ruben Sauer, and Nebojsa Nick Knezevic.Anesthetic management during Cesarean section in a woman with residual Arnold–Chiari malformation Type I, cervical kyphosis, and syringomyelia. SurgNeurol Int. 2012. № 3. P. 26. doi: 10.4103/2152-7806.92940.

6. Захарова Е.М. Роль МРТ в диагностике аномалии Арнольда–Киари. Неврологический вестник. 2005. Вып. 1-2. С. 113.

Zaharova E.M. Rol´ MRT v diagnostike anomalii Arnol´da–Kiari. Nevrologitcheskii vestnik. 2005. Vyp. 1-2. S. 113.

7. Parker JD, Broberg JC, Napolitano PG. Maternal Arnold–Chiari type I malformation and syringomyelia: a labor management dilemma. Am J Pernatol. 2002. Nov. № 19 (8). P. 445-450.

8. Clark K. Choi, Kalpana Tyagaraj. Combined Spinal-Epidural Analgesia for Laboring Parturient with Arnold–Chiari Type I Malformation: A Case Report and a Review of the Literature. Case Rep Anesthesiol. 2013. 512915. Publishedonline 2013 Mar 27. doi: 10.1155/2013/512915.

9. Вартанов В.Я., Зельдина С.С., Вартанова Т.П., Прудников В.Ю., Кленков Р.Х. Случай постпункционной цефалгии у больной с синдромом Арнольда–Киари // Мат-лы юбил. науч.-практич. конф., посвящ. 35-летию родильного дома. Тольятти. 2009. С. 50-53.

Vartanov V.Ya., Zel´dina C.C., Vartanova T.P., Prudnikov V.Yu., Klenkov R.H. Slutchai postpunktsionnoi tsefalgii u bol´noi s sindromom Arnolda–Kiari // Mat-ly yubil. nauch.-praktich. konf., posvyatch. 35-letiyu rodil´nogo doma. Tol´yatti. 2009. S. 50-53.

10. Mustapha B., Chkoura K., Elhassani M., Ahtil R., Azendour H., Kamili N.D. Difficult intubation in a parturient with syringomyelia and Arnold–Chiari malformation: Use of AirtraqTM Laryngoscope. Saudi Journal of Anaesthesia. 2011. № 5 (4). P. 419-422. doi:10.4103/1658-354X.87274.

УДК: 612.112.9.91
Код специальности ВАК: 14.01.01

НЕГЕНОМНОЕ ВЛИЯНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА НА РАДИКАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ ЖЕНЩИН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, В РОДАХ И С УГРОЗОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

И.Г. Патурова[1], Т.В. Полежаева[2], А.Н. Худяков[2], О.Н. Соломина[2], О.О. Зайцева[2], О.А. Братухина[3], С.Л. Дмитриева[3], В.И. Циркин[4,5],
[1]ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия»,
[2]ФГБУН «Институт физиологии Коми НЦ УрО РАН», г. Сыктывкар,
[3]КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,
[4]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
[5]ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров

Патурова Инна Геннадьевна *– e-mail: paturova_ig@mail.ru*

Исследовали относительное содержание нейтрофилов (ОСН), их фагоцитарную (ФАН) и свободнорадикальную (РА) активности у женщин с неосложненным течением беременности и родов (латентная фаза I периода) и у женщин с угрозой преждевременных родов (УПР). Было показано, что при беременности ОСН возрастает, ФАН во II триместре сохраняется такой же, как и в I триместре, а в III триместре становится ниже, чем в I триместре; РА при беременности не меняется, но дидрогестерон (50 нг/мл) повышает ее у женщин в I и II триместрах и не влияет на нее у женщин в III триместре. При срочных родах ОСН повышается, ФАН не меняется, а РА снижается, но возрастает под влиянием дидрогестерона (50 нг/мл). У женщин с УПР ОСН, ФАН и РА такие же, как у женщин без УПР (II и III триместры), но дидрогестерон (50 нг/мл) не влияет на РА. Следовательно, при УПР нет характерного для срочных родов повышения ОСН, снижения РА и его роста под влиянием дидрогестерона. Все это, включая данные о наличии у прогестерона негеномного эффекта, рекомендуется учитывать при разработке вопросов патогенеза и методов коррекции УПР.

Ключевые слова: нейтрофилы, прогестерон, беременность, роды, угроза преждевременных родов.

We studied the relative content of neutrophils (RCN), their phagocytic (FAN) and the free radical (RA) activity at women with uncomplicated pregnancy and labor (latent of phase of I period) and in women with threatened preterm labor (TPL). It was shown that during pregnancy (RCN) increases; FAN in the II trimester saved is the same as in the I trimester and in the III trimester becomes lower than in the I trimester; RA does not change, but dydrogesterone (50 ng/mL) of increases RA at woman in I and II trimesters, but does not affect the at women in the III trimester. At term labor RCN rises, FAN does not change, and the RA decreases, but increases under the influence of dydrogesterone (50 ng/ml). At women with TPL RCN, FAN and RA are the same as in women without TPL (II and III trimester) but dydrogesterone (50 ng/ml) has no effect on RA. Therefore, at women with TPL there is no increase of OCH, is no reduction of RA and its growth under the influence of dydrogesterone, which is typical for term labor. All of this, including information about the presence of progesterone negenomic effect it is recommended to take into account when developing questions of pathogenesis and methods correction of TPL.

Key words: neutrophils, progesterone, pregnancy, labor, the threat of preterm labor.

Введение

Данные литературы, касающиеся влияния прогестерона на функциональную активность нейтрофилов женщин при беременности, противоречивы и неоднозначны [1, 2, 3, 4]. Это, возможно, связано с применением различных методических подходов при оценке функций нейтрофилов. Так, по одним данным прогестерон в концентрации 10^{-7} г/мл, характерной для III триместра беременности, повышает в нейтрофилах активность фермента миелопероксидазы, катализирующей превращение перекиси водорода в цитолитическую хлорноватистую кислоту [1, 2, 3], а в концентрации, соответствующей II триместру беременности, способствует формированию внеклеточных ловушек из сети волокон ДНК и белков, которые уничтожают патогенные микроорганизмы [4]. Однако по данным [5], прогестерон в концентрации 10^{-7} г/мл снижает окислительную активность нейтрофилов, судя по снижению интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. Показано также, что прогестерон (0,2 х10^{-7} г/мл и 1 х10^{-7} г/мл) угнетает фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) [3], при этом в концентрациях, соответствующих I, II и III триместрам беременности, он снижает бактерицидную активность нейтрофилов [4]. Таким образом, очевидно, что исследования в этом направлении необходимо продолжить.

Важным является исследование механизмов действия прогестерона на нейтрофилы. Так, обнаружено, что в

нейтрофилах, как и в других клетках, имеются ядерные рецепторы прогестерона типа nPR-B, nPR-A и nPR-C [6, 7], а также имеются ассоциированные с G-белком мембранные рецепторы прогестерона, среди которых выделяют такие изоформы, как mPRα, mPRβ и mPRγ [8, 9, 10], хотя, по мнению [11], нейтрофилы не имеют мембранных рецепторов прогестерона.

Целью данной работы явилось изучение фагоцитарной (ФАН) и свободнорадикальной активности (РА), в частности, образование НАДФН-оксидазой кислородных метаболитов, нейтрофилов венозной крови беременных, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) и негеномного влияния прогестерона на их РА.

Материал и методы

Исследовали гепаринизированную венозную кровь беременных женщин (трех триместров), рожениц (I период срочных родов) и женщин с УПР, у которых удалось сохранить беременность. Забор крови проводили в. вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином (Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., LTD). ФАН оценивали модифицированным методом С.Г. Потаповой и соавт. [12] по проценту нейтрофилов, поглотивших инертные частицы латекса диаметром 0,08 мкм («Sigma-Aldrich», Германия). Предварительно латексные частицы разводили средой Хенкса (ООО «БиолоТ», СПб) в соотношении 1:10. Разведенный латекс (0,05 мл) смешивали с 0,1 мл крови и помещали в термостат («Гном», Россия) при +37°С на 30 мин, перемешивая их каждые 10 мин. По окончанию экспозиции готовили мазки, последовательно окрашивая их красителями Май-Грюнвальда (эозин-метиленовый синий по Май-Грюнвальду, «Минимед-стандарт», Россия) и Романовского (азур-эозин по Романовскому, «Минимед-стандарт», Россия) соответственно в течение 40 с и 30 мин. Методом световой микроскопии (микроскоп Nikon H550S (Япония) объектив х100, окуляр х10) подсчитывали 100 нейтрофилов, определяли процент клеток с поглощенными частицами латекса.

РА нейтрофилов оценивали на биохемилюминометре БХЛ-07 (ЦНИЛ НГМА; «ИМБИО», Н. Новгород). Для этого в кювету биохемилюминометра добавляли 0,95 мл раствора Хенкса, 0,2 мл рабочего раствора люминола и 0,05 мл смеси крови с латексом, которую готовили путем смешивания 0,1 мл венозной крови с 0,05 мл раствора латекса. Кювету помещали в измерительную камеру прибора, включали режим перемешивания, термостатирования (+37°С) и измерения, проводимого в течение 30 мин. При автоматическом вычете уровня шума регистрировали следующие параметры: S (мВ/с) – светосумму за 30 мин, определяемую как площадь под кривой свечения пробы; Imax (мВ) – максимальное значение интенсивности хемилюминесценции; T (с) – время регистрации Imax. Интенсивностью свечения моноцитов и лимфоцитов пренебрегали, как предложено другими авторами [13]. Для оценки влияния прогестерона на РА нейтрофилов в 0,1 мл исследуемый крови добавляли 0,05 мл раствора дидрогестерона (Дюфастон, Эбботт Биолоджикалз Б.В., Нидерланды). Предварительно его разводили раствором Хенкса до концентрации 50 нг/мл, или $5x10^{-5}$ г/л,

ТАБЛИЦА 1.

ОСН и ФАН венозной крови беременных женщин, рожениц и женщин с УПР (медиана, 25-й и 75-й центили)

Группы женщин / Этап репродукции	n	Относительное содержание нейтрофилов, %	Фагоцитарная активность нейтрофилов, %
Беременные (5-13 нед.)	9	58 (56,5; 64,8)	96 (94,3; 98,8)
Беременные (14-27 нед.)	6	70 (67,5; 75)[1]	94 (92; 97)
Беременные (28-38 нед.)	9	65 (59; 75)[1,3]	87 (81; 92)[1]
Роженицы (I период родов)	10	78 (74; 85)	94 (92; 99)
Женщины с УПР (23-35 нед.)	9	66 (60; 84)	96 (88,3; 97)

Примечание: *1,3 – различие с указанной группой статистически значимо по критерию Манна–Уитни (p<0,05).*

ТАБЛИЦА 2.

Показатели хемилюминограмм (S, I_{max}, T_{Imax}), характеризующих образование свободных радикалов нейтрофилами венозной крови беременных женщин, рожениц и беременных с УПР (медиана, 25-й и 75-й центили)

Группы женщин / Этап репродукции	n	S (мВ/с), тыс	I_{max}(мВ)	T_{Imax} (с)
Беременные (5-13 нед)	14	54,8 (32,1; 90,2)	82,5 (36; 150,5)	217 (92; 615)
Беременные (14-27 нед)	14	29,2 (16,1; 55,1)	30,5 (21; 71)	975[1] (750; 1200)
Беременные (28-38 нед)	15	30,9 (18,9; 61,5)	40 (14; 92,8)	662 (242; 1046)
Роженицы (I период)	10	16,2 [1,3] (10,7; 25,7)	21[1,2,3] (13,5; 25)	1150[1,3] (1050; 1450)
Женщины с УПР (23-35 нед)	22	42[4] (25,1; 54,3)	34[4] (21,8; 51,3)	921[1,4] (172; 1256)

Примечание: *1, 2, 3 и 4 – различие с указанными группами статистически значимо по критерию Манна–Уитни (p<0,05).*

ТАБЛИЦА 3.

Показатели хемилюминограмм (S, I_{max}, T_{Imax}; в абсолютных значениях и в % к исходному уровню, таблица 2), характеризующих РА нейтрофилов венозной крови беременных женщин, рожениц и беременных с УПР при 30-минутном воздействии прогестерона (медиана, 25-й и 75-й центили)

Группы женщин / Этап репродукции	n	Ед.	S (мВ/с), тыс	I_{max}(мВ)	T_{Imax} (с)
Беременные (5-13 нед)	14	абс.	85,4 (48,9; 237,7)	123 (61,8; 318,5)	748 (734; 805)
		отн.,%	182,3* (152,6; 326,9)	168,5* (143,1; 190)	62,4* (56,9; 179,2)
Беременные (14-27 нед)	14	абс.	62,5* (53,9; 313,5)	55,5 (49,5; 317,5)	775 (586; 1365)
		отн.,%	195,3* (128,0; 245,4)	167,3* (102,8; 295,8)	52,9* (41,2; 84,8)
Беременные (28-38 нед)	15	абс.	51,7 (37,7; 99,1)	58 (40,8; 95,8)	711 (621; 922)
		отн.,%	120,6 (70,5; 286,6)	126,9 (84,4; 183,8)	78,3 (77,8; 101,7)
Роженицы (I период родов)	10	абс.	37,1* (18; 86,6)	36,5[1] (19; 86)	956[1]* (937; 1225)
		отн.,%	235,4* (231,3; 295,2)	192*[2,3] (113; 310,2)	88,8 (86,5; 108,2)
Женщины с УПР (23-35 нед)	22	абс.	38,4[1] (25,6; 51,4)	32[1] (22,8; 55,5)	642[4] (283; 872)
		отн.,%	99,3[1,2,4] (95,9; 123,6)	76,2 (72,1; 131,2)	92,2 (86,9; 91,1)

Примечание: ** – различие с исходным уровнем статистически значимо по критерию Уилкоксона (p<0,05); 1, 2 и 4 – различие с указанными группами статистически значимо по критерию Манна–Уитни (p<0,05).*

соответствующей уровню прогестерона во II триместре беременности. Экспозиция дидрогестерона, которая проводилась при 37°С, продолжалась 30 минут.

Результаты исследования подвергнуты статистическому анализу с использованием программы BioStat 2009 Professional. 5.8.4. (фирма Analyst Soft). В связи с тем, что распределение показателей не соответствовало нормальному (по критерию Шапиро-Уилка), для оценки различия использовали непараметрические критерий Уилкоксона и Манна–Уитни, считая их статистически значимыми при $p<0,05$ [14], а результаты исследования в таблицах и тексте представляли в виде медианы и 25-го и 75-го центилей.

Результаты и их обсуждение

Установлено (таблица 1), что при беременности ОСН повышается и достигает максимального значения в родах. Это согласуется с данными литературы [15, 16, 17]. Показано (таблица 1), что при УПР, не перешедших в преждевременные роды (ПР), количество нейтрофилов остается таким же, как у женщин без УПР. Это согласуется с данными [8] и указывает на то, что при УПР отсутствует рост ОСН, характерный для срочных родов. Однако в литературе сообщается, что при УПР может наблюдаться рост этого показателя [18], что скорее всего связано с высокой вероятностью перехода УПР в ПР у этой когорты женщин.

Установлено (таблица 1), что ФАН во II триместре такая же, как в I триместре, а в III триместре статистически значимо ниже, чем в I триместре. Однако в родах она достигает значений, характерных для I и II триместров. Это не согласуется с данными ряда авторов [8, 9], которые показали, что ФАН сохраняется высокой до конца беременности. Итак, по нашим данным, в родах ОСН возрастает, а ФАН не увеличивается. Это противоречит представлению ряда авторов о том, что роды представляют собой вариант воспалительного процесса [18, 19, 20]. Показано (таблица 1), что при УПР ФАН такая же, как и у женщин без УПР. Это согласуется с данными литературы [8].

При оценке РА установлено (таблица 2), что такие показатели хемилюминограмм, как S и I_{max}, на протяжении беременности не меняются. По данным литературы, РА нейтрофилов у беременных выше, чем у небеременных женщин [8, 9, 21]. Нами показано, что в латентную фазу I периода родов эти два показателя снижаются. Установлено (таблица 2), что при беременности значения T_{Imax} постепенно возрастают (во II триместре они статистически значимо выше, чем в I) и достигают максимума в родах. В целом эти данные позволяют утверждать, что РА-ответ нейтрофилов на появление в среде чужеродного объекта (латекса) у беременных, вероятно, выше, чем у небеременных, но по мере прогрессирования беременности он не возрастает, а к началу родов – снижается. Это установлено нами впервые. Нами показано, что у женщин с УПР РА нейтрофилов такая же, как у женщин без УПР, т. е. отсутствует снижение этой активности, характерное для срочных родов. Данные литературы в этом отношении противоречивы [8, 22]. В частности, по мнению [22], при поздних сроках невынашивания интенсивность процессов свободнорадикального окисления выше, чем у женщин без УПР, а по данным [8], при УПР она, наоборот, ниже, если судить по активности НАДФН-оксидазы.

Установлено (таблица 3), что 30-минутное воздействие дидрогестерона (Дюфастон) вызывает статистически значимый рост РА нейтрофилов у женщин в I и II триместрах беременности и у рожениц. Так как экспозиция дидрогестерона была относительно непродолжительной, то этот эффект гестагена мы объясняем активацией мембранных рецепторов прогестерона типа mPRα, mPRβ и mPRγ. Показано (таблица 3), что в III триместре реакция на дидрогестерон была намного слабее, чем в I и II триместрах и в родах, и в целом она была статистически незначима. Возможно, это связано с тем, что прибавка суммарной концентрации прогестерона (эндогенного и экзогенного) оказалась менее выраженной, чем в I и II триместрах. Однако, этому предположению противоречит существенное повышение под влиянием дидрогестерона РА нейтрофилов у рожениц. Таким образом, причина слабого ответа на экзогенный прогестерон у женщин в III триместре беременности требует дальнейшего изучения. Отметим, что по данным [8] прогестерон повышает РА при беременности. Установлено (таблица 3), что у женщин с УПР дидрогестерон не изменяет ни один из показателей хемилюминограммы, т. е. экзогенный прогестерон не повышал активность НАДФН-оксидазы и не стимулировал свободнорадикальный ответ. Этот результат противоречит данным [8], согласно которым прогестерон у женщин с при УПР повышает активность НАДФН-оксидазы. Не исключено, что выявленная нами у женщин с УПР ареактивность нейтрофилов на воздействие дидрогестерона обусловлена изменением состава изоформ мембранных рецепторов прогестерона, что в свою очередь является следствием снижения эффективности активации ядерных прогестероновых рецепторов типа nPR-B при УПР. В то же время, не исключено, что отмеченная [8] способность дидрогестерона повышать активность НАДФН-оксидазы у части женщин с УПР отражает наличие клинически разных форм УПР, т. е. определяется причинами, лежащими в основе УПР. Исходя из результатов наших исследований, можно допустить наличие как минимум двух клинических форм УПР: ареактивную к прогестерону и реактивную к прогестерону.

Выводы

1. При неосложненном течении беременности относительное содержание нейтрофилов возрастает, их фагоцитарная активность (ФАН) во II триместре сохраняется такой же, как в I триместре, а в III триместре становится ниже, чем в I триместре. Свободнорадикальный ответ (РА) нейтрофилов по мере прогрессирования беременности не возрастает. Дидрогестерон (50 нг/мл) повышает РА у женщин в I и II триместрах беременности, но не влияет на РА у женщин в III триместре.

2. При неосложненном течении латентной фазы I периода срочных родов относительное содержание нейтрофилов повышается, их ФАН не меняется, РА (образование НАДФН-оксидазой кислородных метаболитов) снижается, но она возрастает под влиянием дидрогестерона (50 нг/мл).

3. У женщин с угрозой преждевременных родов процентное содержание нейтрофилов, ФАН и РА такие же, как у женщин без УПР (II и III триместры), но дидрогестерон (50 нг/мл) не влияет на РА, т. е. при УПР нет характерного

для срочных родов повышения количества нейтрофилов, снижения РА и его роста под влиянием дидрогестерона.

4. При разработке патогенеза и методов коррекции УПР следует учитывать наличие у прогестерона негеномного эффекта, обусловленного активацией ассоциированных с G-белком мембранных рецепторов прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ширшев С.В., Некрасова С.А., Заморина И. Влияние гормонов репродукции на активность миелопероксидазы нейтрофилов. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2006. № 3. Вып. 1 (14). С. 162-164.

Shirshev S.V., Nekrasova S.A., Zamorina I. Vlijanie gormonov reprodukcii na aktivnost' mieloperoksidazy nejtrofilov. Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2006. № 3. Vyp. 1 (14). S. 162-164.

2. Harris L., Aplin J. Vascular remodeling and extracellular matrix breakdown in the uterine spiral arteries during pregnancy. Reprod. Sci. 2007. V. 14. № 8. Suppl. P. 28-34.

3. Некрасова И.В., Ширшев С.В. Роль лимфоцитов и IL-10 в регуляции прогестероном фагоцитарной активности нейтрофилов человека // Мат-лы II Всерос. с межд. участием конгр. студентов и аспирантов-биологов «Симбиоз Россия - 2009». Пермь. 2009. С. 310-312.

Nekrasova I.V., Shirshev S.V. Rol' limfocitov i IL-10 v reguljacii progesteronom fagocitarnoj aktivnosti nejtrofilov cheloveka // mat-ly II Vseros. s mezhd. uchastiem kongr. studentov i aspirantov-biologov «Simbioz Rossija - 2009». Perm'. 2009. S. 310-312.

4. Долгушин И.И., Смирнова Т.Г., Савочкина А.Ю., Шишкова Ю.С., Долгушина В.Ф., Курносенко И.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную, кислородзависимую бактерицидную функции нейтрофилов и их способность образовывать внеклеточные ловушки. Иммунология. 2012. № 5. С. 243-245.

Dolgushin I.I., Smirnova T.G., Savochkina A.Ju., Shishkova Ju.S., Dolgushina V.F., Kurnosenko I.V. Vlijanie progesterona na fagocitarnuju, kislorodzavisimuju baktericidnuju funkcii nejtrofilov i ih sposobnost' obrazovyvat' vnekletochnye lovushki. Immunologija. 2012. № 5. S. 243-245.

5. Ширшев С.В., Куклина Е.М., Баженова А.В. Влияние прогестерона на фагоцитарную и окислительную активность моноцитов и нейтрофилов. Вестник Пермского университета. 2008. Вып. 9 (25). С. 87-90.

Shirshev S.V., Kuklina E.M., Bazhenova A.V. Vlijanie progesterona na fagocitarnuju i okislitel'nuju aktivnost' monocitov i nejtrofilov. Vestnik Permskogo universiteta. 2008. Vyp. 9 (25). S. 87-90.

6. Revelli A., Mascobrio M., Tesarik J. Monogenetic actions of steroid hormones in reproductive tissues. Endocr. Rev. 1998. V. 19. № 3. P. 3-17.

7. McDonnell, D.P. Molecular pharmacology of estrogen and progesterone receptors. Menopause. Biology and Pathology. 2000. P. 459-480.

8. Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О. Н. Оценка прогестеронореактивности нейтрофилов при угрозе преждевременных родов // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: мат-лы VII всерос. молодеж. науч. конф.. Киров: ВятГГУ. 2015. С. 62-65.

Zajceva O.O., Hudjakov A.N., Solomina O. N. Ocenka progesteronoreaktivnosti nejtrofilov pri ugroze prezhdevremennyh rodov // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovanijah studentov vuzov: mat-ly VII vseros. molodez. nauch. konf. Kirov: VjatGGU. 2015. S. 62-65.

9. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., Зайцева О.О. и др. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений. Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. № 4. С. 75-84.

Tsirkin V.I., Anisimov K.Ju., Polezhaeva T.V., Zajceva O.O. i dr. Rol' nejtrofilov pri fiziologicheskom techenii beremennosti, rodov i rjade akusherskih oslozhnenij. Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2015. № 4. S. 75-84.

10. Zena M., Ghirardelloa A. Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. Swiss. Med. Wkly. 2010. Vol. 140. № 13-14. P. 187-201.

11. Croy B.A., Chantakru S., Esadeg S., Ashkar A.A., Wei Q.J. Decidual natural killer cells: key regulators of placental development (a review). Reprod. Immunol. 2002. Vol. 57. № 1-2. P. 151-168.

12. Потапова С.Г., Хрустиков В.С., Демидова Н.В., Козинец Г.И. Изучение поглотительной способности нейтрофилов крови с использованием инертных частиц латекса. Проблемы гематологии и переливания крови. 1977. № 9. С. 58-59.

Potapova S.G., Hrustikov V.S., Demidova N.V., Kozinec G.I. Izuchenie poglotitel'noj sposobnosti nejtrofilov krovi s ispol'zovaniem inertnyh chastic lateksa. Problemy gematologii i perelivanija krovi. 1977. № 9. S. 58-59.

13. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ефремов А.В. Клиническое значение хемилюминесцентного ответа лейкоцитов крови при коклюше. Бюллетень СО РАМН. 2005. Т. 117. № 3. С. 44-47.

Panasenko L.M., Krasnova E.I., Efremov A.V. Klinicheskoe znachenie hemiljuminescentnogo otveta lejkocitov krovi pri kokljushe. Bjulleten' SO RAMN. 2005. T. 117. № 3. S. 44-47.

14. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика. 1998. 459 с.

Glanc S. Mediko-biologicheskaja statistika. M.: Praktika. 1998. 459 s.

15. Nasu M., Fujiyasu S., Iwatani Y., Amino N., Tanizawa O, Miyai K. Changes of differential leukocyte counts during pregnancy and in the postpartum period. Article in Japanese. Rinsho Byori. 1992. V. 40. № 12. P. 1292-1296.

16. Kuhnert M., Strohmeier R., Stegmuller M., Halberstadt E. Changes in lym phocyte subsets during normal pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1998. V. 76. № 2. P. 147-151.

17. Luppi P., Haluszczak C., Betters D., Richard C., Trucco M., DeLoia J. Monocytes are progressively activated in the circulation of pregnant women. J Leukoc Biol. 2002. V. 72. № 5. P. 874-884.

18. Yuan M., Jordan F., McInnes I., Harnett M., Norman J. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. Mol Hum Reprod. 2009. V. 15. № 11. P. 713-724.

19. Shynlova O., Nedd-Roderique T., Li Y., Dorogin A., Lye S. Myometrial immune cells contribute to term parturition, preterm labour and post-partum involution in mice. J Cell Mol Med. 2013. V. 17. № 1. P. 90-102.

20. Pawelczyk E., Nowicki B., Izban M., Pratap S. et al. Spontaneous preterm labor is associated with an increase in the proinflammatory signal transducer TLR4 receptor on maternal blood monocytes. BMC Pregnancy Childbirth. 2010. V. 10. P. 66.

21. Gervasi M., Chaiworapongsa T., Naccasha N., Blackwell S. et al. Phenotypic and metabolic characteristics of maternal monocytes and granulocytes in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 2001. V. 185. № 5. P. 1124-1129.

22. Прокопенко В.М., Парцалис Г.К., Бурмистров С.О. Глутатионзависимая система антиоксидантной защиты в плаценте при невынашивании беременности. Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 197-200.

Prokopenko V.M., Parcalis G.K., Burmistrov S.O. Glutationzavisimaja sistema antioksidantnoj zashhity v placente pri nevynashivanii beremennosti. Fiziologija cheloveka. 2006. T. 32. № 2. S. 197-200.

УДК: 618.2+616.12-073.96
Код специальности ВАК: 14.01.01

КАРДИОРИТМОГРАММА В ОЦЕНКЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РАЗЛИЧНЫЕ СРОКИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ

А.Г. Филинов,
ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

Филинов Андрей Геннадьевич *– e-mail: An.filinow@yandex.ru*

Изучение перестройки интегрирующих систем при физиологическом течении беременности является актуальной научной проблемой. Роль вегетативной нервной системы (ВНС) в процессах жизнедеятельности организма трудно переоценить. Работы, посвященные изучению ВНС при нормально протекающем гестационном процессе, выполненные с помощью современных технологий, единичны. Целью нашего исследования явилось изучение состояния ВНС у беременных в течение нормально протекающей беременности. С этой целью нами обследованы 127 беременных женщин с физиологически протекающей беременностью. Контрольную группу составили 43 небеременные женщины. Анализ результатов исследования ВНС у беременных ранних сроков показал повышение симпатической реактивности по сравнению с таковой у небеременных. Во втором и третьем триместре нормально протекающей беременности имеется неоднородность вегетативного ответа: наблюдается снижение общего баланса симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, что необходимо учитывать при диспансеризации беременных.

Ключевые слова: беременность, вегетативная нервная система, кардиоритмограмма.

The study of the restructuring of integrating systems in physiological pregnancy is an actual scientific problem. The role of the autonomic nervous system (ANS) during the life of the organism is difficult to overestimate. Studies on the SPA flowing at normal gestation process, performed with the help of modern technology, are rare. The aim of our study was to examine the state of VNS in pregnant women during normal pregnancy. To this end, we have examined 127 pregnant women with normal pregnancy. Control group consisted of 43 non-pregnant women. Analysis of the results from studies of VNS early pregnancy showed increased sympathetic reactivity compared with that in non-pregnant. In the second and third trimester of normal pregnancy there is heterogeneity of vegetative response: a decrease in the overall balance of the sympathetic and parasympathetic nervous system, which must be considered when dispancerizatsii pregnant.

Key words: pregnancy, the autonomic nervous system (ANS), kardioritmogramma.

Актуальной научной проблемой современного акушерства является изучение перестройки интегрирующих систем при физиологическом течении беременности. Роль вегетативной нервной системы (ВНС) в этих процессах трудно переоценить, так как она играет важную роль в функционировании организма человека. Она регулирует работу внутренних органов, процессы анаболизма и катаболизма, участвует в поддержании гомеостаза, адаптационных реакций, обеспечении двигательной и умственной деятельности, влияет на иммунитет и эмоции, теплопродукцию в организме. Эволюционно вегетативная нервная система играет ведущую роль в регуляции адаптационных процессов, направленных на сохранение беременности и вынашивание плода [1, 2].

В последние годы интерес к исследованию вегетативного звена регуляции при беременности существенно возрос. Это связано с внедрением компьютерных технологий для оценки состояния ВНС. Работы, посвященные изучению ВНС при нормально протекающей беременности, основанные на изучении её состояния с помощью вариабельности базального ритма, – противоречивы. В исследовании беременных женщин с высокой степенью риска акушерских осложнений и гестозом использовался метод кардиоритмографии для оценки срочной адаптации в различные сроки беременности [3]. Работы, выполненные с помощью компьютерных технологий, единичны.

Цель исследования: комплексная оценка состояния вегетативной нервной системы у женщин при нормальном гестационном процессе.

Задачи исследования

Оценить состояние вегетативной нервной системы у небеременных женщин.

Изучить состояние вегетативной нервной системы в различные сроки гестации для оптимизации диспансерного наблюдения и лечебной тактики.

Для решения поставленных задач было проведено исследование ВНС у женщин вне беременности и у беременных различных сроков гестации и сравнение показателей вегетатики с помощью компьютерного многофункционального комплекса «Поли-Спектр» – ООО «НейроСофт» (г. Иваново).

Материал и методы

У всех обследованных определяли показатели вегетатики с помощью компьютерного многофункционального комплекса «Поли-Спектр» – ООО «НейроСофт» по следующей методике: исследование проводится в тихом помещении, в котором поддерживается температура 20...22°С, не ранее чем через два часа после еды. Действие различных отвлекающих факторов (громкие, резкие звуки) должны быть сведены к минимуму.

Ритм сердца определяется способностью специализированных клеток его проводящей системы спонтанно активироваться – свойство сердечного автоматизма. Регуляция сердечного ритма в физиологических условиях является результатом ритмической активности пейсмекеров синусового узла (СА-узла), модулирующего влияния вегетативной и центральной нервной системы, ряда гуморальных и рефлекторных воздействий.

Запись ЭКГ производится в положении лежа на спине, при спокойном дыхании. Обстановка во время исследования должна быть приближена к естественным условиям. При изучении динамики патологического процесса тестирование проводится в одно и то же время суток, без предшествующих выраженных эмоциональных и физических нагрузок, натощак, после достаточного сна [4, 5, 6]. Больная должна быть проинформирована о цели исследования и характере используемого стимула. Пациентка также должна быть предупреждена, что сама процедура исследования переносится хорошо. Врач должен убедиться, что предстоящая процедура не вызывает у больной чувства страха и выраженного эмоционального напряжения.

Обследованные были разделены на четыре группы: в первую (контрольную) группу вошли 43 небеременных женщины, вторую группу составили 24 беременных, в первом триместре, с нормальным течением беременности, в третью – 41 женщина во втором триместре беременности, в четвертую – 19 беременных на поздних сроках нормальной гестации. Возраст женщин во всех группах варьировал от 22 до 29 лет, все обследованные не имели соматической патологии. Все группы не отличались по акушерскому анамнезу.

Статистическая обработка данных проводилась методом вариационной статистики с использованием программы MicrosoftOfficeExcel 2013. Полученные данные вариабельности кардиоритмограммы представлены в таблицах.

Обсуждение

При сравнении показателей методов временного и спектрального анализа у беременных с нормальным течением в первом триместре получены следующие результаты. При оценке длительности последовательных интервалов R-R не имеет существенных различий. Максимальное увеличение интервалов R-Rmin и R-Rmax имело тенденцию к увеличению во время беременности. Отмечается уменьшение средней длительности интервалов (RRNN), что отражает снижение регуляторных влияний на синусовый ритм.

Выявлены достоверные различия стандартных отклонений величин нормальных интервалов (SDNN P<0,01), что является изменением баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы и указывает на увеличение влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы [4, 6].

ТАБЛИЦА 1.

Показатели временного анализа кардиоритмограммы у здоровых небеременных женщин и в первом триместре беременности

Показатели	Вне беременности	Первый триместр беременности
	M±m	M±m
R-R min,MC	348,95±22,38	372,5±29,81
R_R max,MC	1421,5±114,31	1836,25±280,34
RRNN,MC	811,77±15,61	670,52±22,06
SDNN,MC	130,44±15,60	48,8±6,05 **
RMSSD,MC	188,89±25,62	57,125±10,79
pNN50,%	29,52±2,48	14,49±3,16 **
CV,%	16,03±1,67	10,51±1,60

ТАБЛИЦА 2.

Показатели спектрального анализа кардиоритмограммы у здоровых небеременных женщин и в первом триместре беременности

Показатели	Вне беременности	Первый триместр беременности
	M±m	M±m
TP,MC^2	13776,54±2301,12	12872,33±3500,99
VLF,MC^2	627,58±593,78	1956,68±424,14
LF,MC^2	5362,02±1062,91	11799,92±6974,51
HF,MC^2	9988,2±2506,42	6807,19±1975,21
LF norm,n.u.	43,70±2,34	43,88±3,19
HF norm,n.u.	56,29±2,34	58,68±2,80
LF/HF	0,91±0,13	0,96±0,14
%VLF	27,94±2,48	31,41±4,33
%LF	29,06±1,42	28,53±1,58
%HF	44,23±2,45	43,67±3,35

ТАБЛИЦА 3.

Показатели временного анализа кардиоритмограммы у здоровых беременных женщин в различные сроки гестации

Показатели	I триместр	II триместр	III триместр
	M±m	M±m	M±m
R-R min,MC	372,5±29,81	352,37±19,36	414,47±32,18
R_R max,MC	1836,25±280,34	985,42±64,49	803,75±46,33
RRNN,MC	670,52±22,06	663,02±12,79	638,53±11,32
SDNN,MC	48,8±6,05	45,68±3,71	34,78±2,88
RMSSD,MC	57,125±10,79	42,6±4,66	23,73±2,72**
pNN50,%	14,49±3,16	6,08±1,32**	10,11±2,85
CV,%	10,51±1,60	7,94±0,82	5,94±0,77

ТАБЛИЦА 4.

Показатели спектрального анализа кардиоритмограммы у здоровых беременных женщин в различные сроки гестации

Показатели	I триместр	II триместр	III триместр
	M±m	M±m	M±m
TP,MC^2	12872,33±3500,99	4511,10±838,37	5409,76±2825,73
VLF,MC^2	1956,68±424,14	136,79±197,38	1697,59±523,80
LF,MC^2	11799,92±6974,51	1174,69±210,86	576,01±95,91
HF,MC^2	6807,19±1975,21	1463,77±343,15	594,77±119,61
LF norm,n.u.	43,88±3,19	51,79±2,93	48,19±2,81
HF norm,n.u.	58,68±2,80	51,29±2,44	53,48±2,42
LF/HF	0,96±0,14	1,45±0,26	1,23±0,21
%VLF	31,41±4,33	35,16±2,68	45,66±3,61
%LF	28,53±1,58	32,85±1,57	25,52±1,75
%HF	43,67±3,35	36,62±2,42	26,26±3,05

При оценке высокочастотных компонентов (RMSSD) в первом триместре беременности выявлено значительное снижение, что отражает снижение влияния парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Амплитуда показателей различающихся соседних интервалов (PNN50% P<0,01, CV) имела существенное снижение показателей во время беременности, что является отражением синусовой аритмии.

При оценке суммарной мощности спектра (TR, MC) не выявлено различий в начале гестации от показателей у небеременных женщин. Выявлено увеличение низкочастотных (VLF.MC, LF.MC) и снижение высокочастотных (HF.MC) колебаний во время беременности, что отражает вагусный контроль сердечного ритма и оказывает влияние на снижение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Увеличение низкочастотных компонентов колебаний (VLF, MC) связано с гуморально-метаболическими изменениями во время беременности.

Исследование низкочастотных компонентов (LF norm) не имело тенденции к увеличению во время беременности, что свидетельствует о сохранении влияния симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Показатели высокочастотных колебаний (HF norm) имели незначительное увеличение у пациенток с началом гестации в отличии от небеременных женщин, что отражает преимущественное влияние симпато-адреналовой системы.

Амплитуда показателя (LF/HF) отражает баланс симпатических и парасимпатических влияний и не изменяется в структуре суммарной мощности спектра в первом триместре беременности. Показатели определенного частотного диапазона (%VLF, %LF, %HF) не имели существенных различий у пациенток с нормальным течением начала гестации в отличии от небеременных женщин. Это характеризует достаточную функциональную, адаптационную возможность и оптимальное напряжение организма во время наступления беременности.

Исследование показателей временного анализа в различные сроки гестации показало следующие результаты. При оценке длительности интервалов R-Rmin, MC и RR-NN, MC у беременных ранних и поздних сроков не имели различий. Снижение показателей максимального увеличения интервалов (R-Rmax,MC) значительно снижается на протяжении всей беременности. Это характеризует состояние оптимального напряжения, необходимое для поддержания активного равновесия организма.

Выявлено снижение различий в стандартном отклонении величин нормальных интервалов (SDNN) у беременных в течении всей беременности. Отмечаются достоверные различия у женщин второго и третьего триместра беременности (p<0,01), что подтверждает снижение общего баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

В течении беременности отмечается выраженное снижение показателей высокочастотных компонентов (RMSSD). В третьем триместре беременности выявлено достоверное различие по сравнению с показателями в первом и втором триместре беременности (p<0,01). В третьем триместре беременности наблюдаются изменения регуляции в сторону симпатикотонии.

Отмечается значительное снижение показателей соседних интервалов (PNN50%) в течении всей беременности. Значительное снижение во втором триместре беременности, что отражает напряжение тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Также отмечается снижение коэффициента вариации в первом и втором триместрах беременности. Выявлено достоверное снижение коффициента вариации во втором триместре беременности (p<0,05). Это отражает смену частоты ритма, зависящей от повышения напряжения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

При оценке показателей суммарной мощности спектра (TR, MC) выявлено значительное снижение во втором и третьем триместрах беременности. По сравнению с первым триместром во втором и третьем триместрах беременности отмечается выраженное снижение низкочастотных колебаний (LF, MC), что указывает на снижение активности вазомоторного центра, регулирующего сосудистый тонус.

Амплитуда очень низкочастотных колебаний (VLF) значительно уменьшается во втором триместре беременности и повышается в третьем триместре. Это характеризует влияние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и увеличение влияния церебральных эрготропных структур.

При оценке высокочастотных колебаний (HF, MC) выявлено выраженное снижение показателей во втором и третьем триместре беременности, что свидетельствует о снижении парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Амплитуда низкочастотных (LF norm), высокочастотных колебаний (HF norm) не имеет достоверных различий в течении беременности, что характеризует сохранение влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы.

В течении беременности отмечается значительное увеличение показателей соотношения LF/HF во втором триместре беременности, что свидетельствует об изменении в структуре баланса вегетативной нервной системы роста симпатических влияний.

Показатели частотного диапазона (%VLF, %LF, %HF) не имели существенных различий в ранние и поздние сроки гестации.

Отсутствие достоверных различий в показателях спектрального анализа на разных сроках гестации связано с восстановлением функционирования вегетативной нервной системы по мере увеличения срока беременности, а именно характеризует состояние умеренного напряжения регуляторных систем, что необходимо для физиологического течения беременности.

Выводы

1. Гестационный процесс сопровождается изменением вегетативной реактивности организма беременной женщины, выражающимся в напряжении механизмов вегетативного обеспечения организма, усилением регуляции ритма сердца.

2. Первый триместр беременности сопровождается изменением баланса симпатического и парасим-

патического отделов нервной системы, выраженного влияния симпатического отдела у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами.

3. Течение второго и третьего триместров сопровождается снижением общего баланса симпатического и парасимпатического отделов нервной системы.

4. Беременность является стрессовым фактором, физиологическую основу которого составляют процессы адаптации и компенсации. Снижение функционального состояния матери является самостоятельным фактором риска развития патологии беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карнаухова Е.С., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Особенности функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных при угрозе преждевременных родов // Мат-лы 7-го Рос. форума «Мать и Дитя». Москва. 2005. С. 94.

Karnauhova E.S., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Osobennosti funkcional'nogo sostoyaniya vegetativnoj nervnoj sistemy u beremennyh pri ugroze prezhdevremennyh rodov // Mat-ly 7-go Ros. foruma «Mat' i Ditya». Moskva. 2005. S. 94.

2. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения. Иваново, 2002. 238 с.

Mihajlov V.M. Variabel'nost' ritma serdca: opyt prakticheskogo primeneniya. Ivanovo, 2002. 238 s.

3. Хохлов В.П., Протопопова Н.В., Малышева В.В. Исследование регуляции ритма в оценке адаптационных возможностей сердечно сосудистой системы-матери во время беременности с высоким акушерским риском. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра. Иркутск. 2005. № 5. С. 105-110.

Hohlov V.P., Protopopova N.V., Malysheva V.V. Issledovanie regulyacii ritma v ocenke adaptacionnyh vozmozhnostej serdechno sosudistoj sistemymateri vo vremya beremennosti s vysokim akusherskim riskom. Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra. Irkutsk. 2005. № 5. S. 105-110.

4. Никаноров В.Н. Состояние процессов терморегуляции и биоэлектрической активности матки у женщин с нормальным течением беременности и угрозой прерывания в поздние сроки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2009. 142 с.

Nikanorov V.N. Sostoyanie processov termoregulyacii i bio`elektricheskoj aktivnosti matki u zhenschin s normal'nym techeniem beremennosti i ugrozoj preryvaniya v pozdnie sroki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2009. 142 s.

5. Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коломенцев С.В. Методология инструментального изучения вегетативной нервной системы в норме и патологии. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2012. № 2 (38). С. 145-152.

Odinak M.M., Shustov E.B., Kolomencev S.V. Metodologiya instrumental'nogo izucheniya vegetativnoj nervnoj sistemy v norme i patologii. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2012. № 2 (38). S. 145-152.

6. Попова В.С., Хлыбова С.В., Герасимова А.В., Циркин В.И., Дмитриева С.Л. Изменение показателей вариабельности сердечного ритма у женщин с угрозой преждевременных родов. Медицинский альманах. 2015. № 4 (39). С. 49-51.

Popova V.S., Hlybova S.V., Gerasimova A.V., Cirkin V.I., Dmitrieva S.L. Izmenenie pokazatelej variabel'nosti serdechnogo ritma u zhenschin s ugrozoj prezhdevremennyh rodov. Medicinskij al'manah. 2015. № 4 (39). S. 49-51.

УДК: 612.821.+612.111.618
Код специальности ВАК: 14.01.01

ИЗМЕНЕНИЕ СКОРОСТИ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ГЕПАРИНИЗИРОВАННОЙ ВЕНОЗНОЙ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПОД ВЛИЯНИЕМ ОКСИТОЦИНА, АТОЗИБАНА И ДИДРОГЕСТЕРОНА

Е.Н. Бушкова[1], Е.Э. Душина[1], А.В. Марьина[1], В.И. Циркин[1,2], К.Ю. Анисимов[3], Е.Г. Шушканова[1], О.А. Братухина[4],
[1]ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
[3]ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», г. Екатеринбург,
[4]КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»

Бушкова Елена Николаевна *– e-mail: elena_bushkova@mail.ru*

Оценивали СОЭ гепаринизированной венозной крови женщин без угрозы преждевременных родов (УПР, I–III триместры) и женщин с УПР. В серии 1 установлено, что у женщин без УПР окситоцин (10^{-6}–10^{-3} МЕ/мл) не изменяет СОЭ или незначительно снижает ее (10^{-7} МЕ/мл). Атозибан (10^{-6} г/мл) не влиял на СОЭ, но изменял реакцию на окситоцин – на его фоне окситоцин (10^{-7} МЕ/мл) не снижал СОЭ, а в концентрациях 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл повышал СОЭ. Следовательно, эритроциты беременных женщин содержат два вида окситоциновых рецепторов (ОР) – атозибанчувствительные и атозибаннечувствительные, при активации которых СОЭ, соответственно, снижается или возрастает. В серии 2 исходно окситоцин (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) не изменял СОЭ крови беременных женщин без УПР, но снижал СОЭ у женщин с УПР (10^{-6} МЕ/мл). Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) у женщин без УПР не влиял на СОЭ и не изменял реакцию на окситоцин, а у женщин с УПР он также не влиял на СОЭ, но повышал способность окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) снижать СОЭ. Следовательно, у женщин с УПР, в отличие от женщин без УПР, активация мембранных рецепторов прогестерона повышает эффективность активации атозибанчувствительных ОР, для которой характерно снижение СОЭ.

Ключевые слова: эритроциты, скорость оседания, окситоцин, атозибан, дидрогестерон, беременность, угроза преждевременных родов.

It was evaluated ESR of heparinized venous blood of women without the threat of premature labor (TPL, I–III trimesters) and women with TPL, it found in series 1 that women without TPL oxytocin (10^{-6}–10^{-3} IU/mL) does not alter the ESR or significantly reduces it's (10^{-7} IU/mL). Atosiban (10^{-6} g/mL) had no effect on ESR, but have changed the response to oxytocin – on the background of it oxytocin (10^{-7} IU/ml) did not reduce the ESR and at concentrations of 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} and 10^{-3} IU/mL oxytocin increased ESR. Therefore, erythrocytes of pregnant women contain two types of oxytocin receptor (OR) – atosibansensitive and atosibannonsensitive, which when activated ESR, respectively, decreases or increases. In a second series oxytocin (10^{-7}–10^{-3} IU/mL) initially did not change the ESR at pregnant women without TPL, but decreased ESR at the women with TPL (10^{-6} IU/ml). Didrogesterone (10^{-6} g/mL) in women without TPL had no effect on ESR, and did not change the response to oxytocin, but in women with TPL dydrogesterone also had no effect on ESR, but increased the ability of oxytocin (10^{-7}–10^{-3} IU/mL) to reduce the ESR. Therefore, in women with TPL, unlike women without TPL activation of membrane progesterone receptor increases the efficiency of activation atosibansensitive OR, which is characterized by decrease in ESR.

Key words: erythrocytes, sedimentation rate, oxytocin, atosiban, dydrogesterone, pregnancy, the threat of premature labor.

Введение

Предполагается, что окситоцинореактивность эритроцитов, определяемая по окситоцинозависимой скорости оседания эритроцитов (СОЭ) [1, 2] или по окситоцинозависимой агглютинации эритроцитов [2, 3], может отражать окситоцинореактивность миоцитов матки. В частности, в опытах с эритроцитами беременных (I, II и III триместры), рожениц (I период родов) и беременных с угрозой преждевременных родов (УПР) было показано [1, 2], что окситоцин в зависимости от его концентрации либо снижает СОЭ, либо не влияет на нее. Так, в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} МЕ/мл окситоцин статистически значимо снижал СОЭ, в концентрациях 10^{-4} и 10^{-2} МЕ/мл – не влиял, а в концентрации 10^{-3} МЕ/мл снижал СОЭ, но это характерно лишь для рожениц, но не для женщин с УПР. Это говорит о том, что в родах, вероятно, повышается экспрессия окситоциновых рецепторов (ОР) в миоцитах матки и в эритроцитах. В цитируемых работах [1,2] было высказано предположение о наличии как минимум двух популяций ОР. Одна из них проявляет высокую чувствительность к окситоцину у всех

женщин, и ее экспрессия не меняется при беременности, в родах и при УПР. Вторая популяция ОР обладает более низкой чувствительностью к окситоцину, а ее экспрессия возрастает в родах, но не при УПР. Однако вопрос о специфичности реакции эритроцитов на окситоцин в данной работе не изучался. Очевидно, что ответ на этот вопрос можно получить, используя атозибан (трактоцил), являющийся селективным антагонистом ОР [2, 4, 5]. В других работах нашей лаборатории [2, 6] при исследовании скорости агглютинации эритроцитов беременных женщин и рожениц показано, что водорастворимый аналог прогестерона дидрогестерон («Дюфастон», 10^{-9}–10^{-6} г/мл) повышает эффективность активации альфа-АР эритроцитов рожениц (I период родов) и женщин с УПР, не влияя на этот показатель у эритроцитов беременных женщин. Авторы объяснили этот модулирующий эффект Дюфастона его влиянием на мембранные рецепторы прогестерона, ассоциированные с G-белком, среди которых, как известно, различают три изоформы – mPRальфа, mPRбета и mPRгамма [2, 7]. Вопрос о характере влияния прогестерона на окситоцинзависимую СОЭ ранее не изучался. С учетом перспективы применения метода оценки хемореактивности эритроцитов в акушерстве и была сформулирована цель работы.

Цель работы: оценить причастность окситоциновых рецепторов (ОР) к изменению СОЭ беременных женщин под влиянием окситоцина, используя с этой целью селективный антагонист ОР атозибан (трактоцил), а также изучить влияние прогестерона на окситоцинзависимую СОЭ беременных (I и III триместры) женщин и женщин с УПР.

Материал и методы

Проведено две серии исследований. В серии 1 исследовали гепаринизированную венозную кровь 10 женщин (II триместр неосложненной беременности), оценивая влияние атозибана (трактоцил, 10^{-6} г/мл) на эффекты окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл). В серии 2 исследовали гепаринизированную кровь 10 женщин (I и III триместры неосложненной беременности) и 11 женщин с угрозой преждевременных родов (УПР, 22–35 недель), оценивая влияние дидрогестерона (Дюфастона, 10^{-6} г/мл) на СОЭ при наличии в среде окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл). Кровь получали с личного согласия исследуемых в женской консультации и Кировском областном перинатальном центре, используя для этого вакуумные пробирки для забора венозной крови с Li-гепарином объемом 6 мл (фирма Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., LTD).

СОЭ гепаринизированной венозной крови определяли по методу Панченкова [8], но без использования цитрата натрия. Подобная модификация оценки СОЭ предложена и апробирована нами ранее [1, 2, 9]. Окситоцинзависимую СОЭ оценивали по принципу, предложенному Е.В. Коловобой с соавт. [10], используя нашу модификацию [1, 2, 9]. Для этого предварительно кровь разбавляли в соотношении 10:1 раствором Кребса (контроль) или раствором Кребса, содержащим исследуемое вещество в соответствующей концентрации – окситоцин (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл), или смесь окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) с атозибанм (10^{-6} г/мл, серия 1), или смесь окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) с дидрогестроном (10^{-6} г/мл, серия 2). Для этого на предметное стекло с помощью микродозатора «Ленпипет» (100–1000 мкл) наносили гепаринизированную кровь в объеме 200 мкл из пробирки, затем с помощью микродозатора «Ленпипет» (5–40 мкл) добавляли раствор Кребса или раствор Кребса с исследуемым веществом (веществами) в объеме 20 мкл. После перемешивания смесь набирали в капилляр Панченкова до метки «0», устанавливали в штатив в вертикальном положении и через 60 минут (при 20°С) измеряли высоту столбика плазмы, образующейся в результате оседания эритроцитов. Для каждой испытуемой использовали 12 капилляров Панченкова, в том числе

ТАБЛИЦА 1.

СОЭ (в мм/час и процентах к контролю; медиана и 25 и 75 центили) у женщин (II триместр неосложненной беременности) в присутствии окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) или окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) совместно с атозибаном (10^{-6} г/мл)

Условия	Окситоцин		Окситоцин + атозибан	
	мм/час	%	мм/час	%
Контроль	35 (31;47)	100 (100;100)	33 (22;45)	100 (100;100)
Окситоцин 10^{-7} МЕ/мл	25 (14;39)	73 (52;107)	34 (28;46)	100 (99;158)
Окситоцин 10^{-6} МЕ/мл	35 (31;43)	95 (88;108)	38* (32;53)	130* (105;217)
Окситоцин 10^{-5} МЕ/мл	35 (30;45)	94 (91;117)	36* (32;47)	110* (107;185)
Окситоцин 10^{-4} МЕ/мл	39 (31;48)	102 (97;116)	41* (31;50)	137* (124;232)
Окситоцин 10^{-3} МЕ/мл	32 (24;44)	93 (84;107)	35* (35;51)	138* (112;220)

***Примечание:** * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05 по критерию Уилкоксона). Различия между отдельными концентрациями окситоцина или смеси окситоцина с атозибаном статистически не значимы (p>0,05) по критерию Манна-Уитни.*

ТАБЛИЦА 2.

СОЭ (в процентах к контролю; медиана и 25 и 75 центили) беременных женщин, в том числе с УПР, в присутствии окситоцина (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) или окситоцина(10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл) совместно с прогестероном (10^{-6} г/мл)

Условия	Беременные (I и III триместры) без УПР		Беременные (22-35 недель) с УПР	
	Окситоцин	Окситоцин + прогестерон	Окситоцин	Окситоцин + прогестерон
Контроль мм/час	31,5 (19;40)	33 (20;47)	49 (42;69)	54 (43;62)
Окситоцин 10^{-7} МЕ/мл	86 (63;150)	110 (90;154)	65 (52;102)	22* (17;82)
Окситоцин 10^{-6} МЕ/мл	104,5 (55;132)	91 (61;120)	57* (27;103)	21,5* (11;79)
Окситоцин 10^{-5} МЕ/мл	90 (65;135)	77 (21;165)	82,5 (17;106)	37* (27;90)
Окситоцин 10^{-4} МЕ/мл	114 (94;148)	91 (15;162)	83 (58;108)	18* # (11;79)
Окситоцин 10^{-3} МЕ/мл	94,5 (88;149)	107,5 (90;153)	100 (74;110)	57,5* # (24;92)

***Примечание:** * – различие с контролем статистически значимо (p<0,05 по критерию Уилкоксона). Различия между отдельными концентрациями окситоцина или смеси окситоцина с прогестероном статистически незначимы (p>0,05) по критерию Манна-Уитни.*

в серии 1 капилляр с раствором Кребса (РК, контроль 1), или с РК и с атозибаном (10^{-6} г/мл; контроль 2), 5 капилляров с окситоцином в концентрациях 10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл и 5 капилляров с окситоцином в концентрациях 10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл + атозибан (10^{-6} г/мл). В серии 2 также использовали 12 капилляров, в которых вместо атозибана применяли дидрогестестерон (10^{-6} г/мл). В работе использовали окситоцин (ОАО «Синтез» Курган), водорастворимый аналог прогестерона дидрогестерон «Дюфастон» (Abbott, Нидерланды), атозибан «Трактоцил» (Ферринг ГмбХ). Раствор Кребса содержал (мМ) NaCl – 136; KCl – 4,7; $CaCl_2$ – 2,52; $MgCl_2$ – 1,2; KH_2PO_4 – 0,6; $NaHCO_3$ – 4,7; $C_6H_{12}O_6$ – 11 (pH=7,4).

Результаты исследования, в том числе их различия, оценивали методами непараметрической статистики [11], используя для зависимых выборок критерий Уилкоксона, а для независимых – критерий Манна–Уитни, и считали различия статистически значимыми (*) при $p<0,05$. Результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 центилей.

Результаты и их обсуждение

Серия 1. Влияние атозибана на эффективность активации окситоциновых рецепторов эритроцитов женщин с физиологическим течением беременности. Установлено (таблица 1), что окситоцин во всех исследованных концентрациях сам по себе не изменял СОЭ. Исключение составил окситоцин в концентрации 10^{-7} МЕ/мл, который снижал СОЭ до 73%, но это снижение было статистически незначимо ($p>0,05$). Атозибан 10^{-6} сам по себе не изменял СОЭ (контроль), но существенно изменял реакцию эритроцитов на окситоцин во всех исследованных концентрациях – на фоне атозибана окситоцин в концентрации 10^{-7} МЕ/мл уже не снижал СОЭ, а в концентрациях 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл статистически значимо повышал СОЭ соответственно – до 130%, 110%, 137% и 138% от контроля 2. Отметим, что в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс, проведенными в нашей лаборатории [12], атозибан в концентрации 10^{-8}–10^{-6} г/мл блокировал стимулирующий эффект окситоцина (10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл). Это подтверждает представление о нем как о специфическом антагонисте ОР [4, 5]. Таким образом, результаты исследования позволяют заключить, что изменение СОЭ под влиянием окситоцина происходит за счет активации специфических ОР, которые, как известно, относятся к рецепторам, ассоциированным с G-белком [2, 13]. Мы не исключаем наличие двух типов ОР, так как на фоне блокады ОР атозибаном окситоцин в концентрациях 10^{-6}–10^{-3} МЕ/мл повышает СОЭ. В связи с этим, предлагаем один тип ОР называть как атозибанчувствительные ОР, а второй тип как атозибаннечувствительные ОР. Вопрос о том, как меняется экспрессия этих двух типов рецепторов при беременности, в том числе при УПР и в родах в эритроцитах и других клетках организма, в том числе в миоцитах матки, требует дополнительных исследований.

Серия 2. Влияние прогестерона на эффективность активации окситоциновых рецепторов интактных эритроцитов женщин с физиологическим течением беременности и у женщин с УПР. Установлено (таблица 2), что окситоцин не оказывал выраженного влияния на СОЭ женщин с физиологическим течением беременности, хотя ранее было показано [1, 2], что окситоцин (10^{-6} МЕ/мл) вызывает снижение СОЭ. Не исключено, что характер изменения СОЭ под влиянием окситоцина индивидуален для беременных женщин. Действительно, анализ данных, представленный в предыдущей работе [1], показывает, что процент случаев снижения СОЭ под влиянием окситоцина зависит от его концентрации, срока беременности и наличия родовой деятельности. Показано (таблица 2), что у женщин с УПР окситоцин в концентрации 10^{-6} МЕ/мл в отличие от женщин с физиологическим течением беременности статистически значимо снижает СОЭ, однако в других концентрациях (10^{-7}, 10^{-5}, 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл) окситоцин не изменял СОЭ. Установлено, что у женщин с физиологическим течением беременности дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влиял на СОЭ и на способность окситоцина изменять СОЭ, а у женщин с УПР он не влиял на СОЭ, но существенно повышал способность окситоцина снижать СОЭ. Этот феномен установлен для всех исследованных нами концентраций окситоцина (10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл), а его наличие мы объясняем влиянием прогестерона на мембранные рецепторы эритроцитов, среди которых, как отмечалось выше, выделяют три изоформы – mPRальфа, mPRбета и mPRгамма [2, 7]. Результаты наших исследований означают, что у женщин с УПР, в отличие от женщин без УПР, активация мембранных рецепторов прогестерона существенно повышает эффективность активации атозибанчувствительных ОР, для которой характерно снижение СОЭ. Мы не исключаем, что при УПР меняется экспрессия ядерных рецепторов прогестерона типа PR-B, в связи с чем меняется экспрессия мембранных рецепторов прогестерона. Клинически это проявляется симптомами УПР, а в лабораторных условиях – повышением эффективности активации ОР эритроцитов под влиянием прогестерона. Наши данные пока противоречат представлению о том, что при УПР прогестерон должен блокировать сократительную деятельность матки, в том числе за счет ингибирования реакции миоцитов матки на окситоцин [2]. Это противоречие может быть объяснено лишь тем, что при УПР в миоцитах матки беременных женщин еще нет тех видов мембранных рецепторов прогестерона, за счет которых прогестерон повышает эффективность активации атозибанчувствительных окситоциновых рецепторов. Полагаем, что исследование влияния прогестерона на окситоцинзависимую СОЭ может быть полезным при диагностике УПР и при оценке вероятности перехода УПР в преждевременные роды.

Выводы

1. Атозибан (10^{-6} г/мл) блокирует способность окситоцина (10^{-7} МЕ/мл) снижать СОЭ беременных женщин и приводит к повышению СОЭ под влиянием окситоцина в концентрациях 10^{-6}–10^{-3} МЕ/мл. Это дает основание говорить о двух типах окситоциновых рецепторов – атозибанчувствительных и атозибаннечувствительных.

2. Прогестерон не повышает эффективность активации атозибанчувствительных рецепторов окситоцина у женщин с физиологическим течением беременности, но существенно повышает ее у женщин с УПР. Следовательно, у женщин с УПР, не перешедшей в преждевременные роды,

характер изменения СОЭ под влиянием окситоцина становится зависимым от прогестерона.

3. Перспективно изучение влияния прогестерона на окситоцинзависимую СОЭ беременных женщин с целью диагностики УПР, вероятности перехода УПР в преждевременные роды и для оценки срока наступления срочных родов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бушкова Е. Н., Безмельцева О.М., Марьина А. В.Влияние окситоцина, ацетилхолина и адреналина на скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: мат-лы VII всероссийской молодежной научной конференции. Киров: Издательство «Веси», 2015. С. 23-28.

Bushkova E. N., Bezmel'ceva O.M., Mar'ina A. V.Vliyanie oksitocina, acetilholina i adrenalina na skorost' osedaniya ehritrocitov geparinizirovannoj venoznoj krovi beremennyh zhenshchin i rozhenic // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: mat-ly VII vserossijskoj molodezhnoj nauchnoj konferencii. Kirov: Izdatel'stvo «Vesi», 2015. C. 23-28.

2. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Хлыбова С.В., Дмитриева С. Л., Братухина О.А., Попова В.С., Шушканова Е.Г. Хемореактивность эритроцитов как отражение течения беременности и родов (обзор литературы). Вестник уральской медицинской академической науки. 2015. № 4. С. 143-150.

Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Khlybova S.V., Dmitrieva S. L., Bratukhina O.A., Popova V.S., Shushkanova E.G. Hemoreaktivnost' ehritrocitov kak otrazhenie techeniya beremennosti i rodov (obzor literatury). Vestnik ural'skoj medicinskoj akademicheskoj nauki. 2015. № 4. S. 143-150.

3. Безмельцева О. М., Махнева А. И., Шушканова Е.Г., Циркин В.И, Черепанова Т.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С., Хлыбова С.В., Костяев А.А. Влияние окситоцина на скорость агглютинации эритроцитов человека, индуцированной изогемагггглютинирующей сывороткой. Медицинский альманах. 2014. № 5. С. 71-74.

Bezmel'ceva O. M., Mahneva A. I., Shushkanova E.G., Tsirkin V.I, Cherepanova T.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S., Khlybova S.V., Kostyaev A.A. Vliyanie oksitocina na skorost' agglyutinacii ehritrocitov cheloveka, inducirovannoj izogemaggglyutiniruyushchej syvorotkoj. Medicinskij al'manah. 2014. № 5. S. 71-74.

4. Hadar E., Melamed N., Aviram A., Raban O., Saltzer L., Hiersch L., Yogev Y. Effect of an oxytocin receptor antagonist (atosiban) on uterine electricalactivity. Am J Obstet Gynecol. 2013. V. 209. № 4. 384.

5. Rozenberg P. [A review on tocolysis] [Article in French]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2015. V. 44. № 8. P. 752-759.

6. Циркин В.И., Бышева М.В., Чистякова Л.В., Дмитриева С.Л., Черепанова Т.В, Братухина О.А., Костяев А.А., Марьина А.В. Влияние прогестерона и эстрогена на скорость агглютинации и адренореактивность эритроцитов беременных женщин и рожениц. Медицинский альманах. 2015. № 4 (39). С. 52-55.

Tsirkin V.I., Bysheva M.V., Chistyakova L.V., Dmitrieva S.L., Cherepanova T.V, Bratuhina O.A., Kostyaev A.A., Mar'ina A.V. Vliyanie progesterona i ehstrogena na skorost' agglyutinacii i adrenoreaktivnost' ehritrocitov beremennyh zhenshchin i rozhenic. Medicinskij al'manah. 2015. № 4 (39). S. 52-55.

7. Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus Int J Dev Biol. 2014. V. 58. № 2-4. P. 95-106.

8. Кишкун А. А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 976 с.

Kishkun A. A. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: uchebnoe posobie. M.: GEHOTAR-Media, 2010. 976 s.

9. Филимонова М.С., Безмельцева О. М. Способность прогестерона и эстрогенов изменять скорость оседания эритроцитов гепаринизированной венозной крови беременных женщин и рожениц // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: мат-лы VII всероссийской молодежной научной конференции. Киров: издательство «Веси» 2015 С. 155-159.

Filimonova M.S., Bezmel'ceva O. M. Sposobnost' progesterona i ehstrogenov izmenyat' skorost' osedaniya ehritrocitov geparinizirovannoj venoznoj krovi beremennyh zhenshchin i rozhenic // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: mat-ly VII vserossijskoj molodezhnoj nauchnoj konferencii. Kirov: izdatel'stvo «Vesi» 2015 S. 155-159.

10. Колобова Е.В., Дворянский С.А., Ноздрачев А.Д., Циркин В.И. Оценка b-адренореактивности эритроцитов по скорости их оседания на фоне адренергических средств. Доклады академии наук. 1998. Т. 358. № 5. С. 695-698.

Kolobova E.V., Dvoryanskij S.A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Ocenka b-adrenoreaktivnosti ehritrocitov po skorosti ih osedaniya na fone adrenergicheskih sredstv. Doklady akademii nauk. 1998. T.358. № 5. S. 695-698.

11. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с английского. М.: Практика, 1999. 459 с.

Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika / Per. s anglijskogo. M.: Praktika, 1999. 459 s.

12. Кадочникова А. С., Крикун А. Д., Марьина А. В., Суворов М. Ю. Влияние 10-минутного воздействия прогестерона на сократительные эффекты окситоцина и серотонина и влияние атозибана на сократительные эффекты окситоцина в опытах с продольными полосками рога матки небеременных крыс // Вопросы фундаментальной и прикладной физиологии в исследованиях студентов вузов: Мат-лы VIII всероссийской молодежной научной конференции. Киров: издательство «Веси», 2016. С. 74-79.

Kadochnikova A. S., Krikun A. D., Mar'ina A. V., Suvorov M. YU. Vliyanie 10-minutnogo vozdejstviya progesterona na sokratitel'nye ehffekty oksitocina i serotonina i vliyanie atozibana na sokratitel'nye ehffekty oksitocina v opytah s prodol'nymi poloskami roga matki neberemennyh krys // Voprosy fundamental'noj i prikladnoj fiziologii v issledovaniyah studentov vuzov: Mat-ly VIII vserossijskoj molodezhnoj nauchnoj konferencii.- Kirov: izdatel'stvo «Vesi», 2016. S. 74-79.

13. Yulia A., Johnson M.. Myometrial oxytocin receptor expression and intracellular pathways. Minerva Ginecol. 2014. V. 66. № 3. P. 267-280.

УДК: [618.2/.7+616.379-008.64]-07
Код специальности ВАК: 14.01.02, 14.01.01, 14.01.04

ОСОБЕННОСТИ ПЛАНИРОВАНИЯ И ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР)

Н.А. Яркова, Н.Ю. Григорьева, Т.В. Власова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Яркова Наталья Александровна *– e-mail: n.yarkova@mail.ru*

Проблема, связанная с наступлением беременности у женщин с сахарным диабетом, требует особого внимания к мониторированию состояния беременной, поскольку существует повышенный риск неблагоприятного исхода беременности как для женщины, так и для плода. Ежегодное увеличение численности больных сахарным диабетом, в том числе женщин репродуктивного возраста, повышает актуальность проблемы, связанной с планированием и ведением беременности у данной категории больных. В настоящей статье рассмотрены основные вопросы, связанные с планированием и ведением беременности у женщин с сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, прегестационный сахарный диабет.

A problem associated with the onset of pregnancy in women with diabetes, requires special attention to monitoring the state of the pregnant woman, because there is an increased risk of adverse pregnancy outcomes for both woman and fetus. The annual increase in the number of diabetic patients, including women of reproductive age, increases the urgency of the problem related to the planning and management of pregnancy in these patients. This article reviews the major issues related to the planning and management of pregnancy in women with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, pregnancy, pregestational diabetes mellitus.

В последние годы распространенность сахарного диабета (СД) увеличивается во всех странах мира. Сахарным диабетом страдают 0,3% женщин репродуктивного возраста, в 0,2–0,3% случаев всех беременностей женщина исходно имеет диабет, а в 1–14% случаев беременность осложняется выявлением гестационного сахарного диабета (ГСД). Ежегодное увеличение численности больных СД, в том числе женщин репродуктивного возраста, повышает актуальность проблемы, связанной с планированием и ведением беременности на фоне СД [1].

Общеизвестно, что беременность представляет собой сложное метаболическое состояние, включающее в себя изменения в секреции гормонов, на фоне возрастающих потребностей в богатых энергией соединениях, необходимых для роста и развития плода [2].

По современным представлениям главным фактором, определяющим перинатальную смертность, развитие акушерских и гинекологических осложнений, а также прогрессирование сосудистых осложнений СД у матери, является степень компенсации углеводного обмена с первых дней беременности [3]. В основном осложнения, развивающиеся во время беременности, обусловлены отсутствием планирования и неадекватным контролем углеводного обмена. Причем нежелательные исходы для матери и плода в той или иной степени имеют место при любом варианте нарушений углеводного обмена, будет ли это прегестационный СД первого или второго типа или нарушенная толерантность к глюкозе, существующая до беременности, или изменения будут диагностированы только во время беременности [4]. Поэтому проблема, связанная с наступлением беременности у женщин, страдающих сахарным диабетом, требует особого внимания к мониторированию состояния женщины, поскольку существует повышенный риск неблагоприятного исхода беременности, как для женщины, так и для плода. Наличие СД 1 или СД 2 не является противопоказанием к беременности, однако необходимо тщательное наблюдение за женщиной и развитием ее плода для избежания неблагоприятных последствий [1, 5].

Метаболические изменения во время беременности при сахарном диабете

Метаболические изменения, возникшие во время беременности, оказывают вполне предсказуемое действие на пациенток с СД. Иммунная деструкция β-клеток нарушает способность организма компенсировать метаболические эффекты фетоплацентарной системы на метаболизм углеводов, жиров и аминокислот. В результате концентрация глюкозы, жирных кислот, триглицеридов и многих аминокислот в материнской плазме повышается. Восстановление нормального соотношения между уровнем инсулина плазмы и потребностями организма в инсулине может значительно уменьшить негативное влияние СД матери на внутриутробное развитие плода, начиная с зачатия [4, 6]. В настоящее время этот баланс достигается подбором физиологического режима дозирования инсулина, что позволяет нормализовать промежуточный метаболизм матери. Глюкоза является контрольным параметром, который позволяет оценить метаболическую регуляцию у беременных с СД [1, 7]. Для всех беременных с сахарным диабетом характерны различные варианты декомпенсации нарушений углеводного обмена, и прежде всего диабетический кетоацидоз (ДКА), являющийся признаком

крайней степени инсулиновой недостаточности. ДКА может возникать на всех этапах развития беременности, особенно у больных СД 1-го типа [3, 6].

Поздние осложнения беременности, такие как преэклампсия, наблюдаются у 70% женщин с прегестационным сахарным диабетом. Причину такой высокой частоты выявления преэклампсии у этой категории беременных связывают с развитием микроангиопатии, особенно у больных со стажем заболевания более 10 лет. Но даже гестационный диабет, выявляемый только во время беременности, сопряжен с развитием преэклампсии у 43% женщин, что свидетельствует о начале обменных нарушений и изменений в микроциркуляторном русле задолго до фактической постановки диагноза «диабет» [2, 4].

Многоводие — еще одно акушерское осложнение, наблюдаемое у женщин с прегестационным диабетом — 30–60% случаев, при ГСД наблюдается у 10% беременных. Считается, что многоводие при СД развивается из-за полиурии плода в результате повышения перехода глюкозы от матери к плоду, нарушения секреции и всасывания амниотической жидкости, фетоплацентарной недостаточности, ассоциируется с аномалиями развития плода, инфекционными осложнениями. У беременных с прегестационным и гестационным диабетом повышена вероятность развития самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов — от 15 до 31% в зависимости от типа диабета [7, 8].

Кроме развития возможных осложнений беременности, у женщины с СД повышен риск развития нарушений у плода уже на этапе эмбрио- и фетогенеза [2]. До 9–12-й недели беременности у эмбриона отсутствует собственный инсулин и не проникает материнский, а глюкоза проходит беспрепятственно. Гипергликемия матери приводит к повышению концентрации глюкозы в кровотоке плода, что ведет к повышенному риску формирования врожденных пороков развития (ВПР). Характерны такие врожденные пороки развития, как синдром каудальной дисплазии (отсутствие или гипоплазия крестца, копчика, иногда поясничных позвонков, недоразвитие бедренных костей), пороки головного мозга (анэнцефалия — в 9 раз больше), пороки мочевыводящих путей (аплазия почек, удвоение мочеточников), сердца — в 5 раз чаще, транспозиция органов, пороки развития костей лицевого черепа [9]. С 12-й недели внутриутробного периода начинается функционирование фетальной поджелудочной железы [10]. Постоянная гипергликемия у женщины в этот период является причиной реактивной гипертрофии и гиперплазии β-клеток поджелудочной железы у ее плода — развивается гиперинсулинемия. Гиперинсулинемия ведет к формированию макросомии плода, что является причиной высокой частоты родового травматизма и асфиксии новорожденных. Кроме того, повышенная секреция инсулина угнетает синтез лецитина в легких плода и повышает риск развития синдрома дыхательных расстройств до 30% у новорожденных. У таких детей повышена частота развития транзиторного тахипноэ. Также гиперинсулинемия приводит к высокому риску развития гипогликемических состояний у новорожденного, в том числе тяжелых, в раннем послеродовом периоде [5, 7].

Особенности планирования и ведения беременности при сахарном диабете

Планирование беременности, ранняя диагностика и лечение осложнений диабета являются крайне важными для успешного завершения беременности и хорошего прогноза для ребенка у пациенток с прегестационным СД. Беременность, развившаяся на фоне сахарного диабета, сопровождается риском для здоровья матери и плода [1, 4, 11]. В таблице 1 перечислены риски, которые угрожают матери и плоду во время беременности у женщин, страдающих СД.

ТАБЛИЦА 1.

Влияние сахарного диабета на исходы беременности: риски для матери и плода

Риск для матери с сахарным диабетом	Риск для плода/ребенка
Высокая частота самопроизвольных абортов	Макросомия
Прогрессирование сосудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ИБС)	Высокая перинатальная смертность
Более частое развитие гипогликемии, кетоацидоза	Врожденные пороки развития
Более частые осложнения беременности (поздний гестоз, инфекция, многоводие)	Неонатальные осложнения
	Риск развития СД 1-го типа в течение жизни: около 2% – при СД 1-го типа у матери; около 6% – при СД 1-го типа у отца; более 30% – при СД 1-го типа у обоих родителей

ТАБЛИЦА 2.

Препараты инсулина, разрешенные к применению во время беременности

Вид инсулина	Международное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро Инсулин аспарт	Хумалог НовоРапид	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман Рапид ГТ	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Изофан-инсулин человеческий генно-инженерный	Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман Базал ГТ	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин детемир	Левемир	через 1–2 ч	не выражен	до 24 ч

Планирование беременности у больных сахарным диабетом

Осложнения СД во время беременности во многом зависят от степени метаболического контроля беременной [4]. Ранние осложнения, самопроизвольные аборты и ВПР у плода предопределяются уровнем глюкозы в крови во время зачатия и могут быть предотвращены в том случае, если беременность наступила на фоне эугликемии или, насколько возможно, близком к этому состоянию [10, 12]. Исходя из сказанного выше, беременность пациенток с СД должна тщательно планироваться. Эффективный метод контрацепции следует применять до тех пор, пока не будут проведены обследование и подготовка к беременности [1, 13].

Основные методы по подготовке к беременности: 1) обучение в «школе диабета» и информирование пациентки с СД о возможном риске для матери и плода; 2) достижение идеальной компенсации за 3–4 месяца до зачатия: глюкоза плазмы натощак/перед едой до 6,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 2 ч после еды до 7,8 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) <6,0%; 3) контроль артериального давления (не более 130/80 мм рт. ст.), при артериальной гипертензии – антигипертензивная терапия (отмена ингибиторов АПФ до прекращения применения контрацепции); 4) оценка состояния щитовидной железы: определение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина 4 (св. Т4) и антитела к тиреопероксидазе (АТ к ТПО).

Ведение беременности у больных сахарным диабетом

Первое – это соблюдение рационального, правильного питания. Вопросы соблюдения диетических рекомендаций у беременных с СД по настоящее время остаются предметом периодической дискуссии. После многих лет использования низкокалорийной диеты в 1979 г. Американская диабетическая ассоциация предложила нормокалорийную диету, состоящую из 20% белков, менее 30% жиров и 50–60% углеводов, с ограничением холестерина, насыщенных жирных кислот и богатую волокнами [4]. Прием пищи в течение дня должен быть распределен таким образом, чтобы не было гипергликемических пиков и эпизодов долгого голодания. Диета предполагает шесть приемов пищи в день, три из которых являются основными и три дополнительными – утром, в полдень и перед сном, для предотвращения ночной гипогликемии [3, 13].

Диета у беременных с СД и ожирением также является предметом спора. В основном считается, что беременность не самое подходящее время для снижения массы тела. Не рекомендуется очень строгая диета, так как она может стать причиной возникновения кетонурии, ассоциированной со снижением интеллектуального коэффициента у будущего потомства. Peterson и Jovanovic предложили следующую диету для беременных с СД: 30 ккал/кг фактической массы тела – для беременных с нормальной массой тела; 24 ккал/кг для женщин с умеренно выраженным ожирением (120–150% идеальной массы тела) и 12 ккал/кг – для женщин с сильно выраженным ожирением (больше 150% идеальной массы тела), содержащую 20% белков, 40% жиров и 40% углеводов [4, 14]. Если продукт имеет маркировку с указанием содержания углеводов на 100 граммов, можно посчитать количество углеводов в определенном весе продукта и необходимую дозу инсулина для их усвоения. Для упрощения подсчета углеводов в немаркированных продуктах, таких как овощи, фрукты и т. д., было введено условное понятие – хлебная единица (ХЕ). Под 1 ХЕ подразумевается 10–12 грамм «чистых» углеводов, которые содержатся в определенном количестве продукта и при всасывании в кровь повышают уровень сахара на 1,7–2,2 ммоль/л, если не ввести инсулин короткого действия на еду [13, 15]. Если вне беременности колебания уровня сахара в крови в 3–4 ммоль/л допустимы, то во время вынашивания ребенка они являются основной причиной развития диабетической фетопатии [3, 10]. Следовательно, во время беременности для стабильной компенсации СД необходимо учитывать именно граммы углеводов, то есть взвешивать продукт на кухонных электронных весах.

Второе – это адекватная инсулинотерапия вне зависимости от типа предгестационного диабета, так как любые пероральные сахароснижающие средства во время беременности противопоказаны [1, 4, 13]. Схемы инсулинотерапии и дозы зависят от типа СД и индивидуальных потребностей пациентки. Во время беременности инсулинотерапия применяется как при СД 1-го типа, так и при СД 2-го типа и ГСД, когда не удается достичь компенсации посредством диеты или диеты и физических упражнений [15–17]. Средняя потребность в инсулине составляет 0,86 Ед/кг в I триместре беременности, 0,95 Ед/кг во II триместре и 1,2 Ед/кг в III триместре [15]. Продолжительное подкожное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы имеет теоретические преимущества по сравнению с многоразовым введением доз, так как лучше стимулирует физиологическую секрецию [3, 15]. Чтобы правильно подобрать и отрегулировать дозы инсулина, необходимо измерять уровень сахара в крови 7–8 раз в день: натощак, до еды, через 1 час после еды, перед сном и в 3 часа ночи [13]. Виды инсулинов, которые в настоящее время можно использовать у беременных с СД, представлены в таблице 2 [1, 4, 10, 13].

Основные правила ведения беременности у больных СД:

1. Соблюдение адекватной диеты: питание с достаточным количеством углеводов для предупреждения «голодного кетоза».

2. Использование препаратов инсулина человека короткой и средней продолжительности действия, аналогов инсулина ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глюлизин).

3. Введение дозы инсулина, необходимой для достижения нормогликемии: суточная потребность в инсулине во второй половине беременности может резко увеличиваться, вплоть до 2–3 раз, в сравнении с исходной потребностью до беременности.

4. Ежедневный самоконтроль гликемии: не менее 7 раз в сутки (перед и после приемом пищи, на ночь, при необходимости в 3:00 и 6:00).

5. Цели лечения по гликемии: глюкоза плазмы натощак/перед едой/перед сном/3 ч <5,1 ммоль/л; глюкоза плазмы через 1 час после еды <7,0 ммоль/л; уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) <6, %.

6. Контроль ацетонурии, особенно при раннем гестозе и после 28–30 недель беременности (повышение потребности в инсулине и риск диабетического кетоацидоза).

7. Контроль HbA1c не реже 1 раза в триместр.

8. Фолиевая кислота 500 мкг в сутки до 12-й недели включительно; йодид калия 250 мкг в сутки в течение всей беременности – при отсутствии противопоказаний.

9. Осмотр офтальмолога (глазное дно с расширением зрачка) – 1 раз в триместр, при развитии пролиферативной или выраженном ухудшении препролиферативной диабетической ретинопатии – безотлагательная лазеркоагуляция.

10. Наблюдение акушера-гинеколога, эндокринолога или диабетолога (измерение массы тела, артериального давления, общий анализ мочи, анализ мочи на микроальбуминурию): до 34 недель беременности – каждые 2 недели; после 34 недель – еженедельно.

11. Антибиотикотерапия при выявлении инфекции мочевыводящих путей (пенициллины в I триместре, пенициллины или цефалоспорины – во II или III триместрах).

12. Антенатальная оценка состояния плода (УЗИ, кардиотокография по назначению акушера-гинеколога).

Третье – это наблюдение за ростом и самочувствием плода [4, 17]. Макросомия является самым очевидным проявлением диабетической фетопатии, в связи с чем у беременных с СД целесообразно проведение динамического ультразвукового сканирования. В литературе представлено много ультразвуковых предикторов макросомии, но, вероятнее всего, самыми надежными показателями являются измерения окружности живота плода. Проведение динамического УЗ-сканирования может выявить начало акселерации роста [9, 10, 17].

Благодаря проведению лечебных и профилактических мероприятий смертность и заболеваемость плода при СД у матери значительно снизилась. Но возросла потребность в использовании методов, с помощью которых возможно определить состояние плода и потенциальный риск ухудшения его состояния. Динамическая регистрация сердечного ритма плода перед родами является преимущественным методом контроля самочувствия плода [18].

Заключение

У женщин с сахарным диабетом декомпенсация углеводного обмена в любом триместре беременности является главной причиной большинства акушерских и перинатальных осложнений [1, 4, 10].

Гипергликемия у матери в течение первых недель беременности четко ассоциирована с высокой частотой самопроизвольных абортов и врожденных пороков развития плода. Гипергликемия у матери на более поздних сроках беременности (после завершения органогенеза) стимулирует гиперинсулинемию у плода и приводит к развитию макросомии. Макросомия наблюдается у 27–62% детей, рожденных матерями, страдающими СД (по сравнению с 10% в здоровой популяции), и является не только частой причиной оперативного родоразрешения, травматизма при родах, перинатальной смертности, но и опасных неонатальных осложнений, таких как гипогликемия, гипертрофическая кардиомиопатия, полицитемия, гипербилирубинемия и др. [2, 10, 18]. Хроническая декомпенсация СД во второй половине беременности способствует развитию тяжелой гипоксии и ацидоза плода, являющихся причиной высокой перинатальной смертности и различных нарушений функции центральной нервной системы в будущем (задержка интеллектуального и психомоторного развития, гипертензионный синдром и др.) [10, 17]. Кроме того, материнская гипергликемия и фетальная гиперинсулинемия ассоциируются с последующим высоким риском развития ожирения и нарушений углеводного обмена у детей.

Работы последних десятилетий доказали, что поддержание в течение всей гестации у матери гликемии, близкой к норме, позволяет существенно снизить перинатальную заболеваемость и смертность, частоту возникновения преэклампсии и преждевременных родов, а также избежать у беременной с СД прогрессирования микрососудистых осложнений диабета [5, 7, 10]. Хорошо известно, что при наличии СД на фоне наступившей беременности создаются условия для декомпенсации углеводного обмена, что резко отягощает прогноз и для матери, и для плода. Тщательный контроль и четкое ведение беременности у женщин с СД приводит к существенному улучшению исходов беременности. Оптимизация контроля гликемии, выявление и стабилизация поздних осложнений СД и сопутствующих заболеваний у женщин с СД – вот основные задачи, которые ставит врач перед женщиной еще до зачатия и на протяжении всей беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. М.: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство». 2011. 808 с.

Dedov I.I., Shestakova M.V. Saharnyi diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: OOO Izdatel'stvo "Medicinskoe informacionnoe agentstvo". 2011. 808 s.

2. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 352 с.

Sidel'nikova V.M. E'ndokrinologiya beremennosti v norme I pri patologii. 2-e izd. M. MEDpress-inform. 2009. 352 s.

3. Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет и беременность. Фарматека. 2000. № 5. С. 30-36.

Arbatskaya N. YU. Saharnyi diabet I beremennost'. Farmateka. 2000. № 5. S. 30-36.

4. Эндокринные заболевания и беременность в вопросах и ответах. Руководство для врачей /под ред. И.И. Дедова, Ф.Ф. Бурумкуловой М.: Е-ното, 2015. 272 с.

E'ndokrinnye zabolevaniya I beremennost' v voprosah I otvetah. Rukovodstvo dlya vrachej / pod red. I.I. Dedova, F.F. Burumkulovoj. M.: E-noto, 2015. 272 s.

5. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the diabetes control and complications trial. Am. J. Obstet. Gynecology. 1996. Vol. 174.P. 1343-1353.

6. Catalono P.M., Tyzbir E.D., Roman N.M. Longitudinal changes in insulin relase and insulin resistance in non-obese pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecology 1991. Vol. 165. P. 1667-1672.

7. DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Triai. Diabetes Care. 2000. Vol. 23. P. 1084-1100.

8. Hod M., Merlob P., Friedman S. Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers. Eur. J. Obstet Gynecoljgy Reprod. Biol. 1992. Vol. 44. P. 111.

9. Ishimatsu J., Yoshimura O., Manabe A., Hotta M., Matsunaga T. Umbilical artery blood flow velocity waveforms in pregnancy complicated by diabetes mellitus. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2002. Vol. 248. P. 123-127.

10. Reece E.A., Donald R., Gabbe G. Diabetes in women. Adolescence, pregnancy and menopause. 2004. P. 129-135.

11. Sadovsky A., Ohela G. Decreased fetal activity in complications of pregnancy. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 1986. Vol. 24. P. 443-446.

12. Mathiesen E.R. Maternal Glycaemic Control and Hypoglycaemia in Type 1 Diabetic Pregnancy. Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 771-776.

13. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск). М. 2015. 105 с.

Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritm specializirovannoj medicinskoj pomoshi bol'nym saharnym diabetom (7 vypusk). M. 2015. 105 s.

14. Wing R.R. Behavioral treatment of obesity. Its application to type II diabetes. Diabetes Care. 1993. Vol. 193.

15. Gabbe S.G., Holing E., Temple P. Benefits, risks, costs and patients satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. Am. J. Obstet. Gynecology. 2000. Vol. 182. P. 1283.

16. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. Diabetes Care. 2000. Vol. 23, suppl 1. P. 77-79.

17. Rossetti L., Giaccari A., DeFronzo R.A. Glocose toxicity. Diaberes Care. 1990. Vol. 14. P. 610-630.

18. Diamond M.P., Reece E.A. Impairment of counter regulatiry hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. Am. O. Obstet. Gynecology. 1992. Vol. 166. P. 70-77.

УДК: 612.821.+612.111.618

Код специальности ВАК: 14.01.01

АДРЕНАЛИН-МОДУЛИРОВАННОЕ ВРЕМЯ НАЧАЛА АГГЛЮТИНАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДУКТОРА АГГЛЮТИНАЦИИ, ПОЛА И ЭТАПА РЕПРОДУКТИВНОГО ПРОЦЕССА У ЖЕНЩИН

В.И. Циркин[1,2], А.В. Марьина[1], А.А. Костяев[3], О.А. Братухина[4], С.Л. Дмитриева[4], Т.В. Черепанова[5], О.М. Безмельцева[1],

[1]ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», г. Киров,
[2]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»,
[3]ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови»,
[4]КОГБУЗ «Кировский областной клинический перинатальный центр»,
[5]КОГБУЗ «Кировская городская больница № 9 Женская консультация»

Циркин Виктор Иванович *– e-mail: tsirkin@list.ru*

Оценивалось время начала агглютинации (ВНА) эритроцитов гепаринизированной венозной крови мужчин, беременных женщин, рожениц и женщин с угрозой преждевременных родов (УПР) при использовании трех видов индукторов агглютинации – моноклональных антител (цоликлона анти-D) и фитогемагглютининов ФГАг и ФГАф, т. е. соответственно солевого экстракта сухих семян гороха посевного (Pisum sativum L.) и фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.). Было установлено, что направленность изменений ВНА под влиянием адреналина (10^{-10}–10^{-5} г/мл) зависит от вида индуктора агглютинации, но в основном определяется полом, а у женщин – этапом репродуктивного процесса. Подтверждено, что у женщин эффективность активации бета2-адренорецепторов эритроцитов возрастает при беременности и снижается в родах и при УПР. Сделан вывод о возможности применения ФГАф и ФГАг как индукторов агглютинации с целью оценки фоновой и БАВ (адреналин, серотонин, окситоцин)-модулированной агглютинации эритроцитов беременных и рожающих женщин, в том числе для определения вероятности перехода УПР в преждевременные роды.

Ключевые слова: эритроциты, агглютинация, фитогемагглютинины, адреналин, серотонин, окситоцин, беременность, роды, угроза преждевременных родов.

It has been estimated the start-time of the agglutination (STA) of heparinized venous blood erythrocytes of men, pregnant women, parturient and women with threatened preterm labor (TPL), using three kinds of inducers of agglutination - monoclonal antibodies Colyclon anti-D) and phytohemagglutinins FGAp and FGAph, ie. respectively saline extract of dry seeds of pea (Pisum sativum L.) and common bean (Phaseolus vulgaris L.). It was established that the alteration of (STA) under the influence of adrenaline (10^{-10}–10^{-5} g/mL), depending on the type of inductor of agglutination, but mainly determined by gender, and at women by stage of the reproductive process. It is confirmed that at women the effectiveness of activation of beta2-adrenergic receptors of erythrocytes increases during pregnancy and is reduced in labor and at threatened preterm labor. It was establish the possibility of using FGAph and FGAp as agglutination inducers to assess the background and BAS (epinephrine, serotonin, oxytocin) –modulated agglutination of erythrocytes of pregnant women and parturient for determining the transition of threatened preterm labor in preterm labor.

Key words: erythrocytes, agglutination, phytohemagglutinins, adrenaline, serotonin, oxytocin, pregnancy, labor, the threat of premature birth.

Введение

В наших работах при использовании сывороточных поликлональных антител (СПА) было установлено, что, исходя из времени начала агглютинации (ВНА), скорость агглютинации эритроцитов у мужчин и женщин изменяется под влиянием адреналина, а направленность этих изменений у женщин зависит от этапа репродуктивного процесса [1–3]. При исследовании эритроцитов мужчин в условиях агглютинации с помощью СПА показано [4], что активация альфа$_1$-адренорецепторов (альфа$_1$-АР) снижает ВНА эритроцитов (т. е. повышает скорость агглютинации), а активация бета$_2$-АР вызывает противоположный процесс; активация же альфа$_2$–АР и бета$_1$-АР не влияет на ВНА. Считается [1–4], что оценка адренореактивности эритроцитов беременных женщин может дать важную информацию о предстоящей дате срочных родов, о наличии угрозы преждевременных родов (УПР) и возможности перехода УПР в преждевременные роды, так как реакция эритроцитов на адреналин у рожениц и у женщин с УПР иная, чем у эритроцитов беременных женщин без УПР (в первом случае ВНА снижается, а во втором – возрастает). Однако возможность использования этого метода была ограничена тем, что при использовании СПА или моноклональных антител как индукторов агглютинации из исследования исключались женщин с 0 группой крови или женщины с Rh-отрицательной кровью. Поэтому перед нами встала задача – найти универсальный индуктор агглютинации. Ранее [5] мы установили, что индукцию эритроцитов человека можно вызвать ФГАг, т. е. фитогемагглютинином из семян гороха посевного (Pisum sativum L.). Но результаты этих исследований не дали хорошего совпадения с данными, полученными ранее при СПА-индуцированной агглютинации [1–3]. Поэтому было решено оценить возможность применения в качестве индуктора агглютинации ФГАф, т. е. фитогемагглютинина из семян фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.) при исследовании БАВ-модулированной агглютинации эритроцитов человека. В литературе сообщается, что ФГАф является панагглютинином, т. е. способен индуцировать агглютинацию эритроцитов независимо от групповой принадлежности крови [6–8].

Цель работы: оценить влияние адреналина (10^{-10}–10^{-5} г/мл) на ВНА эритроцитов мужчин и женщин в зависимости от индуктора агглютинации (моноклональные антитела, фитогемагглютинины ФГАг и ФГАф), а у женщин – от этапа репродуктивного процесса , в том числе у беременных (I, II и III триместры), рожениц (латентная фаза I периода родов) и женщин с угрозой преждевременных родов (УПР). Дополнительной целью работы явилось изучение роли альфа- и бета-адренорецепторов в изменении ВНА под влиянием адреналина в условиях ФГАф-индуцированной агглютинации (на примере эритроцитов беременных женщин, II триместр), а также проверка возможности применения ФГАф как индуктора агглютинации при оценке реакции эритроцитов беременных женщин (III триместр) на окситотоцин (10^{-7}–10^{-3} МЕ/мл), серотонина гидрохлорид (10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} и 10^{-4} г/мл) и водорастворимый гестаген дидрогестерон (Дюфастон, 10^{-8}–10^{-4} г/мл).

Материал и методы

Проведено три серии опытов. В серии 1 (2014–2015 годы) оценивали фоновое и адреналин-модулированное ВНА эритроцитов мужчин и женщин. В серии 2 (2016 г.) исследовали влияние адреноблокаторов (ницерголина, пропранолола и атенолола) на изменение ВНА эритроцитов беременных (II триместр) женщин под влиянием адреналина при использовании ФГАф в качестве индуктора агглютинации. В серии 3 (2016 г.) оценивали возможность применения ФГАф как индуктора агглютинации при оценке реакции эритроцитов беременных женщин (III триместр) на серотонин, окситоцин и водорастворимый гестаген дидрогестерон (Дюфастон).

В серии 1 исследовали гепаринизированную венозную кровь 50 женщин, в том числе 30 женщин в I, II или III триместре физиологически протекающей беременности (по 10 женщин), 10 рожениц (латентная фаза I периода физиологически протекающих родов) и 10 женщин с УПР, у которых кровь получали в момент поступления в стационар, т. е. до начала лечения и у которых удалось предотвратить преждевременные роды. В качестве контрольной группы исследовали 10 мужчин-доноров крови Кировского НИИ гематологии и переливания крови. В сериях 2 и 3 исследовали гепаринизированную венозную кровь 10 беременных женщин (соответственно II и III триместры). У женщин кровь получали в женской консультации или в Кировском областном клиническом перинатальном центре. Забор крови (по 6,0 мл) проводили с личного согласия исследуемых, используя вакуумные пробирки для забора венозной крови с Na-гепарином Ningbo Greetmed Medical Instruments Co., LTD). У всех испытуемых определяли по стандартной методике Rh-принадлежность крови и группу крови по системе АВ0, используя соответственно изосероклон^{TM} анти-D IgM реагент (Фонд развития медицинских и биологических технологий «МеДиКлон», Санкт-Петербург) и цоликлон анти-АВ (ООО «Гематолог», Москва). Время начала агглютинации эритроцитов определяли по разработанному нами методу [1–4]. В качестве индукторов агглютинации использовали изосероклон^{TM} анти-D IgM – реагент (у Rh-отрицательных применяли цоликлон анти-АВ), а также фитогемагглютинины, т. е. солевые экстракты сухих семян гороха посевного (Pisum sativum L.) и фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.). Семена были приобретены осенью 2014 года в торговой сети г. Кирова и использовались во всех сериях. Их измельчали на жерновой кофемолке ручного типа и согласно [9], 1 г навески разводили в 5 мл или в 50 мл раствора Кребса соответственно для получения ФГАг или ФГАф. Раствор Кребса имел следующий состав (мМ): NaCl – 136 мМ; KCl – 4,7 мМ; $CaCl_2$ – 2,52 мМ; $MgCl_2$ – 1,2 мМ; KH_2PO_4 – 0,6 мМ; $NaHCO_3$ – 4,7 мМ; $C_6H_{12}O_6$ – 11 мМ (pH =7,4). Обе взвеси хранили при 4°С как минимум одни сутки. Перед опытом экстракт фильтровали с помощью бумажного фильтра и использовали в течение 1–4 дней, храня его при 4°С.

Для определения ВНА на плоскость (фарфоровая тарелка) при помощи стеклянных глазных пипеток наносили три капли. Первая – это раствор Кребса (для определения фонового ВНА); или раствор адреналина в одной из исследуемых концентраций (10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} и 10^{-5} г/мл

раствора Кребса) в серии 1, или раствор адреналина совместно с одним из адреноблокаторов (атенолол, пропранолол или ницерголин) – в серии 2 раствор других исследуемых веществ (серия 3). Вторая капля – это венозная кровь. Третья капля – один из индукторов агглютинации. Стеклянной палочкой смешивали первые две капли и спустя 10 с к ним примешивали индуктор агглютинации. С этого момента определяли ВНА. В работе использовали адреналина гидрохлорид (ФГУП «Московский эндокринный завод»), пропранолол (анаприлин, ОАО «Уралбиофарм»), атенолол (ОАО «Синтез»), ницерголин (ЗАО «ФП Оболенское»), серотонина гидрохлорид (SIGMA), окситоцин («Синтез», Курган) и водорастворимый гестаген дидрогестерон (Дюфастон, Abbott Biologicals B.V. Нидерланды). С учетом относительно небольшого объема исследований (по 10 исследуемых в каждой группе) и отсутствия (по критерию Шапиро–Уилка) нормального распределения для значений ВНА результаты исследования выражали в виде медианы, 25-го и 75-го центилей, а различия оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона (для зависимых величин) или по критерию Манна–Уитни (для независимых величин), считая их статистически значимыми при $p<0,05$ [10].

Результаты и их обсуждение

Установлено (таблица 1), что направленность изменений ВНА под влиянием адреналина в определенной степени зависит от вида индуктора агглютинации, но в основном определяется полом, а у женщин – этапом репродуктивного процесса.

Действительно, в условиях индукции агглютинации эритроцитов моноклональными антителами (преимущественно анти-D) у мужчин адреналин не влиял на ВНА эритроцитов, у женщин в I триместре он статистически значимо повышал ВНА (10^{-10} и 10^{-9} г/мл) соответственно до 114% и 120% от исходного уровня, у женщин во II триместре он также повышал ВНА (10^{-10} и 10^{-6} г/мл) – соответственно до 118% и 118%; однако у женщин в III триместре беременности, у рожениц и женщин с УПР адреналин не влиял на ВНА. Отметим (таблица 1), что в условиях индукции агглютинации сывороточными поликлональными антителами (СПА), согласно ранее полученным данным [1–4] у мужчин адреналин снижает ВНА (в концентрациях 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} г/мл), у женщин в I триместре адреналин не влияет на ВНА, во II триместре он повышает ВНА (10^{-10} г/мл), в III триместре также повышает ВНА (10^{-10}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} г/мл), а у рожениц, наоборот, снижает ВНА (10^{-10}, 10^{-9},10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} г/мл); у женщин с УПР, в отличие от женщин без УПР, адреналин, как и у рожениц, снижает ВНА (10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} г/мл). Таким образом, полного совпадения с данными, полученными в условиях индукции агглютинации с помощью СПА, не выявлено, хотя подтверждена направленность изменений адренореактивности эритроцитов, в том числе реверсия реакции на адреналин у рожениц и у женщин с УПР по сравнению с беременными без УПР.

При индукции агглютинации эритроцитов с помощью ФГАг показано (таблица 1), что у мужчин адреналин не влияет на ВНА, у женщин в I триместре он повышает ВНА (10^{-10} и 10^{-9} г/мл) – соответственно до 122% и 136%, не

ТАБЛИЦА 1.

Эффекты адреналина на фоне четырех видов индукторов агглютинации

Группы исследуемых	Индукторы агглютинации			
	Сывороточные поликлональные антитела*	Моноклональные антитела (Анти-D или анти-AB)	Фитогемагглютинин гороха посевного (ФГАг)	Фитогемагглютинин фасоли обык-новенной (ФГАф)
Беременные, I трим.	-	▲ 10^{-10}, 10^{-9}	▲ 10^{-10}, 10^{-9}	▲ 10^{-8}
Беременные, II трим.	▲10^{-10}	▲ 10^{-10}, 10^{-6}	-	▲ 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-5}
Беременные, III трим.	▲ 10^{-10}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6}	-	-	▲ 10^{-10}, 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7},10^{-6}
Роженицы	▼ 10^{-10}, 10^{-9} ,10^{-8}, 10^{-7}, и 10^{-6}	-	▼ 10^{-8}	▼ 10^{-7}
Беременные с УПР	▼10^{-10}, 10^{-9} ,10^{-8}, 10^{-7}, и 10^{-6}	-	-	▼ 10^{-6}
Мужчины	▼ 10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6}	-	-	-

Примечания: *▲ и ▼ – соответственно статистически значимое ($p<0,05$ по критерию Уилкоксона) повышение или снижение ВНА; «-» – статистически значимых изменений нет. В таблице указана концентрация адреналина (в г/мл), вызывающая соответствующий эффект. УПР – угроза преждевременных родов, * – по данным [1–4].*

ТАБЛИЦА 2.

Время начала агглютинации (медиана, 25 и 75 центили) эритроцитов беременных (13–26 нед.) женщин на фоне адреналина (10^{-10}–10^{-5} г/мл) и смеси адреналина с адреноблокаторами (10^{-6} г/мл) в условиях индукции агглютинации экстрактом фасоли

Исследуемые вещества	Адреналин	Адреналин + Ницерголин	Адреналин + пропранолол	Адреналин + атенолол
Контроль, с	Раствор Кребса 59 (31, 68)	Р-р Кребса + ницерголин 61 (31, 68)	Р-р Кребса + пропранолол 46 (26, 72)	Р-р Кребса + атенолол 65 (25, 68)
Концентрация адреналина, г/мл	Время начала агглютинации в процентах к контролю			
10^{-10}	95 (77, 104)	93 (81, 107)	103 (87, 116)	113 (104,124)*A
10^{-09}	100 (87, 112)	103 (89, 111)	113 (108, 117)	113 (102, 124)
10^{-8}	94 (77, 104)	92 (83, 106)	112 (96, 131)	98 (82, 123)
10^{-7}	91 (86, 103)	93 (83, 105)	114 (110,125)*A	113 (91, 124)
10^{-6}	87 (77, 102)	81 (65, 99)	112 (104,125)A	99 (95, 108)
10^{-5}	92 (75, 100)	91 (74, 101)	102 (93, 113)	108 (88, 124)

Примечание: ** – различие с контролем статистически значимо при $p<0,05$ по критерию Уилкоксона; А – различие с адреналином (без блокаторов) статистически значимо при $p<0,05$ по критерию Манна–Уитни.*

влияет на ВНА эритроцитов у женщин во II и III триместрах, в том числе с УПР, но снижает ВНА у рожениц (10^{-8} г/мл) до 92%. Таким образом, эти данные отличаются от тех, что выявляются в условиях индукции агглютинации с помощью моноклональных антител, а также от данных, полученных при индукции агглютинации с помощью СПА [1–4].

При индукции агглютинации эритроцитов с помощью ФГАф получены данные, которые в большей степени совпадают с изменениями реакции эритроцитов на адреналин, выявляются при СПА-индуцированной агглютинации [1–4]. Действительно (таблица 1), адреналин не влиял на ВНА эритроцитов у мужчин, повышал ВНА у женщин в I триместре (10^{-8} г/мл) до 121%, во II триместре (10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-5} г/мл) соответственно до 110%, 118% и 122% и в III триместре (10^{-10}, 10^{-9},10^{-8}, 10^{-7} и 10^{-6} г/мл) – до 119%, 122%,110%, 114%И 141%, но снижал ВНА у рожениц (10^{-7} г/мл) до 87%, и у беременных с УПР (10^{-6} г/мл) до 91%.

Ранее на основании результатов опытов с эритроцитами у мужчин в условиях СПА-индуцированной агглютинации эритроцитов было показано [4], что снижение ВНА эритроцитов при действии адреналина возникает при доминировании эффективности активации альфа$_1$-АР, а повышение ВНА – при доминировании эффективности активации бета$_2$-АР. С этих позиций результаты наших исследований, в которых в качестве индуктора агглютинации применялись либо моноклональные антитела, либо ФГАг, либо ФГАф, подтверждают высказанное ранее положение [1–4], согласно которому при беременности повышается эффективность активации бета$_2$-АР эритроцитов, а при срочных родах и при УПР она снижается и одновременно возрастает эффективность активации альфа$_1$-АР. При этом было очевидно, что лучше всего с данными, полученными при СПА-индуцированной агглютинации, совпадают результаты исследований, в которых в качестве индуктора агглютинации использовался ФГАф. Но при этом оставался неясным вопрос – активация каких адренорецепторов вызывает соответственно снижение или повышение ВНА. Для ответа на этот вопрос была проведена серия 2, в которой агглютинацию эритроцитов беременных женщин (II триместр) индуцировали с помощью ФГАф. Результаты серии 2 показали (таблица 2), что в этих условиях, так же, как и при СПА-индуцированной агглютинации, снижение ВНА обусловлено активацией альфа$_1$-АР, а повышение ВНА обусловлено активацией бета$_2$-АР.

Итак, наши результаты позволяют заключить, что применение ФГАг и ФГАф в качестве индукторов агглютинации эритроцитов дает возможность оценивать их адренореактивность. В частности, это может быть использовано в акушерской практике с целью определения срока предстоящих родов, так как в III триместре продолжается доминирование эффективности активации бета$_2$-АР (адреналин повышает ВНА), а в родах наблюдается доминирование эффективности активации альфа$_1$-АР, в связи с чем при ФГАг- и ФГАф-индуцированной агглютинации адреналин снижает ВНА. Исследование адреналин-модулированного ВНА может также использоваться для подтверждения наличия у женщин УПР, так как у этих женщин адреналин снижает ВНА в условиях ФГАф-индуцированной агглютинации, но не влияет на ВНА в условиях ФГАг-индуцированной агглютинации. Полагаем, что использование двух индукторов агглютинации (ФГАг и ФГАф) повышает точность прогнозирования перехода УПР в преждевременные роды (вероятность такого события существенно возрастает, так как снижение ВНА под влиянием адреналина у рожениц происходит не только при индукции агглютинации с помощью ФГАф, но и при ее индукции с помощью ФГАг). Мы не исключаем, что дальнейшие исследования позволят найти такой ФГА, или лектин животного происхождения (зоолектин), который позволит более точно характеризовать изменения адренореактивности эритроцитов, происходящие при беременности, при срочных родах и при УПР, и с высокой точностью предсказывать вероятность перехода УПР в преждевременные роды или, наоборот, отсутствие такого перехода.

Важно подчеркнуть, что применение ФГАг или ФГАф в качестве индукторов агглютинации снимает ограничения в исследовании фоновой и БАВ-модулируемой агглютинации эритроцитов, которое существует при индукции агглютинации с помощью СПА или моноклональных (цоликлоны) антител.

В качестве доказательства того, что ФГА могут быть использованы для оценки реакции эритроцитов не только на адреналин, но и на другие вещества, приведем результаты исследования влияния серотонина, окситоцина и прогестерона на ВНА эритроцитов 10 беременных (III триместр) женщин в условиях ФГАф-индуцированной агглютинации (серия 3). Эти исследования, проведенные по аналогии с опытами серии 1, показали, что при действии серотонина гидрохлорида в концентрациях 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5} и 10^{-4} г/мл ВНА составило (медиана, 25 и 75-е центили) соответственно 85% (73%; 98%), 95% (90%; 103%), 83% (74%; 93%), 91% (88%; 101%) и 92% (68%; 114%) от контроля, что указывает на отсутствие статистически значимой реакции эритроцитов на серотонин. В то же время при совместном действии серотонина (в указанных выше концентрациях) и водорастворимого гестагена дидрогестерона (10^{-6} г/мл) ВНА эритроцитов этих женщин составило соответственно 80% (72%; 91%)*, 91% (77%; 93%)*, 87% (77%; 99%)*, 92% (81%; 97%)* и 87% (76%; 107%) (* – различие с исходным уровнем статистически значимо по критерию Уилкоксона, $p<0,05$). При этом сам по себе дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не влиял на ВНА. Эти данные означают, что дидрогестерон повышает эффективность активации серотониновых рецепторов при использовании серотонина в концентрациях 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6} и 10^{-5} г/мл. Не исключено, что такой эффект прогестерона обусловлен активацией ассоциированных с G-белком мембранных рецепторов прогестерона типа mPR$_{альфа}$, mPR$_{бета}$ или mPR$_{гамма}$, наличие которых описано в литературе [11]. Показано, что при действии окситоцина в концентрациях 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4} и 10^{-3} МЕ/мл ВНА эритроцитов составило соответственно 77% (69%; 90%)*, 99% (84%; 109%), 91% (84%; 100%), 91% (84%; 102%) и 89% (78%; 107%) от исходного уровня. Это означает, что в III триместре беременности эритроциты способны статистически значимо реагировать лишь на окситоцин в низкой концентрации (10^{-7} МЕ/мл). Дидрогестерон (10^{-6} г/мл) не изменял при этом существенно реакцию на окситоцин – ВНА на

фоне окситоцина и дидрогестерона составило соответственно 83% (73%; 89%)*, 89% (78%; 103%), 87% (85%; 99%), 99% (93%; 102%) и 87% (81%; 97%) от исходного уровня.

В целом результаты наших исследований указывают на перспективность применения в акушерской практике оценки фоновой и БАВ-модулированной ВНА эритроцитов при использовании в качестве индуктора агглютинации фитогемагглютинина, в частности, полученного из семян фасоли.

Выводы

1. В условиях индукции агглютинации эритроцитов беременных женщин (III триместр) с помощью ФГАф, т. е. солевого экстракта из семян фасоли обыкновенной (Phaseolus vulgaris L.), и применения адреноблокаторов – ницерголина, пропранолола и атенолола (все- 10^{-6} г/мл), подтверждено, что активация бета$_2$-АР повышает время начала агглютинации эритроцитов, а активация бета$_1$-АР и, возможно, альфа-АР и бета$_3$-АР снижают ВНА.

2. Оценка адренореактивности эритроцитов женщин по изменению ВНА под влиянием адреналина (10^{-10}–10^{-5} г/мл) при использовании трех видов индукторов агглютинации – моноклональных антител (анти-D или анти-АВ), а также фитогемагглютининов, в том числе ФГАф и ФГАг, т. е. солевого экстракта из семян гороха посевного (Pisum sativum L.), в основном, подтвердили данные, полученные ранее при использовании сывороточных поликлональных антител в качестве индуктора агглютинации, согласно которым при беременности адреналин, как правило, повышает ВНА, а в родах или при УПР либо не влияет на ВНА, либо снижает ВНА. Это подтверждает представление о том, что у женщин при беременности эффективность активации бета$_2$-АР эритроцитов возрастает, а при срочных родах или при УПР снижается, в то время как эффективности активации альфа$_1$-АР возрастает. Это косвенно отражает изменение состояния бета-адренорецепторного ингибирующего механизма при беременности.

3. Для оценки функционального состояния эритроцитов по их фоновой или БАВ-модулированной агглютинации, в том числе с целью диагностики угрозы преждевременных родов и оценки вероятности перехода УПР в преждевременные роды, в качестве индуктора агглютинации целесообразно применять ФГАф и ФГАг.

ЛИТЕРАТУРА

1. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Адренореактивность эритроцитов, определяемая по их адренозаивисимой агглютинации, у женщин на различных этапах репродуктивного процесса Вятский медицинских вестник. 2013. № 1. С. 25-31

Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Adrenoreaktivnost' ehritrocitov, opredelyaemaya po ih adrenozaivisimoj agglyutinacii, u zhenshchin na razlichnyh ehtapah reproduktivnogo processa. Vyatskij medicinskij vestnik. 2013. № 1. S. 25-31.

2. Володченко А.И., Циркин В.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л. Изменение скорости адренозависимой агглютинации эритроцитов у женщин на различных этапах репродуктивного процесса Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13. № 6. С. 10-15.

Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L. Izmenenie skorosti adrenozavisimoj agglyutinacii ehritrocitov u zhenshchin na razlichnyh ehtapah reproduktivnogo processa Rossijskij vestnik akushera- ginekologa. 2013. T. 13. № 6. S. 10-15.

3. Циркин В.И., Володченко А.И., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Братухина О.А. Адрено- и М-холинореактивность эритроцитов женщин на протяжении репродуктивного процесса. Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия «Медико-биологические науки». 2014. № 2. С. 78-90.

Tsirkin V.I., Volodchenko A.I., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Bratukhina O.A. Adreno- i M-holinoreaktivnost' ehritrocitov zhenshchin na protyazhenii reproduktivnogo processa. Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya «Mediko-biologicheskie nauki». 2014. № 2. S. 78-90.

4. Володченко А.И., Циркин В.И., Костяев А.А. Механизм изменения скорости агглютинации эритроцитов человека под влиянием адреналина. Физиология человека. 2014.Т. 40. № 2 .С.67-74.

Volodchenko A.I., Tsirkin V.I., Kostyaev A.A. Mekhanizm izmeneniya skorosti agglyutinacii ehritrocitov cheloveka pod vliyaniem adrenalina. Fiziologiya cheloveka. 2014. T. 40. № 2. S. 67-74.

5. Махнева А. И., Безмельцева О. М. Мойсенко Н.А., Циркин В.И., Дмитриева С.Л., Попова В.С., Черепанова Т.В., Хлыбова С.В. Влиянире адреналина на скорость агглютинации эритроцитов человека, вызванную фитогемагглютинином. Медицинский альманах. 2014. № 5. С. 77-80.

Mahneva A. I., Bezmel'ceva O. M. Mojsenko N.A., Tsirkin V.I., Dmitrieva S.L., Popova V.S., Cherepanova T.V., Khlybova S.V. Vliyanire adrenalina na skorost' agglyutinacii ehritrocitov cheloveka, vyzvannuyu fitogemagglyutininom. Medicinskij al'manah. 2014. № 5. S. 77-80.

6. Потапов М.И Гемагглютинирующие свойства (фитагглютинины) экстрактов из семян семейства бобовых (Сообщение I). Судебно-медицинская экспертиза. 1961. № 3. С. 20-26.

Potapov M.I Gemagglyutiniruyushchie svojstva (fitagglyutininy) ehkstraktov iz semyan semejstva bobovyh (Soobshchenie I). Sudebno-medicinskaya ehkspertiza. 1961. № 3. S. 20-26.

7. Kamemura K., Furuichi Y., Umekawa H., Takahashi T. Purification and characterization of novel lectins from Great Northern bean, Phaseolus vulgaris L. Biochim Biophys Acta.1993. V. 1158. № 2. P. 181-188.

8. Антонюк В.А. Роль лектинов как биологически активных веществ в фармацевтических препаратах. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2014. № 1. С. 14-20.

Antonyuk V.A. Rol' lektinov kak biologicheski aktivnyh veshchestv v farmacevticheskih preparatah. Farmakokinetika i farmakodinamika. 2014. № 1. S. 14-20.

9. Мойсеенко Н. А., Иржак Л. И. Агглютинация эритроцитов кролика при напряженном эритропоэзе. Журнал общей биологии. 1972. Т. 33. № 6. С. 779-786.

Mojseenko N. A., Irzhak L. I. Agglyutinaciya ehritrocitov krolika pri napryazhennom ehritropoehze. ZHurnal obshchej biologii. 1972. T. 33. № 6. S. 779-786.

10. Гланц С. Медико-биологическая статистика // Пер. с английского. М.: Практика, 1999. 459 с.

Glanc S. Mediko-biologicheskaya statistika // Per. s anglijskogo. M.: Praktika, 1999. 459 s.

11. Pamies-Andreu E., Garcia-Lozano R., Palmero-Palmero C., Garcia-Morillo S., Wetendorf M., DeMayo F. Progesterone receptor signaling in the initiation of pregnancy and preservation of a healthy uterus Int J Dev Biol. 2014. V. 58. № 2-4. P. 95-106.

УДК: 618.39-092-002-06:612.014.464 Код специальности ВАК: 14.01.01

ОЗОНОТЕРАПИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА (ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

А.В. Тюнина[1], Г.О. Гречканев[1], Т.М. Мотовилова[1], Т.В. Котова[2], Н.Н. Никишов[3], Г.Е. Аникина[1],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]Поликлиника Российского государственного Социального Университета, г. Москва,
[3]ГАУ КО «Региональный перинатальный центр», Медицинский институт БФУ им. И. Канта, г. Калининград

Гречканев Геннадий Олегович *– e-mail: grechkanev@mail.ru*

Обследованы 80 пациенток с диагнозом: беременность 8–10 недель и сопутствующая патология в виде бактериального вагиноза или неспецифического смешанного кольпита, которым было выполнено прерывание беременности путем операции мед. аборта. Все пациентки получали местное противовоспалительное лечение. 40 женщин параллельно получали курс озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озоно-кислородной смеси. 40 пациенток озонотерапию не получали. У пациенток, получавших стандартную подготовку к операции, было выявлено усиление интенсивности перекисного окисления липидов и ослабление антиоксидантной системы защиты в ответ на хирургический стресс в виде мед. аборта, в 10% случаев возникло осложнение в виде эндометрита. При условии использования озонотерапии усиления интенсивности липопероксидации этого не наблюдалось, а течение послеабортного периода у всех пациенток было гладким.

Ключевые слова: аборт, аэробный вагинит, бактериальный вагиноз, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система защиты.

The study involved 80 patients with a diagnosis of pregnancy 8–10 weeks and concomitant pathology in the form of bacterial vaginosis or nonspecific mixed vaginitis, which was performed the termination of pregnancy by surgical abortion. All the patients received local antiinflammatory treatment. 40 women in parallel received a course of ozone therapy in the form of a vaginal insufflation of ozone-oxygen mixture. 40 patients ozone therapy not received. In patients receiving standard preparation for surgery revealed the intensity of the lipid peroxidation and the weakening of antioxidant activity in response to surgical stress, in 10% of cases had complication in the form of endometritis. Assuming the use of ozone therapy enhances the intensity of lipid peroxidation this was not observed, and the follow-up period in all patients was favorable.

Key words: abortion, aerobic vaginitis, bacterial vaginosis, lipid peroxidation, antioxidant protection system.

Введение

Рациональная профилактика воспалительных осложнений медицинского аборта (ВОМА) остается одной из актуальных задач современной гинекологии в связи с сохраняющейся высокой частотой данного вмешательства в повседневной практике [1, 2]. Несмотря на появление новых мощных средств антибактериальной терапии, частота ВОМА продолжает оставаться на достаточно высоком уровне, что усугубляет негативные последствия аборта, может приводить к бесплодию, невынашиванию беременности, а в ряде случаев представляет непосредственную угрозу для жизни женщины [3].

Одним из аспектов неблагоприятного влияния аборта на организм женщины наряду с механической травмой, гормональным стрессом, иммунной дезадаптацией, отрицательным воздействием на микрофлору нижнего отдела полового такта является мощный перекисный стресс, истощающий антиоксидантную систему защиты (АОСЗ) и без того находящуюся в состоянии напряжения при беременности [4].

Учитывая данное обстоятельство, целесообразно использовать такие методы профилактики воспалительных осложнений медицинского аборта, которые бы включали коррекцию перекисного окисления липидов (ПОЛ). Наиболее предпочтительным является способ профилактики ВОМА, оказывающий адекватное влияние на все звенья патогенеза с одновременным снижением медикаментозной нагрузки на организм [5].

Одним из терапевтических средств с разнонаправленными лечебными векторами является озонотерапия [6]. Ранее нами было показано, что используемая в плане подготовки к мед. аборту озонотерапия оказывает положительное воздействие на факторы локального иммунитета и микробиоценоз [7], что само по себе ценно и способствует снижению частоты воспалительных осложнений.

Цель исследования: установить степень воздействия мед. аборта на систему «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» и возможность его снижения за счет использования озонотерапии.

Материал и методы

Нами обследовано 80 пациенток с диагнозом: беременность 8–10 недель и сопутствующая патология в виде бактериального вагиноза или аэробного кольпита, которым было выполнено прерывание беременности путем операции мед. аборта (хирургического).

Все пациентки получали местное лечение, направленное на коррекцию воспалительного процесса или дисбиоза (соответственно, свечи с хлоргексидина биглюконатом или клиндамицином курсом 5–7 дней).

40 женщин (I группа) параллельно получали курс озонотерапии в виде вагинальных инсуффляций озоно-кислородной смеси. Данный вид озонотерапии был выбран ввиду его высокой санационной активности, коррекция ПОЛ-АОСЗ являлась дополнительной задачей.

40 пациенток (II группа) озонотерапию не получали.

Вагинальные инсуффляции озоно-кислородной смеси включали в себя следующие этапы:

1) предварительная обработка влагалища дистиллированной водой для предотвращения высушивания его стенок потоком озоно-кислородной смеси;

2) введение во влагалище зеркала Куско соответствующего номера со специальной насадкой и наконечником из поливинилхлорида, обеспечивающих циркуляцию озоно-кислородной смеси.

В качестве озоногенераторной установки (озонатора) использовался серийный отечественный аппарат озонотерапии «Медозонс БМ» производства Арзамасского приборостроительного завода.

Подача озонокислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л во влагалище осуществлялась в течение 5 минут от озонатора через трубки из поливинилхлорида, отвод отработанной озоно-кислородной смеси происходил активно, при помощи вакуумного насоса. Курс состоял из семи процедур, проводимых ежедневно.

Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, характеру сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии и другим факторам, определяющим риск развития ВОМА.

Влияние предоперационной подготовки на течение послеабортного периода оценивалось клинически и при помощи лабораторных тестов.

Оценка интенсивности свободно-радикального окисления складывалась из двух этапов, первым из которых был скрининговый метод индуцированной хемилюминесценции сыворотки крови. В качестве активаторов использовали 0,05М раствор сульфата железа и 2% раствор перекиси водорода. Измерение интенсивности свечения осуществляли в течение 30 секунд на биохемилюминометре БХЛ-06 по показателям I max в mv/сек, S в mv/сек., tg2α, где:

I max – максимальная интенсивность свечения - характеризует потенциальную способность биологического объекта к ПОЛ;

S – светосумма за 30 секунд – в относительной степени отражает содержание радикалов, соответствующих обрыву цепи ПОЛ, данный показатель обратно пропорционален антиоксидантной активности пробы;

tg2α – параметр, характеризующий скорость спада процессов ПОЛ, который обратно пропорционален активности АОСЗ.

Для наиболее полной оценки интенсивности ПОЛ исследовали содержание первичных молекулярных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) в метанол-гексановой липидной фракции (5:1) при длине волны поглощения 233 нм. Полученные результаты представлены в единицах оптической плотности на мг общих липидов (ОЛ). Количество конечных продуктов ПОЛ – полимерных флуоресцирующих

ТАБЛИЦА 1.

Влияние озонобактериофаготерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на показатели биохемилюминометрии

Группы пациенток	I max,mv/сек			S,mv/сек			tg2α		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	1,97±0,11	2,29±0,15	1,89±0,12	13,94±0,16	14,32±0,18	14,00±0,09	0,36±0,04	0,41±0,04	0,38 ±0,02
II (n=40)	2,04±0,09	3,72±0,11* **	3,59 ±0,14* **	14,28±0,19	19,22±0,06* **	16,19±0,08* **	0,39±0,05	0,72±0,04* **	0,78±0,07* **

Примечание: ** – достоверность различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному, ** – достоверность различий (p<0,05) показателя II группы по отношению к показателю I группы.*

ТАБЛИЦА 2.

Влияние подготовки к медицинскому аборту с использованием озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на уровень молекулярных продуктов ПОЛ

Группы пациенток	ДК, ед.опт.плотн./мг ОЛ			ТК, ед.опт.плотн./мг ОЛ			ОШ,отн.ед./мг ОЛ		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	0,22±0,03	0,21±0,02	0,22±0,02	0,24±0,04	0,23±0,05	0,25±0,03	16,22±0,14	15,47±0,19	16,32±0,11
II (n=40)	0,23±0,03	0,32±0,02* **	0,35±0,02* **	0,26±0,03	0,42±0,04* **	0,41±0,05* **	15,07±0,06	28,25±0,08* **	36,13±0,12 * **

Примечание: ** – достоверность различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному, ** – достоверность различий (p<0,05) показателя II группы по отношению к показателю I группы.*

ТАБЛИЦА 3.

Влияние подготовки к медицинскому аборту с использованием озонотерапии (I группа) и традиционного лечения (II группа) на активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) эритроцитов больных ХВЗПМ

Группы больных	Каталаза, Ед/г Нв в мин			СОД, Ед/г Нв в мин.		
	До аборта	После аборта	Через 10 дней	До аборта	После аборта	Через 10 дней
I (n=40)	525,5±14,9	505,3±12,7	530,2±17,3	680,3±22,8	662,5±29,3	670,7±25,4
II (n=40)	519,8±10,6	368,8±15,9* **	401,5 ±18,3* **	691,3±18,5	549,2±19,8 * **	560,3±20,1* **

Примечание: ** – достоверность различий (p<0,05) показателя по отношению к исходному, ** – достоверность различий (p<0,05) показателя II группы по отношению к показателю I группы.*

оснований Шиффа (ОШ), анализировали с помощью флуориметра при длине волны возбуждения 365 нм и длине волны эмиссии 420 нм. Полученные результаты представлены в относительных единицах на мг общих липидов. Содержание ОЛ в сыворотке крови определяли при помощи диагностических наборов «Lachema».

Активность антиоксидантного фермента каталазы определяли спектрофотометрически в эритроцитах по убыли перекиси водорода в среде, единицы измерения – ед./г Нв в мин., супероксиддисмутазы (СОД) – в тесте с нитросиним тетразолием, единицы измерения – Ед/г Нв в мин.

Статистическая обработка данных клинических и лабораторных исследований проводилась методами вариационной статистики с использованием пакета МЕДСТ, программы Статистика 6. Достоверность различия признаков устанавливали с помощью t-критерия Стьюдента, за достоверные признавали различия при $p<0,05$.

Исследования осуществляли троекратно: до мед. аборта, после него и через 10 дней.

Результаты и их обсуждение

Клиническая оценка показала преимущества использования озонотерапии в комплексе подготовки к медицинскому аборту. Так, у пациенток I группы течение послеабортного периода было гладким в 100% случаев. Во II группе эндометрит был отмечен в 10% случаев.

Нами было установлено, что изучаемые показатели биохемилюминометрии обеих групп женщин исходно достоверно не различались (таблица 1).

Так, показатель I max, отражающий активность ПОЛ, был равен 1,97±0,11 mv/сек – в I группе и 2,04±0,09 mv/сек. во II группе ($p>0,05$). В норме изменения показателя колеблются в пределах 1,50–2,0 mv/сек. Показатель S соответственно был 13,94±0,16 и 14,28±0,19 mv/сек. ($p>0,05$). Норматив находится в пределах от 12,5 до 15,5 mv/сек.

Характеризующий антиоксидантную защиту показатель tg 2α в I группе составлял в среднем 0,36±0,04, во II группе 0,39±0,05 ($p>0,05$) при норме от 0,28 до 0,55.

Выяснилось, что после медицинского аборта произошло существенное усиление активности липопероксидации во II группе пациенток, в то время как в I группе все исследуемые показатели оставались стабильными (таблица 1).

Так, Imax во II группе вышел за пределы верхней границы нормы, увеличившись в 1,82 ($p<0,05$) раза и составив в среднем 3,72±0,11 mv/сек. При анализе индивидуальных показателей выяснилось, что Imax во II группе превышал норму у 80% женщин.

Уровень S во II группе увеличился до 19,22±0,06 mv/сек ($p<0,05$), т. е. в 1,32 раза ($p<0,05$), и превышал норму у 60% женщин.

Показатель tg 2α также достоверно увеличился во II группе до 0,72±0,04 ($p<0,05$), т. е. в 1,84 раза, превысив норму у 40% пациенток.

Таким образом, по данным биохемилюминометрии хирургическое всешательство в виде медицинского аборта вызывало резкий сбой в системе «перекисное окисление липидов – антиоксидантная система защиты». Напротив, подготовительные мероприятия с использованием озонотерапии предотвратили рост интенсивности липопероксидации – он оказался минимальным.

Анализ уровня молекулярных продуктов ПОЛ в динамике продемонстрировал аналогичные тенденции (таблица 2).

Исходно содержание ДК, ТК и ОШ в плазме крови пациенток обеих групп не отличалось и не выходило за рамки нормы. Во II группе в ответ на мед. аборт отмечался резкий рост всех показателей: ДК увеличились в 1,39 раза до 0,32±0,02 ед.опт.плотн./мг ОЛ ($p<0,05$); ТК – в 1, 62 раза, до 0,42±0,04 ед.опт.плотн./мг ОЛ ($p<0,05$), ОШ – в 1,86 раза, до 28,25±0,08 отн.ед./мг ОЛ ($p<0,05$). Превышение нормативных значений имело место у 80% женщин.

В I группе значимых изменений изучаемых параметров не отмечалось.

По истечении 10 дней во II группе сохранялись повышенные уровни молекулярных продуктов липопероксидации,

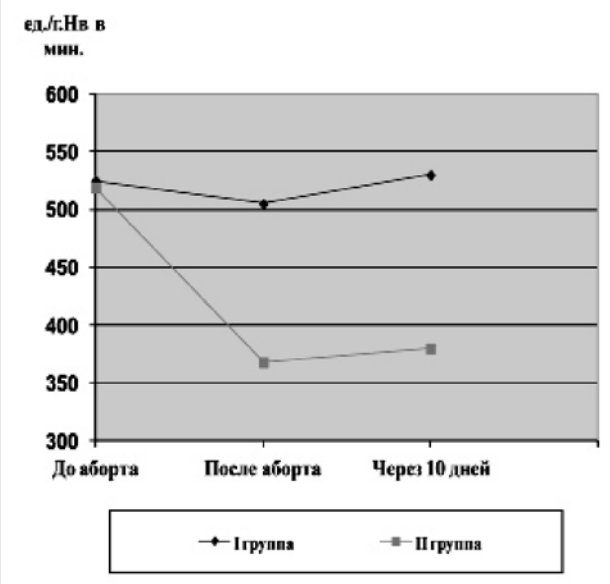


РИС. 1.
Динамика активности каталазы эритроцитов после озонотерапии (I группа) и традиционной подготовки (II группа) к медицинскому аборту.

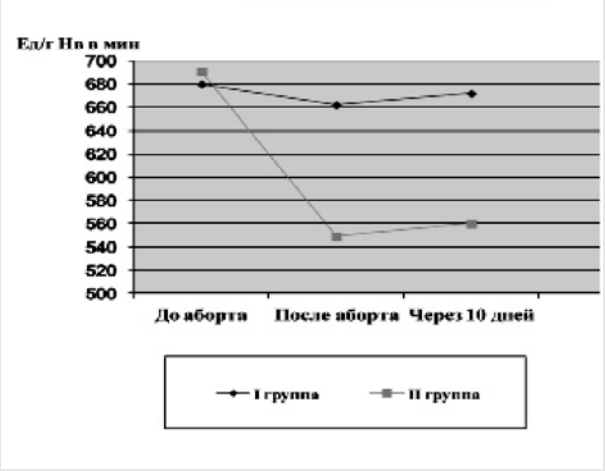


РИС. 2.
Динамика активности супероксиддисмутазы после озонотерапии (I группа) и традиционной подготовки (II группа) к медицинскому аборту.

а содержание ОШ дополнительно возросло, достигнув 36,13±0,12 отн.ед./мг ОЛ ($p<0,05$).

В I группе, как и ранее, содержание продуктов ПОЛ в плазме крови не выходило за рамки нормальных значений.

Для выяснения механизмов данного эффекта исследовали в динамике активность двух ферментов, обладающих антиоксидантной активностью – каталазы и супероксиддисмутазы.

Оказалось, что данные показатели исходно не имели отличий в группах пациенток (таблица 3).

После выполнения медицинского аборта активность каталазы в I группе пациенток изменилась недостоверно ($p>0,05$), в то время как во II группе она снизилась в 1,41 раза (рис. 1), достигнув 368,8±15,9 Ед/г Нв в мин ($p<0,05$). Аналогично после мед. аборта наблюдался и спад активности супероксиддисмутазы (рис. 2) до 549,2±19,8 Ед/г Нв в мин, т. е. в 1,25 раза ($p<0,05$).

В I группе активность каталазы через 10 дней после операции мед. аборта составила 530,2±17,3 Ед/г Нв в мин (рис. 1), что не отличается от исходных значений. Во II группе данный показатель продолжал оставаться на низких цифрах – 401,5±18,3 Ед/г Нв в мин, что меньше, чем в I группе в 1,32 раза ($p<0,05$).

Исследование, выполненное через 10 дней после мед. аборта, выявило у женщин I группы стабильно высокие показатели активности СОД, которые находились на уровне 670,7±25,4 Нв в мин, во II группе активность данного антиокислительного фермента по-прежнему оставалась сниженной и была меньше, чем в I группе в 1,2 раза, составляя 560,3±20,1 Ед/г Нв в мин ($p<0,05$).

Резюмируя вышесказанное, полагаем существенной роль усиления интенсивности ПОЛ и ослабления АОСЗ в ответ на хирургический стресс в виде мед. аборта, что определяет повышенный риск развития осложнений данного оперативного вмешательства наряду с наличием у этих женщин воспалительного или дисбиотического процесса во влагалище. Подтверждением этому служит реализация данного риска в виде послеабортного эндометрита у 10% пациенток II группы.

Принятие дополнительных мер профилактики данного осложнения в виде процедур вагинальной озонотерапии послужило нивелированию данного осложнения – течение послеабортного периода у всех пациенток было гладким.

Заключение

Таким образом, наши наблюдения показали, что в основе благоприятного течения послеабортного периода у пациенток, получавших медицинский озон, лежит его способность достаточно быстро нормализовать нарушенный хирургическим стрессом гомеостаз, что подтверждается стабилизацией процессов липопероксидации и повышением уровней антиоксидантной защиты. Напротив, отмеченная после стандартной подготовки нестабильность в системе прооксиданты-антиоксиданты в ответ на оперативное вмешательство, по-видимому, является существенным фактором риска развития воспалительных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Радзинский В.Е., Журавлева В.И. Аборты в России. Практическая медицина. 2009. № 2 (34). С. 29-33.

Radzinskiy V.E., Juravleva V.I. Aborty v Rossii. Praktitcheskaya meditcina. 2009. №2 (34). S.29-33.

2. Дикке Г.Б. , Ерофеева Л.В., Яроцкая Е.Л. Аборты и контрацепция в России на фоне демографического кризиса. Эффективная фармакотерапия. 2013. № 51. С.4-11.

Dikke G.B., Erofeeva L.V., Yarotckaya E.L. Aborty i kotratceptciya v Rossii na fone demografitcheskogo krizisa. Effektivnaia farmakotrapiya. 2013. № 51. S. 4-11.

3. Дикке Г.Б. «Безопасного аборта не бывает»: ограничения, стереотипы и ошибки в медицинской практике при непланируемой беременности. Доктор.ру. 2012. № 7. С. 49-57.

Dikke G.B. «Bezopasnogo aborta ne bivaet»: ogranitcheniya, stereotipi i oshibki v meditcinskoy praktike pri neplaniruemoy beremennosti. Doctor.ru. 2012. № 7. S. 49-57.

4. Плотко Е.Э. Может ли хирургический аборт быть безопасным? Уральский медицинский журнал. 2011. №4. С.103-106.

Plotko E.Ae. Mojet li chirurgitcheskiy abort bit bezopasnim? Uralskiy meditcinskiy zhurnal. 2011. №4. S.103-106.

5. Гречканев Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии. Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2016. 384 с.

Grechkanev G.O. Technologii ozonoterapii v akusherstve I ginekologii. N. Novgorod: Izd-vo NizhGMA, 2016. 384 s.

6. Тюнина А.В., Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М. и др. Озонотерапия в профилактике осложнений медицинского аборта у больных бактериальным вагинозом. Медицинский альманах. 2015. № 4 (39). С.43-45.

Tyunina A.V., Grechkanev G.O., Motovilova T.M. Ozonoterapiya v profilaktike oslozhneniy meditcinskogo aborta. Meditcinskiy almanach. 2015. № 4 (39). S. 43-45.

7. Полякова. В.А., Винокурова Е.А., Карпова И.А. Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантная активность при медицинском аборте. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 12-13.

Polyakova V.A., Vinokurova E.A., Karpova I.A. Protcessi perekisnogo okislniya lipidov I antioksidantnaya aktivnost pri meditcinskom aborte. Rossiyskiy vestnik akuchera-ginekologa. 2007. № 2. C. 12-13.

II. ГИНЕКОЛОГИЯ

УДК: 618.13 Код специальности ВАК: 14.01.01

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН (ОБЗОР)

Н.А. Бурова,
ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Бурова Наталья Александровна *– e-mail: natalia-burova@yandex.ru*

Воспалительные заболевания органов малого таза в современных условиях характеризуются преобладанием полимикробных ассоциаций, ростом антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, многоочаговостью воспалительного поражения, отсутствием специфических клинических симптомов, а также преобладанием клинических проявлений в виде стертых форм и атипичного течения. Несмотря на хорошо изученные этиологические факторы, не известна динамика воспалительного процесса на фоне проводимой медикаментозной терапии, что при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета может способствовать хронизации воспалительного процесса и стойкому снижению репродуктивной функции у женщин.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, защитные барьеры, аутоиммунные процессы, нарушение репродуктивной функции.

Inflammatory diseases of the pelvic organs are characterized by the predominance of polymicrobial associations, growth of resistant strains of micro-organisms, multicentricity of inflammatory lesions, absence of specific clinical symptoms and a predominance of the clinical manifestations in the form of erased and atypical forms. Despite the well-studied etiologic factors we do not known the dynamics of the inflammatory process against the background of ongoing drug therapy that breaching the barrier mechanisms of protection and local anti-infective immunity may contribute to the chronicity of the inflammatory process and the steady decline of the reproductive function in women.

Key words: inflammatory diseases of the pelvic organs, protective barriers, autoimmune processes, and impaired reproductive function.

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) остаются одной из наиболее часто встречаемых и социально значимых проблем в акушерстве и гинекологии. По данным литературы частота этой патологии стабильна и составляет до 50% среди амбулаторных и стационарных больных [1]. Манифестация ВЗОМТ в фертильном, а нередко и в пубертатном периоде способствует стойкому нарушению репродуктивной функции, приводящей к бесплодию и инвалидизации женщин [2, 3, 4].

По мнению ряда авторов, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), прерывание беременности, внутриматочные вмешательства, смена половых партнеров являются неблагоприятными факторами [5, 6]. Их комплексное воздействие способствует возникновению комбинированного ответа организма, проявляющегося в остром воспалении, гормональном срыве, а также в психоэмоциональном и вегетативном стрессе, что приводит к снижению адаптационного потенциала организма. Клиническими последствиями этих состояний являются активация аутоиммунных процессов, ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы, лежащие в основе бесплодия и невынашивания беременности [7].

С позиции современной патофизиологии развитие воспалительного заболевания, особенности его течения, а также исход инфекционного процесса определяются тремя компонентами: микроорганизмом, макроорганизмом и условиями внешней среды [8]. Ряд исследователей указывают на то, что одной из причин неудач в лечении больных с воспалительными заболеваниями органов малого таза являются особенности взаимоотношений измененной реактивности макроорганизма и микроорганизма, который приобрел новые биологические свойства в новых экологических условиях [9, 10].

И все же общепризнанным фактом является то, что пусковым механизмом в ВЗОМТ служит воздействие микробного фактора. В настоящее время в структуре возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза преобладает полимикробная флора, включающая как патогенные, так и условно-патогенные микроорганизмы [11, 12].

К патогенным инфектам, выделение которых однозначно трактуется как установление этиологического агента, относятся Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus ducreyi, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis [13]. Немаловажная роль отводится условно-патогенным возбудителям, которые лишь при определенных условиях могут стать истинно патогенными [14].

К таким потенциально патогенным возбудителям неспецифических ВЗОМТ относят аэробные грамположительные бактерии родов Streptococcus, Staphylococcus,

Enterococcus, Corynebacterium и аэробные грамотрицательные палочки семейства Enterobacteriaceae: Escherichia coli, Enterobacter spp., Proteus spp., Klebsiella spp., Pseudomonas spp. К часто встречающимся анаэробам относятся грамотрицательные неспорообразующие бактерии родов Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella и грамположительные бактерии родов Clostridium spp., Peptostreptococcus, Peptococcus [15].

Значительная доля смешанных инфекций в структуре ВЗОМТ обусловливает абсолютно нетипичные клинические проявления заболевания в зависимости от особенностей взаимодействия между различными видами возбудителей. При смешанной инфекции и хроническом течении процесса частота рецидивов заболевания увеличивается в несколько раз [16, 17].

Наряду с отсутствием снижения частоты ВЗОМТ и ростом случаев самолечения отмечается развитие лекарственной устойчивости к большинству антибиотиков. В ряде многоцентровых исследований показано, что все чаще возникающая устойчивость к лекарственным препаратам представляет наибольшую сложность в лечении больных с различными инфекционными процессами смешанной этиологии [16, 18].

Преобладание преимущественно полимикробных ассоциаций при нарушении барьерных механизмов защиты и локального противоинфекционного иммунитета могут способствовать хронизации заболеваний и активации аутоиммунных процессов.

Кроме того, исследования М.В. Царегородцевой (2010) показали, что хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин репродуктивного возраста, вызванные микстформами с преобладанием хламидийно-гонорейного инфицирования в сочетании с Corynebacterium, Neisseria, Enterobacteriacea в период обострения, вызывают образование антиовариальных антител у 42,7%, а на стадии клинико-лабораторного излечения у 22,8% пациенток с формированием овариальной недостаточности [19].

Нарушение целостности и защитного компонента физиологического барьера, особенно на фоне нарушения влагалищного биоценоза, исходной патологии шейки матки или опорожнения полости матки способствуют развитию острого воспаления [18]. Развивающиеся на этом фоне изменения регионарной гемодинамики, активация воспалительного иммунного ответа в виде высокого уровня провоспалительных цитокинов, активированных NK-клеток, макрофагов и наличия антител к фосфолипидам в итоге нарушают менструальную и репродуктивную функции женщины [20, 21].

Одним из важных моментов патогенеза, как для острых, так и для хронических воспалительных заболеваний гениталий, является развитие эндогенной интоксикации. Эндотоксин – компонент клеточной стенки большинства грамотрицательных бактерий, активирует Т- и В-лимфоциты, систему комплемента, эффекторные клетки: макрофаги, нейтрофилы, тромбоциты, в результате чего освобождаются медиаторы и цитокины, обуславливающие развитие патологических и физиологических реакций организма. В результате развития эндогенной интоксикации возникают сосудистые нарушения, ведущие к метаболическим и гипоксическим нарушениям [1, 22].

Доказана патогенетическая зависимость между содержанием эндотоксина и клиническими проявлениями воспалительных заболеваний гениталий. Так, при хронических заболеваниях гениталий наличие эндогенной интоксикации индуцирует аутоиммунные реакции, развитие вторичных иммунодефицитных состояний и интоксикации [1, 23, 24], а нерациональная, часто необоснованная антибактериальная терапия и возвратная инфекция поддерживают эти нарушения [25, 26].

Не менее важным является тот факт, что хроническая эндотоксиновая агрессия является реальной причиной развития эндотелиальной дисфункции. Эндотелиальная дисфункция всегда предшествует повреждению или нарушению функционирования любого сосуда независимо от его органной локализации. В основе ее развития лежит снижение синтеза оксида азота (NO) в эндотелиоцитах.

В настоящее время изучение проблемы эндотелиальной дисфункции можно охарактеризовать в целом как период накопления фактического материала: исследование маркеров дисфункции при разных заболеваниях, определение и оценка роли активных медиаторов, а также поиск возможных вариантов устранения дисфункции и ее клинических последствий в виде склероза, тромбоза, спазма и т. д. [27].

Известно, что регуляция процесса воспаления и регенерации в любом органе осуществляется с помощью гормональных, нервных и иммунных факторов. Образующиеся в очаге воспаления гистаминоподобные вещества, лейкотоксины, адренергические и холинергические соединения, воздействуя на рецепторы и гуморальным путем, вызывают изменения в центральной и периферической нервной системе [28, 29].

Следовательно, у пациенток с воспалительными процессами в гениталиях происходит снижение функциональных возможностей симпатико-адреналовой системы. Изменения в рецепторном аппарате органов репродуктивной системы, дисрегуляция центральной нервной системы приводят к нарушению эндокринной регуляции половой системы и нарушению репродуктивной функции [14, 30, 31].

В настоящее время известно, что психологические стрессоры влияют на все функции организма. Нейроэндокринная система первой реагирует на экзо- и эндогенные воздействия, она же обеспечивает регуляцию репродуктивной функции. Это объясняет высокую степень зависимости репродуктивной системы от психических факторов. Хотя репродуктивная система не принимает непосредственного участия в адаптации к стрессу, однако, она изменяет свою функцию в виде угнетения иммунного ответа и формирования аутоиммунной патологии, что может привести к нарушению репродуктивной функции [7, 19, 30, 32].

Таким образом, в современных условиях воспалительные заболевания половых органов характеризуются рядом особенностей: преобладанием условно-патогенной и микст-флоры в возникновении патологического процесса, ростом антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, многоочаговостью воспалительного поражения;

отсутствием специфических клинических симптомов, а также преобладанием клинических проявлений в виде стертых форм и атипичного течения, что создает значительные трудности в лечении и реабилитации пациенток [13, 17, 18, 24, 31, 33, 34].

Несвоевременное или неадекватное лечение способствует хронизации и развитию различных осложнений с доминированием аутоиммунных процессов, которые неизбежно приводят к нарушению репродуктивной функции женского организма [14, 15, 17, 26, 29].

Несмотря на достаточно хорошо изученные этиологические факторы развития воспаления в гениталиях, до сих пор не известна динамика воспалительного процесса, отсутствуют данные о саногенезе в острую и подострую стадии заболевания на фоне проводимой медикаментозной терапии, которые в условиях иммунного дисбаланса могут способствовать хронизации воспалительного процесса.

В решении данной проблемы основное значение имеет рациональная комплексная терапия на этапе стихания воспаления в органах малого таза, что поможет своевременно прервать формирование патологической функциональной системы регуляции и способствовать полной реабилитации пациенток с ВЗОМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.Н., Дубницкая Л.В., Тютюнник В.Л. Воспалительные заболевания органов малого таза: диагностические критерии и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2011. № 19. С. 46-50.

Serov V.N. Dubnickaya L.V., Tuytuynnik V.L. Vospalitelnye zabolevaniya organov malogo taza: diagnosticheskie kriterii i printsipy lecheniya. Russki' medicinski' zhurnal. 2011. № 19. S. 46-50.

2. Прилепская, В. Н., Бебнева Т. Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. Русский медицинский журнал. 2013. № 1. С. 31-38.

Prilepskaya V.N., Bebneva T.N. Effektivnost' immunomodulytora Galavita v lechenii vospalitelnyx zabolevanii' organov malogo taza. /Russki' medicinski' zhurnal. 2013. № 1. S. 31-38.

3. Серов В.Н., Твердикова М.А., Вересова А.А. Иммуномодуляторы в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза. Русский медицинский журнал. 2011. № 20. С. 1218-1223.

Serov V.N., Tverdikova M.A., Veresova A.A. Immunomodulytory v kompleksnoi terapii vospalitel'nyx zabolevanii' organov malogo taza. Russki' medicinski' zhurnal. 2020. № 20. S. 1218-1223.

4. Sweet R.L. Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management. Curr. Infect. Dis. Rep. 2012. vol. 14. P. 194-203.

5. Баймурадова С.М. Патогенез, принципы диагностики, профилактики и терапии синдрома потери плода, обусловленного приобретенными и генетическими дефектами гемостаза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2007. 396 с.

Bai'muradova C.M., Patogenez, principy diagnostiki, profilaktiki i terapii sindroma poteri ploda, obuslovlennogo priobretennymi i geneticheskimi defektami gemostaza: avtoref. dis. dokt. med. nauk. Moskva, 2007. 396 c.

6. Тирская Ю.И., Рудакова Е.Б., Шакина И.А., Цыганкова О.Ю. Роль цервицитов в акушерско-гинекологической патологии. Лечащий врач. 2009. № 10. С. 63-66.

Tirskaya Y.I., Rudakova E.B. Schakina I.A., Tsygankova O.Y. Rol' cervicitov v akushersko-ginekologichescoi' patologii. Lechashii' vrach. 2009. № 10. S. 63-66.

7. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. Роль гиперпролактинемии в становлении и реализации репродуктивной функции. Международный эндокринологический журнал. 2010. № 3 (27).

Tatarchuk T.F., Efimenko O.A. Rol' giperprolaktinemii v stanovlenii i realizacii reproduktivnoi' funkcii. Mezhdunarodnyi' endokrinologicheskii' zhurnal. 2010. № 3 (27).

8. Линева О.И, Шатунова Е.П., Степанова Ю.В. Применение тержинана в комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний органов малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 4. С. 62-66.

Lineva O.I., Schatunova E.P., Stepanova Y.V. Primenenie terzhinana v kompleksnoi' terapii xronicheskix vospalitel'nyx zabolevanii' organov malogo taza. Rossii'skii' vestnic acushera-ginecologa. 2010. № 4. S. 62-66.

9. Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., Хелашвили И.Г., Мирошниченко Л.Е. Структурная характеристика рецептивности эндометрия при хроническом эндометрите. Уральский медицинский журнал. 2013. № 4. С. 60-64.

Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Voropaeva E.E., Xelaschvili I.G., Miroschnichenco L.E. Strukturnaya xarakteristica receptivnosti endometriya pri xronichescom endometrite. Ural'scii' medicinscii' zhurnal. 2013. № 4. S. 60-64.

10. Коваленко В.Л, Медведев Б.И., Казачков Е.Л., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Структурные особенности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков, ассоциированным с хроническим эндометритом. Вестник Российского университета дружбы народов. 2009. № 6. С. 332-338.

Kovalenco V.L., Medvedev B.I., Kazachkov E.L., Kazachkova E.A. Voropaeva E.E. Structurnye osobennocti endometriuya u zhenshin s nevynaschivaniem beremennosti rannix srocov, associirovannym s xronicheskim endometritom. Vestnic Rossii'scogo yniversiteta druzhby narodov. 2009. № 6. S. 332-338.

11. Курбанова Д.Ф. Воспалительные заболевания придатков матки. М.: Медицина, 2007. 160 с.

Kurbanova D.F. Vospalitel'nye zabolevaniya pridatkov matki. M.: Medicyna, 2007. 160 s.

12. Серов В.Н., Царегородцева М.В. Аутоиммунный оофорит воспалительного генеза и репродуктивная функция. Акушерство и гинекология. 2009. № 1. С. 32-35.

Serov V.N., Tsaregorodceva M.V. Autoimmunnyi' ooforit vospalitel'nogo geneza i reproduktivnaya funktsyya. Akusherstvo i ginekologiya. 2009. № 1. S. 32-35.

13. Уткин Е.В., Кулавский В.А. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 112 с.

Utkin E.V., Kulavskii' V.A. Vospalitelnye zabolevaniya organov malogo taza u zhenshin. M.: GEOTAR-Media, 2015. 112 s.

14. Шуршалина А.В. Оптимизация тактики ведения пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2012. № 2. С. 32-34.

Schurschalina A.V. Optimizaciya taktiki vedeniya pacientok s vospalitelnymi zabolevaniyami organov malogo taza. Ginecologiya. 2012. № 2. S. 32-34.

15. Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза. Вестник последипломного медицинского образования. 2012. № 1. С. 25-32.

Tsaregorodceva M.V. Prognostichesci znachemye infekcionnye factory v formirovanii autoimmunnogo ooforita pri xronichescix vospalitel'nyx zabolevaniyax organov malogo taza. Vestnik poslediplomnogo medicinscogo obrazovaniya. 2012. № 1. S. 25-32.

16. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Куликов И.А. Предгравидарная подготовка пациенток с воспалительными заболеваниями женских половых органов. Эффективна фармакотерапия. Акушерство и Гинекология. 2013. № 3 (28). С. 10-16.

Ovsyannicova T.V., Macarov I.O., Kulikov I.A. Predgravidarnaya podgotovka pacientok s vospalitelnymi zabolevaniyami zhenskix polovyx organov. Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i Ginekologiya. 2013. № 3 (28). S. 10-16.

17. Прилепская В.Н., Яглов В.В. Воспалительные заболевания органов малого таза. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 128 с.

Prilepskaya V.N., Yaglov V.V. Vospalitelnye zabolevaniya organov malogo taza. M.: GEOTAR-Media, 2010. 128 s.

18. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко М.: МЕДпресс-информ, 2007. 462 с.

Infekcii v akusherstve i ginekologii / Pod red. O.V. Makarova, V.A. Aleschkina, T.N. Savchenko M.: MEDpress-inform, 2007. 462 s.

19. Царегородцева М.В. Этиопатогенетические, клинические и реабилитационные аспекты аутоиммунного оофорита воспалительного генеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2010. 41 с.

Tsaregorodceva M.V. Etiopatogeneticheskie, klinicheskie i reabilitacionnye aspekty autoimmunnogo ooforita vospalitel'nogo geneza: Aftoref. dis. doct. med. nauk. Moskva, 2010. 41 s.

20. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 196 с.

Radzinskii' V.E., Dimitrova V.I., Mai'skova I.Y. Nerazvivayushayasya beremennost'. M.: GEOTAR-Media. 2009. 196 s.

21. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности - современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. 2007. № 5. С. 24-27.

Sidel'nikova V.M. Nevynashyvanie beremennosti – sovremennyi' vzglyad na problemu. Akusherstvo i Ginekologiya. 2007. № 5. s. 24-27.

22. Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. Проблемы репродукции. 2011. № 5. С. 25-32.

Burlev V.A. Vospalitel'nyi' stress: sistemnyi' angiogenez, belki ostroi' fazy i produkty destrukcii tkanei' u bol'nyx xronicheskim recidiviruyushim sal'pingooforitom. Problemy reprodukcii. 2011. № 5. S. 25-32.

23. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации, 4-е издание / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1011 с.

Akusherstvo i Ginekologiya. Klinicheskie rekomendacii, 4-e izdanie / pod red. V.N. Serova, G.T. Suxix. M: GEOTAR-Media, 2014. 1011 s.

24. Salmon J. E. Pathogenic role of antiphospholipid. Lupus. 2008. Vol. 17. № 5. P. 405-411.

25. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практическое руководство / под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 720 с.

Ambulatorno-poliklinicheskaya pomocsh' v acuscherstve i ginecologii: prakticheskoe rukovodstvo / pod red. I.S. Sidorovoi', T.V. Ovsyannikovoi', I.O. Makarova. M.: MEDpress-inform, 2009. 720 s.

26. Гомберг М. А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2013. Т. 15. № 6. С. 46-49.

Gomberg M.A. Vedenie pacientok s vospalitelnymi zabolevaniyami organov malogo taza. Ginekologiya. 2013. T. 15. № 6. S. 46-49.

27. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). Хирургия. 2008. № 1. С. 3-11.

Petuxov V.A. Endotelial'naya disfunkciya: sovremennoe sostoyanie voprosa (po materialam nauchnogo simpoziuma). Xirurgiya. 2008. № 1. S. 3-11.

28. Уткин Е. В. Клиника, диагностика и терапия воспалительных заболеваний придатков матки неспецифической этиологии. Кемерово: ИПП «Кузбасс», 2010. 168 с.

Utkin E.V. Klinika, diagnostika i terapiya vospalitel'nyx zabolevanii' pridatkov matki nespecificheskoi' etiologii. Kemerovo: IPP «Kuzbass», 2010. 168 s.

29. Юрасов И.В. Современные аспекты тактики при воспалительных заболеваниях органов малого таза у женщин.: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Волгоград, 2014. 45 с.

Yurasov I.V. Sovremennye aspekty taktiki pri vospalitelnyx zabolevaniyax organov malogo taza u zenshin: Aftoref. dis. doct. med. nauk. Volgograd, 2014. 45 s.

30. Цыбульская О.В., Жаркин Н.А., Бурова Н.А. Современные аспекты профилактики ранней потери беременности. Лекарственный вестник. 2012. № 6 (8). С. 3-7.

Tsybul'skaya O.V., Zharkin N.A., Burova N.A. Sovremennye aspekty profilaktiki rannei' poteri beremennosti. Lekarstvennyi' vestnik. 2012. № 6 (8). S. 3-7.

31. Yener N.E., Ilter A. Midi Xanthogranulomatous salpingitis as a rare pathologic aspect of chronic active pelvic inflammatory disease. Indian. J. Pathol. Microbiol. 2011. Vol. 54 (1). P. 141-143.

32. Dayan L. Pelvic inflammatory disease. Aust. Fam. Physician. 2006. vol. 35. № 11. P. 858-862.

33. Druckmann R., Druckmann M.A. Progesterone and the immunology of pregnancy. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2005. Vol. 97. № 5. P. 389-396.

34. Wiesenfeld H.C., SweetR.L., Ness R.B. et al. Comparison of acute and subclinical pelvic inflammatory disease. Sex. Transm. Dis. 2005. vol. 32. № 7. P. 400-405.

УДК: 618.1-002.5-06:618.177 Код специальности ВАК: 14.01.01

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА КАК ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ ВТОРИЧНОМУ БЕСПЛОДИЮ (ОБЗОР)

О.В. Захарова[1], В.Н. Диомидова[2],
[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
[2]ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары

Диомидова Валентина Николаевна *– e-mail: diomidovavn@rambler.ru*

В статье представлен обзор публикаций по актуальной проблеме практического здравоохранения – генитального туберкулеза как одной из основных причин, способствующей развитию вторичного бесплодия. Проведен анализ частоты туберкулезного поражения структур гинекологических органов и выявляемости генитального туберкулеза среди женщин, страдающих вторичным бесплодием. Отражены сложности своевременной дифференциальной диагностики поражения туберкулезом матки и придатков и их хронических воспалительных заболеваний при использовании только стандартных технологий, представлены современные технологии лучевой диагностики (эластография сдвиговой волной, магнитно-резонансная томография) при исследовании гинекологических органов. Представленный анализ публикаций отечественных и зарубежных авторов говорит о необходимости поиска новых инновационных решений с целью улучшения диагностической ситуации генитального туберкулеза.

Ключевые слова: туберкулез генитальный, матка, бесплодие, диагностика, эластография сдвиговой волной.

The article presents a review of publications on topical problem of health care - genital tuberculosis as one of the main reasons of development of secondary infertility. Structures of tuberculous lesions of gynecological organs frequency analysis and detection of genital tuberculosis in women with secondary infertility is given. The complexity of timely differential diagnosis of tuberculosis of the uterus and appendages of their chronic inflammatory diseases using only standard technologies is reflected, the modern technology of ray diagnostics (shear wave elastography, magnetic resonance imaging) in the investigation of gynecological organs is presented. The present analysis of publications of domestic and foreign authors strives to find new innovative solutions to improve the diagnostics of genital tuberculosis instance.

Key words: tuberculosis, genital, uterus, infertility, diagnostics, shear wave elastography.

Одним из приоритетных направлений отечественного здравоохранения в последние годы является решение актуальных вопросов, направленных на улучшение репродуктивного здоровья населения, так как демографическая ситуация в России характеризуется высокой частотой бесплодных браков и спонтанных абортов [1]. Проблема бесплодных браков затрагивает многие страны мира. По данным ВОЗ, почти 15% супружеских пар в мире являются бесплодными, у них отмечается отсутствие беременности в течение одного года регулярной половой жизни без применения средств контрацепции [2, 3].

Целью работы был обзор публикаций последних лет для определения места генитального туберкулеза при вторичном бесплодии. Анализ результатов комплексного клинического исследования многочисленных бесплодных браков показывает, что большую долю среди причин этого состояния занимает женское бесплодие, которое составляет до 67,5% [4]. Одной из причин развития бесплодия и невынашивания беременности являются различные патологии эндометрия. По данным многочисленных исследований установлено, что у женщин, страдающих нарушением репродуктивной системы, отмечается высокая частота хронических воспалительных заболеваний эндометрия [5, 6]. Хронический эндометрит назван одной из основных причин несостоявшейся имплантации в программе экстракорпорального оплодотворения [7]. Частота самопроизвольных выкидышей в первом триместре беременности достигает 21% и более 50% беременных сталкиваются с проблемой невынашивания при наличии в анамнезе болезни хронического эндометрита [8]. Отмечено, что наступление беременности во многом зависит от двух составляющих – функционально полноценного эмбриона на стадии бластоцисты и рецептивности эндометрия [9, 10]. Исследованиями выявлено, что в различные фазы менструального цикла у женщин детородного возраста при нарушении структуры эндометрия нарушается процесс наступления беременности [11, 12]. Известно, что у больных с бесплодием частота хронического эндометрита составляет в среднем 9,8%. Среди женщин с верифицированным хроническим эндометритом в 60,4% случаев диагностируется бесплодие: в 24,8% случаях – первичное, в 35,6% – вторичное бесплодие [13].

Около 30% угрожающего прерывания беременностей, что на сегодняшней дней считается одной из сложных и актуальных проблем акушерства, связано с инфекционными процессами [14]. Отмечено, что невынашивание беременности происходит при хронических воспалительных заболеваниях эндометрия на фоне смешанной инфекции гинекологических органов у 81,4% пациенток [15].

Среди прочих инфекций туберкулезное поражение мочеполовой системы составляет 30–40% [16]. Генитальный туберкулез у мужчин и женщин репродуктивного возраста почти всегда приводит к бесплодию [17]. В то же время установлено, что и бесплодие является почти постоянным спутником туберкулеза гениталий. Среди больных хроническими воспалительными заболеваниями женской половой системы генитальный туберкулёз диагностируют у 10–15%, а среди женщин с бесплодием – у 15–20% [18]. В связи с этим генитальный туберкулез является актуальной медицинской, социальной и экономической проблемой [19–21].

В последние годы всё чаще диагностируют полиорганный, множественный туберкулёз, который требует особого диагностического подхода [22]. В анамнезе у 16,2% больных генитальным туберкулезом встречается туберкулёзный процесс различной другой локализации [23, 24]. Среди женщин, больных легочным туберкулезом, урогенитальные инфекции регистрировали в 1,3 раза чаще (61,5±2,2%), чем у пациенток из группы здоровых (46,1±1,2%) [25]. Среди женщин с бесплодием, ассоциированным с генитальным туберкулезом, преобладают хронические заболевания органов малого таза, и в анамнезе у них часты различные хирургические вмешательства [26]. Отмечено, что при длительном бесплодии чем длительнее бесплодие, тем чаще диагностируется туберкулезное поражение матки и придатков [27]. У женщин, больных туберкулезом, различные нарушения менструальной функции составляют 74,7% [28]. Внелегочный туберкулез трудно установить на ранних этапах болезни, и процесс восстановления репродуктивной функции женского организма при туберкулезном поражении матки и придатков происходит лишь у незначительной части больных после лечения [29].

Среди женщин с генитальным туберкулезом бесплодием страдают 90–97% [30, 31]. В группах повышенного риска по генитальному туберкулезу в общей лечебной сети первичное бесплодие выявляется у 57,8%, длительное бесплодие – у 75% обследованных [32]. В структуре туберкулеза женских половых органов туберкулез эндометрия составляет 10–15%, фаллопиевых труб – 85–90%, яичников – 10–12%, шейки матки – 1,5–1,8%. При этом чаще всего встречается двусторонняя непроходимость труб, которая составляет до 60% случаев, а односторонняя непроходимость трубы – до 40%. Как наиболее распространенный вариант женского бесплодия при генитальном туберкулезе трубно-перитонеальная форма бесплодия встречается в 35–74% случаев [33–36].

Диагноз туберкулеза внелегочных локализаций устанавливается на основании клинико-лучевых и лабораторных данных. Среди внелегочных форм туберкулеза именно туберкулез гениталий является наиболее сложным для своевременной диагностики. Он ведет к утрате функции пораженного органа, что подтверждается результатами исследования любого доступного патологического материала [37].

Имеются публикации о возможностях комплексной эхографии с ультразвуковой допплерографией и о первых результатах применения методики ультразвуковой эластографии матки в диагностике патологии эндометрия у пациенток с бесплодием для исключения туберкулезного поражения гинекологических органов [38, 39]. В работах авторов, посвященных эластографии сдвиговой волной гинекологических органов, указано, что данная методика может стать ценным диагностическим инструментом для объективных количественных показателей жесткости анатомических структур матки, что имеет важное диагностическое значение при бесплодии.

Выводы

Проведенный анализ публикаций показывает, что генитальный туберкулез как одна из основных причин развития вторичного бесплодия является сложной проблемой практического здравоохранения. Использование только традиционных методов для своевременного выявления туберкулезного поражения матки и придатков не улучшает ситуацию в борьбе с данным заболеванием, и требуется поиск таких новых инновационных методов, как ультразвуковая эластография и магнитно-резонансная томография, с внедрением их в алгоритм исследования гинекологических органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. Т. 7. № 2. С. 62–64.

Sidel'nikova V.M. Nevynashivanie beremennosti: sovremennyi vzglyad na problemu. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2007. T. 7. № 2. S. 62–64.

2. Машина М.А. Анализ порядка ведения пациентов с бесплодием: национальное руководство и практика. Журнал научных статей здоровье и образование в XXI веке. 2012. Т. 14. № 4. С. 359–360.

Mashina M.A. Analiz poryadka vedeniya patsientov s besplodiem: natsional'noe rukovodstvo i praktika. Zhurnal nauchnykh statei zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2012. T. 14. № 4. S. 359–360.

3. Кулаков В.И., Лопатина Т.В. Репродуктивное здоровье населения России. В кн.: Бесплодный брак: Руководство для врачей / под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 10-18.

Kulakov V.I., Lopatina T.V. Reproduktivnoe zdorov'e naseleniya Rossii. V kn.: Besplodnyi brak: Rukovodstvo dlya vrachei / pod red. V.I. Kulakova. M.: GEOTAR-Media, 2006. S. 10-18.

4. Равдан-Очирын Хадбаатар. Оптимизация комплексного лечения трубно-перитонеальной формы бесплодия: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01. Иркутск, 2009. 36 с.

Ravdan-Ochiryn Khadbaatar. Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya trubno-peritoneal'noi formy besplodiya: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 14.00.01. Irkutsk, 2009. 36 s

5. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007. № 2. С. 62–64.

Sidel'nikova V.M. Nevynashivanie beremennosti sovremennyi vzglyad na problemu. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2007. № 2. S. 62–64.

6. Татарова Н.А. Клинико-морфологические аспекты вынашивания и невынашивания беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Татарова Нина Александровна. СПб., 2002. 36 с.

Tatarova N.A. Kliniko-morfologicheskie aspekty vynashivaniya i nevynashivaniya beremennosti: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk: 14.00.01 / Tatarova Nina Aleksandrovna. SPb., 2002. 36 s.

7. Рудакова Е.Б., Бесман И.В. Вспомогательные репродуктивные технологии. Проблемы потерь беременности. Лечащий врач. 2010. № 3. С. 46.

Rudakova E.B., Besman I.V. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii. Problemy poter' beremennosti. Lechashchii vrach. 2010. № 3. S. 46.

8. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2005. 304 с.

Sidel'nikova V.M. Privychnaya poterya beremennosti. M.: Triada-Kh, 2005. 304 s.

9. Агаджанова Л. Эндометриальные пиноподии как маркеры имплантации человека. Проблемы репродукции. 2004. № 3. С. 6–11.

Agadzhanova L. Endometrial'nye pinopodii kak markery implantatsii cheloveka. Problemy reproduktsii. 2004. № 3. S. 6–11.

10. Светлаков А.В., Ямакова М.В., Егорова А.Б., Михуткина С.В. Молекулярно-биологические аспекты имплантации у человека и животных. Проблемы репродукции. 2002. № 2. С. 16–28.

Svetlakov A.V., Yamakova M.V., Egorova A.B., Mikhutkina S.V. Molekulyarno-biologicheskie aspekty implantatsii u cheloveka i zhivotnykh. Problemy reproduktsii. 2002. № 2. S. 16–28.

11. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Основы репродуктивной гинекологии. М. 2003. 200 с.

Tikhomirov A.L., Lubnin D.M. Osnovy reproduktivnoi ginekologii. M. 2003. 200 s.

12. Михнина Е.А. Морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01 / Михнина Елена Андреевна. СПб., 2009. 36 с.

Mikhnina E.A. Morfofunktsional'noe sostoyanie endometriya u zhenshchin s besplodiem i nevynashivaniem beremennosti: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk: 14.00.01 / Mikhnina Elena Andreevna. SPb., 2009. 36 s.

13. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузмичева. М.: МИА, 2005. 592 с.

Lechenie zhenskogo i muzhskogo besplodiya. Vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii / pod red. V.I. Kulakova, B.V. Leonova, L.N. Kuzmicheva. M.: MIA, 2005. 592 s.

14. Challis J.R., Sloboda D.M., Alfaydy N. et al. Prostaglandinis and mechanisms of preterm birth. Reproduction. 2002. Vol. 124, № 1. P. 1–17.

15. Балханов Ю.С. Возможности восстановления морфофункциональной способности эндометрия у женщин с невынашиванием беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / Балханов Юрий Содномович. Пермь, 2009. 36 с.

Balkhanov Yu.S. Vozmozhnosti vosstanovleniya morfofunktsional'noi sposobnosti endometriya u zhenshchin s nevynashivaniem beremennosti: avtoref. dis. … kand. med. nauk: 14.00.01 / Balkhanov Yurii Sodnomovich. Perm, 2009. 36 s.

16. Нерсесян А.А. Особенности клинического течения, диагностики и лечения мочеполового туберкулеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26 / Нерсесян Аветис Агванович. М. 2007. 37 с.

Nersesyan A.A. Osobennosti klinicheskogo techeniya, diagnostiki i lecheniya mochepolovogo tuberkuleza: avtoref. dis. … d-ra med. nauk: 14.00.26 / Nersesyan Avetis Agvanovich. M. 2007. 37 s.

17. Абашидзе А.А., Аракелян В.Ф. Роль туберкулеза в структуре женского бесплодия. Акушерство. Гинекология. Репродукция. 2013. Т. 7. № 4. С. 32–34.

Abashidze A.A., Arakelyan V.F. Rol' tuberkuleza v strukture zhenskogo besplodiya. Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya. 2013. T. 7. № 4. S. 32–34.

18. Корнилова З.Х, Макаров О.В., Демихова О.В., Каюкова С.И. Проблемы своевременной диагностики туберкулеза женских половых органов. Туберкулез и болезни легких. 2011. № 3. С. 49–51.

Kornilova Z.Kh, Makarov O.V., Demikhova O.V., Kayukova S.I. Problemy svoevremennoi diagnostiki tuberkuleza zhenskikh polovykh organov. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011. № 3. S. 49–51.

19. Грабарник А.Е., Жученко О.Г., Курносова И.С. Особенности бактериального пейзажа влагалища у женщин, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2011. № 4. С. 108.

Grabarnik A.E., Zhuchenko O.G., Kurnosova I.S. Osobennosti bakterial'nogo peizazha vlagalishcha u zhenshchin, bol'nykh tuberkulezom. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011. № 4. S. 108.

20. Зангиева З.А., Жученко О.Г., Грабарник А.Е. Современные аспекты ранней диагностики урогенитального туберкулеза. Туберкулез сегодня: материалы 7-го Российского съезда фтизиатров. М. 2003. С. 317–317.

Zangieva Z.A., Zhuchenko O.G., Grabarnik A.E. Sovremennye aspekty rannei diagnostiki urogenital'nogo tuberkuleza. Tuberkulez segodnya: materialy 7-go Rossiiskogo s"ezda ftiziatrov. M. 2003. S. 317–317.

21. Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Скорняков С.Н., Муканбаев К., Зубань А.Н., Холтобин Д.П. Современные тенденции эпидемической ситуации по внетуберкулезу. Туберкулез и болезни легких. 2013. № 12. С. 34–38.

Kul'chavenya E.V., Krasnov V.A., Skornyakov S.N., Mukanbaev K., Zuban' A.N., Kholtobin D.P. Sovremennye tendentsii epidemicheskoi situatsii po vnetorakal'nomu tuberkulezu. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013. № 12. S. 34–38.

22. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Фатеев С.П. и др. Лечение больных туберкулёзом мочеполовой системы. Туберкулез и болезни легких. 2010. № 11. С. 52–56.

Kul'chavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Fateev S.P. i dr. Lechenie bol'nykh tuberkulezom mochepolovoi sistemy. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010. № 11. S. 52–56.

23. Каюкова С.И., Макаров О.В., Демихова О.В., Корнилова З.Х. Проблемы своевременной диагностики туберкулёза женских половых органов. Туберкулез и болезни легких. 2011. № 3. С. 49–51.

Kayukova S.I., Makarov O.V., Demikhova O.V., Kornilova 3.X. Problemy svoevremennoi diagnostiki tuberkuleza zhenskikh polovykh organov. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2011. № 3. S. 49–51.

24. Глазкова И.В., Волкова Е.Н., Молчанова Л.Ф. Факторы риска развития туберкулёзау женщин репродуктивного возраста. Туберкулез и болезни легких. 2010. № 4. С. 14–17.

Glazkova I.V., Volkova E.N., Molchanova L.F. Faktory riska razvitiya tuberkulezau zhenshchin reproduktivnogo vozrasta. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010. № 4. S. 14–17.

25. Каюкова С.И., Корнилова З.Х., Батыров Ф.А., Идрисова Л.С. Патологические состояния шейки матки у больных туберкулёзом органов дыхания в сочетании с урогенитальной инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2012. № 2. С. 51–54.

Kayukova S.I., Kornilova 3.X., Batyrov F.A., Idrisova L.S. Patologicheskie sostoyaniya sheiki matki u bol'nykh tuberkulezom organov dykhaniya v sochetanii s urogenital'noi infektsiei. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012. № 2. S. 51–54.

26. Юрасова Е.Д., Демихова О.В., Пунга В.В. Международные подходы к организации и выявлению туберкулеза в современных эпидемиологических условиях. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2010. № 9. С. 3–5.

Yurasova E.D., Demikhova O.V., Punga V.V. Mezhdunarodnye podkhody k organizatsii i vyyavleniyu tuberkuleza v sovremennykh epidemiologicheskikh usloviyakh. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2010. № 9. S. 3–5.

27. Клинышкова Т.В. Женское бесплодие. Диагностика и лечение: учебно-метод. пособие. Омск: ИПЦ ОмГМА, 2009. 52 с.

Klinyshkova T.V. Zhenskoe besplodie. Diagnostika i lechenie: uchebno-metod. posobie. Omsk: IPTs OmGMA, 2009. 52 s.

28. Зангиева З.А., Жученко О.Г., Грабарник А.Е. Риск урологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста, больных туберкулезом. Туберкулез и болезни легких. 2014. № 11. С. 37–41.

Zangieva Z.A., Zhuchenko O.G., Grabarnik A.E. Risk urologicheskikh zabolevanii u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta, bol'nykh tuberkulezom. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. № 11. S. 37–41.

29. Кульчавеня Е.В., Краснов В.А., Скорняков С.Н., Муканбаев К., Зубань А.Н., Холтобин Д.П. Современные тенденции эпидемической ситуации по внеторакальному туберкулезу. Туберкулез и болезни легких. 2013. № 12. С. 34–38.

Kul'chavenya E.V., Krasnov V.A., Skornyakov S.N., Mukanbaev K., Zuban' A.N., Kholtobin D.P. Sovremennye tendentsii epidemicheskoi situatsii po vnetorakal'nomu tuberkulezu. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013. № 12. S. 34–38.

30. Малушко А.В., Джумаева Л.М., Ниаури Д.А., Курносова И.И. и др. Туберкулез половых органов как причина бесплодия у женщин: тезисы науч.-практ. конф. СПб. 2011. С. 301–303.

Malushko A.V., Dzhumaeva L.M., Niauri D.A., Kurnosova I.I. i dr. Tuberkulez polovykh organov kak prichina besplodiya u zhenshchin: tezisy nauch.-prakt. konf. SPb. 2011. S. 301–303.

31. Кочерова М.Н., Котиков А.Г. Особенности клинического течения генитального туберкулеза у женщин в период с 1980 по 2005 г. Проблемы туберкулеза. 2007. № 1. С. 47–48.

Kocherova M.N., Kotikov A.G. Osobennosti klinicheskogo techeniya genital'nogo tuberkuleza u zhenshchin v period s 1980 po 2005 g. Problemy tuberkuleza. 2007. № 1. S. 47–48.

32. Яковлева А.А. Выявление группы повышенного риска генитального туберкулеза у пациенток с бесплодием на этапе общей лечебной сети. Туберкулез и болезни легких. 2014. № 9. С. 86–88.

Yakovleva A.A. Vyyavlenie gruppy povyshennogo riska genital'nogo tuberkuleza u patsientok s besplodiem na etape obshchei lechebnoi seti. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014. № 9. S. 86–88.

33. Buckley C.H. Fox H. Biopsy pathology of the endometrium. London: Arnold., 2002. P. 109-122.

34. Banu J., Bequm S.R., Fatima P. Association of pelvic tuberculosis with tubal factor infertility. Mymensingh. Med. J. 2009. Vol. 18 (1). P. 52–55.

35. Mondal S.K., Dukka T.K. A ten year clinicopathological study of female genital tuberculosis and impact on fertility. JNMA J. Nepal. Med. Assoc. 2009. Vol. 48 (173). P. 52–57.

36. Aliyu M.H., Aliyu S.H., Salihu H.M. Female genital tuberculosis: global review. Int. J. Ferti. Won. Med. 2004. Vol. 49. № 3. P. 123–136.

37. Левашёв Ю.Н., Мушкин А.Ю., Гришко А.Н., Внелегочный туберкулез в России: официальная статистика и реальность. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2006. № 11. С. 3–6.

Levashev Yu.N., Mushkin A.Yu., Grishko A.N., Vnelegochnyi tuberkulez v Rossii: ofitsial'naya statistika i real'nost'. Problemy tuberkuleza i boleznei legkikh. 2006. № 11. S. 3–6.

38. Диомидова В.Н., Валеева О.В., Захарова О.В. и др. Возможности комплексной эхографии в диагностике доброкачественных заболеваний матки и ее придатков. Вестник Чувашского университета. 2013. № 3. С. 415-521.

Diomidova V.N., Valeeva O.V., Zaharova O.V. et al. Vozmognosti kompleksnoi ehografii v diagnostike dobrokathestvennikh zabolevaniy matki I ee pridatkov. Vestnik thuvashskogo universiteta. 2013. № 3. S. 415-521.

39. Диомидова В.Н., Захарова О.В., Петрова О.В. Применение технологии эластографии сдвиговой волной в диагностике туберкулезного поражения матки у пациенток с вторичным бесплодием. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2015. Т. 14. № 5. С. 11-15.

Diomidova V.N., Zaharova O.V., Petrova O.V. Primenenie tehnologii elastografii sdvigovoi volnoi v diagnostike tuberculeznogo porageniya matki u pacientok s vtorithnim besplodiem. Voprosi ginekologii, akusherstva I perinatalogii. 2015. T. 14. № 5. S. 11-15.

РОЛЬ ATOPOBIUM VAGINAE В ГЕНЕЗЕ РЕЦИДИВИРУЮЩЕГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Л.В. Боровкова, И.В. Пономарева А.А. Косарева, С.О. Колобова,
кафедра акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России, Клиника «Садко», г. Н. Новгород

Актуальность

Бактериальный вагиноз (БВ) – одно из наиболее распространённых видов инфекционных заболеваний половых путей женщин преимущественно репродуктивного возраста. Доля БВ среди всех вульвовагинальных инфекций составляет 12–80%, среди пациенток с патологическими белями – 61–87%.

Несмотря на современные стандартные методы терапии бактериального вагиноза частота рецидивов заболевания, по данным Кира Е.Ф. (2008), Краснопольского В.И. (2008), Aquin T. (2014), остается высокой и достигает 40–70% в течение первых 4–6 месяцев после лечения, и тактика ведения таких больных остается во многом неопределенной.

Согласно современным представлениям, БВ развивается и имеет склонность к рецидивирующему течению в тех случаях, когда в составе микробиома влагалища доминируют Lactobacillus iners, снижено число штаммов перекисьпродуцирующих лактобактерий и преобладают анаэробные условно-патогенные микроорганизмы.

Благодаря появлению методов амплификации нуклеиновых кислот в содержимом влагалища женщин с бактериальным вагинозом был обнаружен Atopobium vaginae из семейства Corinobacteriaceae spp. – высокоспецифичный маркер БВ, строго анаэробный микроорганизм, который часто существует в комбинации с Gardnerella vaginalis и ослабляет иммунный ответ на локальном уровне.

Согласно данным разных авторов (De Backer E. et al., 2007; Leitich H., 2007; Плахова К.И., 2007) выявлена устойчивость Atopobium vaginae к метронидазолу и чувствительность к Клиндамицину, а также показано, что с наибольшей частотой Atopobium vaginae определяется у женщин с рецидивирующим течением БВ.

Современные клинические исследования подтверждают достоверно более высокую эффективность стандартной интравагинальной терапии рецидивирующего БВ, ассоциированного с A. vaginae, Клиндамицином по сравнению с Метронидазолом.

В России в 2015 году на базе клиники «Садко» (г. Н. Новгород) проводилось Всероссийское исследование (5 ЛПУ, 5 городов) по скринингу на Atopobium vaginae и Gardnerella vaginalis пациенток с БВ.

Цели исследования:

1. Определить распространенность Atopobium vaginae у пациенток с первичным эпизодом и рецидивирующим течением бактериального вагиноза.

2. Оценить результаты стандартной терапии Метронидазолом и Клиндамицином дисбиозов, ассоциированных с Atopobium vaginae.

3. Оптимизировать тактику ведения женщин с рецидивирующим бактериальным вагинозом.

Материал и методы

Исследование проводилось с июля по декабрь 2015 г. на базе клиники «Садко» г. Нижнего Новгорода.

В соответствии с поставленной в работе целью было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 496 пациенток в возрасте 18–45 лет, страдающих бактериальным вагинозом.

Критериями исключения были: беременность и лактация, инфекции, передаваемые половым путём, вульвовагинальный кандидоз, предшествовавшая антибактериальная терапия (менее чем за семь дней до включения в исследование).

При общеклиническом обследовании обращалось внимание на наличие жалоб, связанных с наличием воспалительных процессов нижнего отдела половых органов.

По данным анамнеза определялся характер течения заболевания и временной интервал между рецидивами патологического процесса.

Путем анализа амбулаторных карт проводилась сравнительная оценка результатов стандартного лечения предшествующих эпизодов бактериального вагиноза с

использованием препаратов Клиндамицин (2% крем по 5 г интравагинально на ночь 6 дней) и Метронидазол (0,75% гель по 5 г интравагинально на ночь 5 дней).

С целью изучения влагалищного биоценоза каждой пациентке проводилось лабораторное обследование, включающее микроскопию вагинального мазка, окрашенного по Грамму, а также скрининг-диагностику методом ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с помощью амплификатора CFX96 Touch («BioRAD», США) для обнаружения Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae.

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным данным установлено, что все 496 (100%) пациенток обращались к врачу с жалобами на патологические выделения из половых путей, из них 238 (48%) указывали на неприятный запах в области наружных половых органов, 104 (21%) – на наличие зуда и жжения, у 154 (31%) женщин наблюдались все вышеперечисленные симптомы.

При изучении анамнеза выявлено, что 334 (67,3%) пациенток вагинальный дискомфорт беспокоил впервые, а 162 (32,7%) женщины указывали на повторные эпизоды бактериального вагиноза, причем в 12 (2,4%) случаях рецидив развивался через 3 месяца, в 53 (10,7%) – через 4–6 месяцев, в 49 (9,9%) – через 7–11 месяцев, в 48 (9,7%) – через 1–1,5 года после последнего курса лечения.

В ходе исследования диагноз «бактериальный вагиноз» выставлялся согласно критериям R. Amsel и соавт. (1983) на основании характера выделений (гомогенные серо-белые выделения), повышения ph влагалищного секрета >4,5 и выявления «ключевых» клеток при количестве лейкоцитов, не превышавшем 30 в поле зрения, а также при проведении ПЦР-диагностики в реальном времени и обнаружении в содержимом влагалища Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae.

На рис. 1 показаны результаты скрининга на Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae у пациенток с БВ, согласно которым при первичном эпизоде заболевания A. vaginae как самостоятельный патоген, так и в ассоциации с G. vaginalis, был выявлен лишь в 41 (2,4%) и 8 (12,3%) случаях, тогда как при рецидивирующем течении бактериального вагиноза – в 114 (70,3%) и 7 (4,3%) случаях соответственно.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что колонизация влагалища A. vaginae определяет высокую частоту развития рецидивов бактериального вагиноза.

Согласно показателям работы, рецидивированию процесса в наибольшей степени способствует ассоциация A. vaginae с G. vaginalis, приводящая к образованию биопленки и формированию резистентности бактерий к различным антибактериальным препаратам, что соответствует результатам исследований L.P. Hale et al. (2006) и W. Mendiling (2008).

Сравнительный анализ эффективности лечения рецидивов бактериального вагиноза показал, что частота повторных эпизодов заболевания после применения Метронидазола составила 98 (60,4%) случаев, что объясняется устойчивостью к нему A. vaginae, тогда как при использовании Клиндамицина (Далацин, Пфайзер) – 51 (31,5%) (рис. 2).

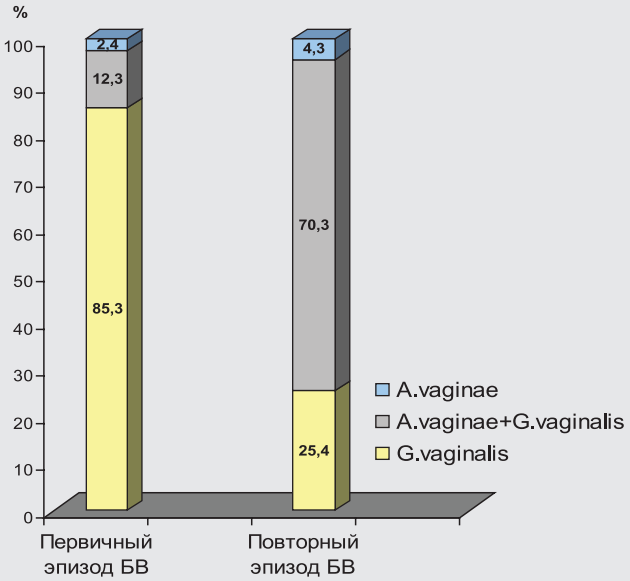


РИС. 1.
Результаты скрининга на Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae у пациенток с БВ.

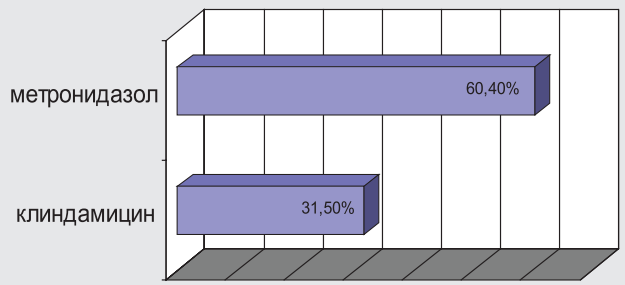


РИС. 2.
Частота рецидивов после лечения БВ, ассоциированного с A. vaginae.

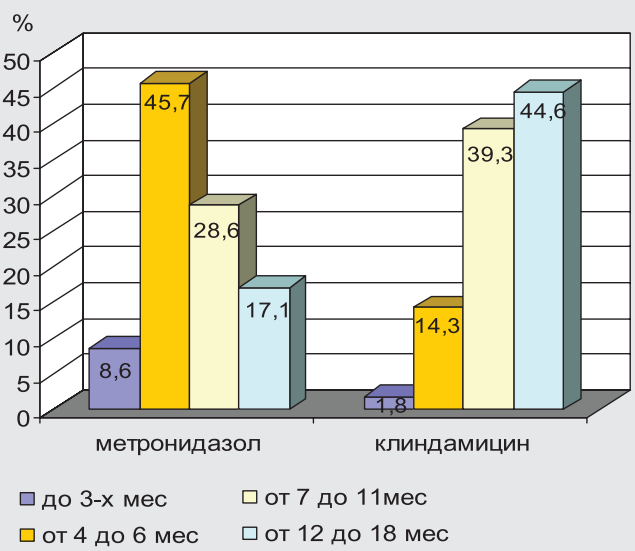


РИС. 3.
Временной интервал от последнего курса лечения до повторного эпизода БВ, ассоциированного с A. vaginae.

В исследовании также показано, что после лечения Метронидазолом наибольшая частота рецидивов составляет 32 (45,7%) в ближайшие 4–6 месяцев, а после терапии Клиндамицином – 25 (44,6%) случаев на 12–18-й месяц после лечения (рис. 3).

Согласно полученным результатам можно сделать вывод о том, что Клиндамицин (Далацин, Пфайзер) более эффективен при лечении рецидивирующего БВ по сравнению с Метронидазолом.

Заключение

1. A. vaginae чаще всего обнаруживается при рецидивирующем течении бактериального вагиноза.

2. При лечении рецидивирующего БВ, ассоциированного с A. vaginae, Клиндамицин (Далацин, Пфайзер) более эффективен, чем стандартная терапия Метронидазолом.

3. При повторном эпизоде БВ необходимо проводить скрининг-диагностику влагалищного содержимого методом ПЦР для выявления Atopobium vaginae. При обнаружении данного возбудителя показана двухэтапная терапия БВ, включающая Клиндамицин (Далацин, Пфайзер, 2% крем 40 г интравагинально на ночь 7 дней) и препараты, восстанавливающие микрофлору влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гомберг М.А. Современные подходы к диагностике и выбору препарата для лечения бактериального вагиноза. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 74-76.

2. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и др.. Роль Atopobium vaginae при рецидивировании бактериального вагиноза. Вестник дерматологии и венерологии. 2007. Т. 5. С. 9-13.

3. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: A review. Obstet. Gynecol. Surv. 2010. Vol. 65 (7). P. 462-473.

4. Srinivasan S., Fredricks D. N. The human vaginal bacterial biota and bacterial vaginosis. Interdiscip Perspect Infect Dis. 2008. Vol. 2008. P. 750-779.

5. Yamamoto T., Zhou X., Williams C. J., Hochwalt A., Forney L. J. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009. Vol. 22. № 1. P. 11-18.

УДК: 618.177-02:618.1:616-002(470.53-25)

Код специальности ВАК: 14.01.01

К ВОПРОСУ О РОЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАЗВИТИИ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН

О.А. Осипович[1,2], А.П. Годовалов[2],
[1]Клиника «Мать и дитя», г. Пермь,
[2]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»

Осипович Ольга Александровна *– e-mail: osipovich-oa@mail.ru*

Проведён ретроспективный анализ амбулаторных карт и гинекологического анамнеза 57 инфертильных женщин на этапе подготовки к использованию вспомогательных репродуктивных технологий с углубленным анализом структуры перенесенных гинекологических заболеваний, в том числе инфекционно-воспалительных и требующих хирургического вмешательства. Показано, что среди разнообразных факторов женского бесплодия одно из ведущих мест занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими факторам бесплодия. Кроме этого, достаточно часто одновременно регистрируются воспалительные заболевания генитального тракта и мочевыводящей системы.

Ключевые слова: факторы бесплодия, воспалительные заболевания, ассоциированность, мониторинг, предгравидарная подготовка.

It was made a retrospective analysis of outpatients and gynecological history of 57 infertile women under stage of preparation for the use of assisted reproductive technology with in-depth analysis of the structure of the transferred gynecologic diseases, including infectious and inflammatory and require surgical intervention. It was shown that among the various factors of female infertility is one of the leading positions occupied by inflammatory diseases of the genital tract, which are often recorded in conjunction with other infertility factors. Also, quite often simultaneously logged inflammatory diseases of the genital tract and urinary system.

Key words: infertility factors, inflammatory diseases, associating, monitoring, pregravid training.

В связи с ухудшением демографической ситуации в стране проблема фертильности и репродуктивного здоровья становится одним из приоритетных направлений в медицине. В рамках специальной программы ВОЗ по репродукции человека выделено 22 фактора, способных обусловить бесплодие женщины. Однако в настоящее время ведущее место среди них занимают воспалительные заболевания органов малого таза [1], встречаемость которых увеличивается, достигая 60–65% среди амбулаторных и до 30% среди стационарных больных [2]. Показано увеличение количества пациенток с хроническими вялотекущими формами воспалительных процессов придатков матки [3]. Не вызывает сомнения тесная причинно-следственная связь риска развития бесплодия с проблемами общего состояния

здоровья населения, формирующимися под влиянием социальных, экономических, климатических, экологических, природных условий жизни [4].

Цель исследования: комплексная оценка вклада воспалительных заболеваний разных органов в развитие бесплодия у женщин.

Материал и методы

В ходе выполнения работы был проведён ретроспективный анализ амбулаторных карт и гинекологического анамнеза 57 инфертильных женщин на этапе подготовки к использованию вспомогательных репродуктивных технологий. Анализируя истории болезни и анамнез жизни, обращалось внимание на следующее: перенесенные гинекологические заболевания, в том числе инфекционно-воспалительные и требующие хирургического вмешательства, беременности и репродуктивные потери, перенесенные воспалительные заболевания дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем.

Результаты исследования

Более чем у половины обследованных женщин (59,6%) в анамнезе были беременности. Однако родами закончилась только половина из них. Выкидыши наблюдались в 19,3%, внематочная беременность – в 36,8%, замершая беременность – в 29,4% случаев. Аборты встретились в анамнезе у 50% женщин.

В ходе проведенных исследований установлена следующая структура факторов бесплодия: маточный – 77,2%, трубно-перитонеальный – 54,4%, абсолютный трубный – 22,8%, мужской – 22,8%, ановуляции – 14%, эндометриоз – 10,5%, генетический – 3,5% и синдром резистентных яичников – 1,7%. В подавляющем большинстве случаев наблюдали комбинацию нескольких причин бесплодия. Так, только один фактор выявлен в 17,5%, два – в 47,4%, три – в 26,3% и четыре – в 5,3% случаев. В четверти случаев зарегистрировано сочетание женского и мужского бесплодия. У инфертильных женщин бесплодие обусловлено преимущественно маточными и трубно-перитонеальными причинами как в моноварианте (20% и 40% соответственно), так и при их комбинации. Сочетание трубно-перитонеального и маточного факторов обнаружено у 59,3% пациенток, которое зачастую дополняется снижением овариального резерва (60%).

В подавляющем большинстве случаев бесплодие сопровождалось воспалительными заболеваниями генитального тракта, а также развитием воспаления в смежных органах (таблица 1).

Известно, что хронические воспалительные заболевания придатков матки с течением времени приводят к развитию трубных и перитонеальных форм бесплодия, возникновению эктопической беременности [2, 5]. Одной из возможных причин этого может быть тот факт, что перенесенные воспалительные заболевания и, как следствие, спаечный процесс в малом тазу вызывают изменения в микроциркуляторном русле, что приводит к снижению рецептивности эндометрия [6]. Соответственно, нарушение гемодинамики может являться одной из причин неэффективности программы оплодотворения in vitro.

В ходе исследования при изучении анамнестических данных установлено, что 45,6% женщин перенесли воспалительные заболевания мочевыводящей системы (цистит, пиелонефрит), 31,6% – воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (гастрит, холецистит), 21% – болезни органов дыхания (ангины, бронхит, пневмония) (таблица 2). Около 17,5% пациенток отмечали проявления лабиальной формы герпесвирусной инфекции.

Как видно из таблицы 2, зачастую наблюдается сочетание воспалительных заболеваний генитального тракта и мочевыводящих путей, что может быть обусловлено анатомо-физиологическими особенностями. С другой стороны, следует обратить внимание на ассоциированность воспалительного процесса в дыхательных путях и генитальном тракте. Известно, что воспаление в одном органе опосредованно может влиять на формирование симптомов воспаления в другом [7]. А в экспериментах in vivo на модели фарингита у мышей показано, что при повторных инфицированиях Streptococcus pyogenes наблюдается миграция специфических

ТАБЛИЦА 1.

Структура воспалительных заболеваний инфертильных женщин при различных причинах бесплодия (%)

воспалительные заболевания:	факторы бесплодия:				
	трубно-перитонеальный (n=31)	трубный (n=13)	маточный (n=44)	снижение овариального резерва (n=16)	ановуляции (n=8)
хронический аднексит	93,5	15,4	61,4	43,7	25
хронический офорит	29	76,9	31,8	68,7	25
хронический эндометрит	74,2	76,9	86,4	87,5	62,5
хронический цервицит	12,9	30,8	9,1	12,5	0
спаечный процесс малого таза	16	30,8	15,9	37,5	12,5
аденомиоз	22,6	7,7	18,2	18,7	12,5
цистит/ пиелонефрит	16	15,4	18,2	0	12,5
воспалительные заболевания ЖКТ	19,4	7,7	18,2	12,5	25

ТАБЛИЦА 2.

Структура воспалительных заболеваний инфертильных женщин (%)

	гинекологические заболевания:					
	аднексит (n=40)	эндометрит (n=29)	функциональные кисты яичников (n=8)	эрозия шейки матки (n=27)	синдром поликистозных яичников (n=6)	аденомиоз (n=4)
цистит	32,5	34,5	62,5	25,9	33,3	0
пиелонефрит	17,5	20,7	25	25,9	0	25
ангина	5	3,5	12,5	3,7	0	0
бронхит	10	3,5	12,5	7,4	0	0
пневмония	10	6,9	0	3,7	0	50
гастрит	15	13,8	12,5	18,5	0	25
холецистит	5	0	25	3,7	0	0
моче-/желче-каменная болезнь	5	3,5	0	3,7	0	0
нейродермит, псориаз	5	6,9	0	7,4	0	0

ИЛ-17А-продуцирующих Th17-клеток в ткань мозга, что повышает риск развития аутоиммунных неврологических нарушений, ассоциированных со стрептококками [8]. Подобных исследований относительно роли таких Th17-лимфоцитов в урогенитальном тракте в настоящее время нет [9].

Обсуждение

Известно, что длительная и бессимптомная персистенция микроорганизмов в эндометрии может способствовать изменениям в структуре ткани, препятствуя плацентации, а также нарушая пролиферацию и циклическую трансформацию [10]. Кроме этого микроорганизмы играют роль в активации иммунных процессов, которые являются препятствием для возникновения в предимплантационный период локальной иммуносупрессии, необходимой для предотвращения самопроизвольного аборта [11–13]. С другой стороны, как для острых, так и для хронических воспалительных процессов характерно развитие эндогенной интоксикации, в результате которой происходят сосудистые изменения, приводящие к метаболическим и гипоксическим нарушениям, изменению электролитного состава и онкотического давления. Ранее показано, что эндотоксин обладает прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов, активирует фактор Хагемана, индуцирует высвобождение прокоагуляционных факторов и цитокинов полиморфно-ядерными лейкоцитами и макрофагами [14]. При хронических воспалительных заболеваниях гениталий наличие эндогенной интоксикации обусловливает угнетение функции системы тканевых макрофагов, снижает активность фагоцитов и системы комплемента, а также других факторов врожденного иммунитета, нарушает микроциркуляцию в органах и тканях [15].

В ряде исследований описан «cross-organ»-эффект для тазовых органов, когда воспалительные изменения в них могут быть индуцированы острым или хроническим воспалением в близлежащих или отдаленных органах, и такая клиническая ситуация является довольно частым явлением [7, 16]. «Cross-organ»-эффект реализуется как за счет активности вегетативной нервной системы [7], так и при участии различных медиаторов, в т. ч. цитокинов [16].

В настоящем исследовании показано, что среди разнообразных факторов женского бесплодия одно из ведущих мест занимают воспалительные заболевания генитального тракта, которые зачастую регистрируются в совокупности с другими факторам бесплодия. Кроме этого, достаточно часто одновременно регистрируются воспалительные заболевания генитального тракта и мочевыводящей системы.

Заключение

В целом при планировании вспомогательных репродуктивных технологий может быть целесообразным и информативным мониторинг воспалительных заболеваний не только генитального тракта, но и других систем организма. Успешная санация очагов воспаления, в свою очередь, может обеспечить повышение эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маргиани Ф.А. Женское бесплодие: медицинские и социальные аспекты. Проблемы репродукции. 2002. № 5. С. 28–33.

Margiani Ph.A. Zhenskoe besplodie: medicinskie i socialnye aspekty. Problemy reprodukcii. 2002. № 5. S. 28-33.

2. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология: клинические лекции. М.: МЕДпресс-информ. 2006. 246 с.

Kulakov V.I., Prilepskaya V.N. Prakticheskaya ginekologiya: klinicheskie lekcii. M.: MEDpress-inform. 2006. 246 s.

3. Стругацкий В.М., Силантьева Е.С. Лечение хронических воспалительных заболеваний органов малого таза: опыт применения аппаратно-программного комплекса «Андро-Гин». Акушерство и гинекология. 2002. № 6. С. 51–53.

Strugackij V.M., Silant'eva E.S. Lechenie hronicheskih vospalitel'nyh zabolevanij organov malogo taza: opyt primeneniya apparatno-programmnogo kompleksa «Andro-Gin». Akusherstvo i ginekologiya. 2002. № 6. S. 51–53.

4. Годовалов А.П., Карпунина Т.И. Микробиота эякулята мужчин с бесплодием в условиях крупного промышленного города. Известия Самарского научного центра Российской академии наук. Социальные, гуманитарные, медико-биологические науки. 2015. Т. 17. № 5-2. С. 338-343.

Godovalov A.P., Karpunina T.I. Mikrobiota ehyakulyata muzhchin s besplodiem v usloviyah krupnogo promyshlennogo goroda. Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk. Social'nye, gumanitarnye, mediko-biologicheskie nauki. 2015. T. 17. № 5-2. S. 338-343.

5. Волосовский П.Р. Факторы развития эктопической беременности. Педиатрия, акушерство и гинекология. 2009. Т. 71. № 3. С. 70–73.

Volosovskij P.R. Faktory razvitiya ehktopicheskoj beremennosti. Pediatriya, akusherstvo i ginekologiya. 2009. T. 71. № 3. S. 70–73.

6. Алиева К.У., Кузьмичев Л.Н., Смольникова В.Ю., Ипатова М.В., Комиссарова Ю.В. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения. Акушерство и гинекология. 2008. № 5. С. 39–43.

Alieva K.U., Kuz'michev L.N., Smol'nikova V.YU., Ipatova M.V., Komissarova YU.V. Sovremennye podhody k podgotovke ehndometriya u pacientok s ranee bezuspeshnymi iskhodami programmy ehkstrakorporal'nogo oplodotvoreniya. Akusherstvo i ginekologiya. 2008. № 5. S. 39–43.

7. Winnard K.P., Dmitrieva N., Berkley K.J. Cross-organ interactions between reproductive, gastrointestinal, and urinary tracts: modulation by estrous stage and involvement of the hypogastric nerve. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. Vol. 291 (6). P. 1592-1601.

8. Dileepan T., Smith E.D., Knowland D., Hsu M., Platt M., Bittner-Eddy P., Cohen B., Southern P., Latimer E., Harley E., Agalliu D., Cleary P.P. Group A Streptococcus intranasal infection promotes CNS infiltration by streptococcal-specific Th17 cells. J. Clin. Invest. 2016. Vol. 126 (1). P. 303-317.

9. Carey A.J., Weinberg J.B., Dawid S.R., Venturini C., Lam A.K., Nizet V., Caparon M.G., Walker M.J., Watson M.E., Ulett G.C. Interleukin-17A Contributes to the control of Streptococcus pyogenes colonization and inflammation of the female genital tract. Sci. Rep. 2016. Vol. 6. P. 26836.

10. Железнов Б.И., Логинова Н.Е. Структурные изменения слизистой оболочки матки и функции яичников при хроническом эндометрите. Акушерство и гинекология. 1977. № 4. С. 3–7.

ZHeleznov B.I., Loginova N.E. Strukturnye izmeneniya slizistoj obolochki matki i funkcii yaichnikov pri hronicheskom ehndometrite. Akusherstvo i ginekologiya. 1977. № 4. S. 3–7.

11. Мещерякова А.В., Демидова Е.М., Старостина Т.А., Волощук И.Н., Нагиева Ф.Г. Иммунологические изменения в децидуальной ткани при неразвивающейся беременности и сопутствующей урогенитальной хламидийной инфекции. Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 22.

Meshcheryakova A.V., Demidova E.M., Starostina T.A., Voloshchuk I.N., Nagieva F.G. Immunologicheskie izmeneniya v decidual'noj tkani pri nerazvivayushchejsya beremennosti i soputstvuyushchej urogenital'noj hlamidijnoj infekcii. Akusherstvo i ginekologiya. 2001. № 3. S. 22.

12. Wegmann T.G. Fetal protection against abortion: is it immuno suppression or immuno stimulation? Ann. Immunol. Inst. Pasteur. 1984. Vol. 135. № 3. P. 309–311.

13. Sheldon I.M., Owens S.E., Turner M.L. Innate immunity and the sensing of infection, damage and danger in the female genital tract. J. Reprod. Immunol. 2016. pii: S0165-0378(16)30027-4.

14. Бурлев В.А. Воспалительный стресс: системный ангиогенез, белки острой фазы и продукты деструкции тканей у больных хроническим рецидивирующим сальпингоофоритом. Проблемы репродукции. 2011. № 5. С. 25-32.

Burlev V.A. Vospalitel'nyj stress: sistemnyj angiogenez, belki ostroj fazy i produkty destrukcii tkanej u bol'nyh hronicheskim recidiviruyushchim sal'pingooforitom. Problemy reprodukcii. 2011. № 5. S. 25-32.

15. Гомберг М.А. Ведение пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Гинекология. 2013. Т. 15. № 6. С. 46-49.

Gomberg M.A. Vedenie pacientok s vospalitel'nymi zabolevaniyami organov malogo taza. Ginekologiya. 2013. T. 15. № 6. S. 46-49.

16. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care. Med. 2001. Vol. 29. Suppl. P. 99–106.

УДК: 618.14-002-07:618.17-008.1-076 Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.03.10

ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В МЕНСТРУАЛЬНОЙ КРОВИ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ НЕИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОЛОСТИ МАТКИ

Т.М. Мотовилова[1], Т.С. Качалина[1], Г.О. Гречканев[1], Л.В. Боровкова[1], А.Н. Зиновьев[1], О.А. Николаева[1], И.В. Пономарева[1,2], В.П. Замыслова[1], Т.Н. Пучкова[2], К.И. Стройкова[1], Л.З. Горхелашвили[1], Н.А. Козлова[1],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ООО «Клиника современных технологий «Садко», г. Н. Новгород

Мотовилова Татьяна Михайловна *– e-mail: tatyana.m.motovilova@gmail.com*

В статье обсуждается проблема хронического эндометрита как одного из ведущих этиопатогенетических факторов нарушения женской фертильности. Рассматриваются современные подходы к диагностике данной патологии и акцентируется внимание на ее трудностях. Дана объективная оценка имеющихся в настоящее время возможностей качественной характеристики менструальных выделений. В качестве неинвазивного и информативного метода диагностики хронического эндометрита авторами предлагается детекция интерлейкина-6 в менструальной крови. Описывается способ измерения биомаркера в данном субстрате и результаты собственного исследования по определению диагностической ценности метода.

Ключевые слова: расстройства фертильности, хронический эндометрит, лабораторная диагностика, маркеры воспаления, менструальные выделения, цитокины.

The article discusses the problem of chronic endometritis as one of the leading etiopathogenetic factors of female fertility disorders. The modern approaches to the diagnosis of this disease are considered with focus on its difficulties. An objective assessment of the currently available opportunities qualitative characteristics of menstrual effluence is given. The detection of interleukin-6 in the menstrual blood as a non-invasive and informative method of diagnosis of chronic endometritis is suggested by the authors. The biomarkers measurement in the substrate and the results of its own study to determine the diagnostic value of the method are described.

Key words: fertility disorders, chronic endometritis, laboratory diagnostics, markers of inflammation, menstrual effluence, cytokines.

Введение

Расстройства женской фертильности нередко ассоциированы с «маточным фактором», в связи с чем патология эндометрия, прежде всего инфекционно-воспалительной природы, играет определяющую роль в генезе репродуктивных потерь [1–5]. Персистирующие микробные факторы и ассоциированные с ними медиаторные влияния являются причиной нарушений морфофункционального состояния эндометрия, процессов имплантации и плацентации. Следствием подобных проблем становится невынашивание, бесплодие, неудачные попытки вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), осложнения гестации [2, 3, 6–10]. Ведущая роль в патогенезе хронического эндометрита (ХЭ) принадлежит разбалансировке иммунной системы, в большей степени на локальном уровне, оценка функции которой необходима для коррекции имеющихся расстройств [10]. На данный момент это является для клиницистов (акушеров-гинекологов, репродуктологов) довольно трудной задачей [1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12]. Проблемы диагностики влекут за собой несвоевременное, неполное обследование и отсроченное лечение.

«Золотым стандартом» диагностики ХЭ до настоящего времени остаются гистероскопия и морфология эндометрия [2, 4, 11, 13]. Однако очевидно, что качественное лечение, прогноз восстановления функции эндометрия и фертильности у данной группы больных зависят не только от информативности обследования, но и от возможности осуществить диагностические процедуры максимально неинвазивно, что приобретает особую актуальность при гипо-и дистрофическом варианте эндометрита [1, 8, 12, 14]. В связи с этим требуется продолжение разработки и внедрения методов и алгоритмов, позволяющих улучшить диагностику состояния эндометрия и сделать ее более безопасной. Важно не только первично диагностировать воспаление в полости матки, но также провести динамический анализ эффективности лечебных мероприятий в последующем.

Одним из перспективных способов оценки выраженности воспалительных изменений в эндометрии представляется характеристика менструальных выделений, так как они являются непосредственным отделяемым-субстратом из предполагаемого очага патологического процесса.

С этой целью ранее отечественными исследователями впервые были предприняты попытки определения в менструальной крови содержания белкового маркера воспаления растворимого антигена лейкоцитов (РАЛ) [6]. РАЛ-2 является гликопротеином и выполняет свою функцию в очагах деструкции и воспаления, где концентрируются лизосомальные протеолитические энзимы из лейкоцитов. Было установлено, что при эндометрите концентрация РАЛ-2 резко повышается. Идентификацию и измерение содержания белка осуществляли методом модифицированной

двойной иммунодиффузии в агаре с использованием стандартных тест-систем. Иммунопроявление длилось до 24 ч. Диагностическая точность метода составила 76,9%, однако стоит признать, что, несмотря на его прогрессивность и оригинальность, данный способ является полуколичественным, он громоздок, требует создания специальных условий, существенных материальных и временных затрат. Кроме того, в описании метода имеются указания на возможность самостоятельного сбора менструальной крови пациентками, что может исказить результаты исследования ввиду смешивания образцов крови с вагинальным содержимым и/или мочой, а также из-за нарушения условий хранения.

Позднее в работах ряда зарубежных авторов было показано, что определение бактериального эндотоксина в менструальных выделениях также может стать маркером воспалительного процесса в полости матки [11]. Эндотоксин представляет собой липополисахаридный комплекс, связанный с внешней мембраной грамотрицательных патогенов. Для обнаружения и определения концентрации эндотоксина был использован LAL-test и «метод конечных точек». Результаты сопоставлялись с данными гистероскопии и морфологии биоптата эндометрия и, по мнению исследователей, имели высокую диагностическую точность. Однако известно, что потенциальными возбудителями эндометрита являются не только грамотрицательные бактерии, но и грамположительная флора, вирусы, грибы, простейшие, а чаще их ассоциации [2, 5, 9, 10, 13, 15, 16]. В связи с этим представляется сомнительным объективность оценки состояния эндометрия на основании эндотоксина. Кроме того, в описании метода имеются указания на возможность заморозки образцов менструальной крови, что не исключает снижения достоверности измерений.

Таким образом, ранее предложенные способы не лишены недостатков и требуют уточнения объективной необходимости определения и показательности того или иного параметра, а также описания оптимального способа забора и хранения образцов менструальной крови, методики определения уровней биомаркеров в соответствии с рекомендациями производителей тест-систем, а также их валидизации для данного субстрата и предусмотрения возможности случайной ошибки измерения [17].

На наш взгляд, существует ряд лабораторных величин, которые ввиду их биологической роли и простоты определения наиболее целесообразно тестировать в образце менструальных выделений больных. К их числу стоит отнести цитокины, в частности, интерлейкин-6.

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) — один из гормоноподобных белков межклеточного взаимодействия (цитокинов). Он продуцируется активированными иммунокомпетентными клетками после воздействия различных микробных возбудителей, митогенов, медиаторов воспаления [18]. ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации воспалительной реакции и иммунного ответа. Высокие локальные уровни ИЛ-6, известного как фактор дифференцировки В-лимфоцитов, в значительной степени можно объяснить наличием плазматических клеток, являющихся морфологическим признаком хронического воспаления в ткани эндометрия. Ранее было показано, что уровни ИЛ-6 в аспирате из полости матки у больных острым эндометритом выше в 3,3 раза, чем в сыворотке крови системного кровотока [10]. Закономерно ожидать, что определение уровня ИЛ-6 в менструальных выделениях поможет оценить выраженность и динамику воспалительного процесса. Тест-системы валидизированы производителями с возможностью определения в различных биологических средах. Во избежание механистичного восприятия биологической роли цитокинов и, соответственно, для формирования адекватного суждения об их нормальном содержании в менструальной крови не стоит забывать, что по современным представлениям начальный период после оплодотворения характеризуется временной локальной воспалительной реакцией [19].

Целью настоящего исследования стала оценка диагностической ценности определения концентрации ИЛ-6 в менструальных выделениях в качестве скринингового неинвазивного метода при воспалении эндометрия.

Материал и методы

Была обследована 61 пациентка с репродуктивными неудачами в анамнезе (выкидыши, неразвивающиеся беременности, бесплодие, неудачные попытки ЭКО и ПЭ). Средний возраст больных составил 34±2,5 года. Критерии исключения: эхографические и гистероскопические признаки гиперпластических процессов эндо- и миометрия, наличие системных заболеваний, а также применение антимикробных препаратов в течение последних трех месяцев.

Пациентки прошли стандартное обследование, включающее в том числе забор менструальной крови по специальной методике для определения ИЛ-6 в начале обследования и по прошествии трех месяцев после лечения (при подтверждении диагноза хронического эндометрита), гистероскопию с пайпель-биопсией и гистологическим исследованием эндометрия (на 7–11 д.м.ц.).

Менструальную кровь для исследования забирали в самый обильный день менструации. Пациентка размещалась на гинекологическом кресле, вводилось вагинальное зеркало по общепринятой методике, исключая контакт внутренней его поверхности с вагинальным отделяемым. Кровь изливалась самопроизвольно, скапливаясь в ложке зеркала, затем ее аккуратно сливали или аспирировали с помощью пипетки, помещали в пластиковую пробирку Эппендорфа и доставляли в ИФА-лабораторию.

После стойкой ретракции сгустка пробирку центрифугировали при 10000–6000 об./мин в течение 15 мин (MINISKRIN PLUS EPPENDORF). Если образца было недостаточно для постановки диагноза (например, в случае скудных менструальных выделений), его предварительно разводили 0,9% физиологическим раствором хлорида натрия, а затем при расчете результата учитывали дополнительное разведение. Для тестирования на ИЛ-6 использовался твердофазный хемилюминесцентный иммуноферментный метод «сэндвич» с моноклональными мышиными антителами к интерлейкину-6 на приборе IMMULITE 1000.

Для определения нормативных значений была исследована менструальная кровь 30 здоровых молодых женщин-добровольцев, у которых не было указаний на инвазивные внутриматочные вмешательства, аборты, а также

инфекционно-воспалительные заболевания гениталий, опухолевые и системные хронические патологические процессы. Референтные значения концентрации ИЛ-6 составили 177–3000 пг/мл. Для обработки результатов использовались общепринятые в медицинской статистике формулы и программа LibreOffice Calc.

Результаты и их обсуждение

В среднем исходная концентрация ИЛ-6 в менструальных выделениях у пациенток с хроническим эндометритом находилась на уровне 25075,2±12916,8 пг/мл. По прошествии 2,5–3 месяцев после соответствующего противовоспалительного лечения при повторном исследовании части пациенток отмечено уменьшение показателя ИЛ-6 в менструальных выделениях в среднем до 9185,4±6723,8 пг/мл ($p<0,5$), что было ожидаемым. Судя по всему, существенный разброс значений данного параметра связан с особенностями течения заболевания: длительностью, патогенетическим вариантом, степенью активности патологического процесса и т. п. (рис.).

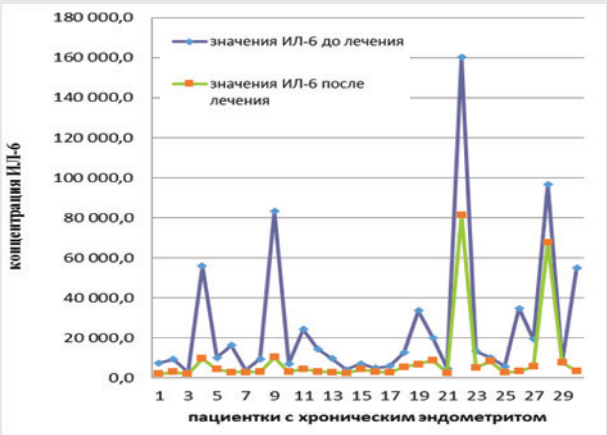


РИС.
Динамика уровней ИЛ-6 в менструальной крови, n=30.

После лечения у 30% пациентов концентрация данного показателя пришла к норме, у остальных произошло его существенное снижение. Вероятно, что даже при адекватно проведённой противовоспалительной терапии данный показатель, как высокочувствительный, проявляет некоторую инертность и приходит к норме гораздо позднее клинического выздоровления и улучшения других параметров.

Согласно статистическим расчетам чувствительность метода составила 80,4%, специфичность – 60%. В целом диагностическая точность (эффективность) метода составила 78,7%, что выше, чем у предложенного ранее прототипа [6].

В целом результаты исследования продемонстрировали высокую диагностическую ценность предложенного теста при наличии воспалительного процесса в полости матки, что было подтверждено стандартными гистероскопическими и морфологическими критериями после забора биоптата эндометрия.

Мы ожидаем, что добиться повышения специфичности метода в дальнейшем позволит комплексная оценка совокупности других параметров наряду с ИЛ-6, отображающих различные патогенетические аспекты заболевания.

Заключение

Полученные нами данные – пока лишь наброски в многообразной картине процессов, происходящих в ткани эндометрия и играющих роль в расстройстве репродуктивной функции. Тем не менее уже сейчас мы полагаем, что измерение концентрации ИЛ-6 в менструальных выделениях потенциально пригодно для первичной неинвазивной диагностики (скрининга) хронического эндометрита, а также для динамической оценки эффективности его лечения. Ожидаемая степень клинической значимости и надежности таких измерений, по нашим предварительным данным, достаточно велика, однако необходимы дальнейшие исследования в этом направлении перед тем, как рекомендовать его к широкому внедрению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Е.Ю. Прегравидарная подготовка женщин с нарушением репродуктивной функции и «тонким» эндометрием: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М. 2014. 22 с.

Volkova E.Y. Pregravidarnaya podgotovka zhenshhin s narusheniem reproduktivnoy funkcii i «tonkim» endometriem: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M. 2014. 22 s.

2. Петров Ю.А. Хронический эндометрит в репродуктивном возрасте: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика: дисс. ... докт. мед. наук. М. 2012. 289 с.

Petrov Y.A. Hronicheskiy endometrit v reproduktivnom vozraste: etiologiya, patogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika: diss. dokt. ... med.nauk. M. 2012. 289 s.

3. Cicinelli E., Matteo M., Tinelli R., Lepera A., Alfonso R., Indraccolo U., Marrocchella S., Greco P., Resta L.. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Hum Reprod. 2015. Feb. № 30 (2). P. 323-330.

4. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учебно-метод.пособие / под ред. проф. Е.Б. Рудаковой. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 80 с.

Vnutrimatochnaya patologiya: klinika, gisteroskopicheskaya diagnostika i lechenie: uchebno-metod.posobie / pod red. prof. E.B. Rudakovoy. M.: MEDpress-inform, 2011. 80 s.

5. Тапильская Н.И., Карпеев С.А., Кузнецова И.В. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014. № 1. С. 104-109.

Tapil'skaya N.I., Karpeev S.A., Kuznetsova I.V. Hronicheskiy endometrit — subklinicheskoe vospalitel'noe zabolevanie organov malogo taza. Ginekologiya. 2014. № 1. S. 104-109.

6. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Борзова Н.Ю., Малышкина А.И., Шехлова Н.В. Патент № 2108750 от 20.04.1998 «Способ диагностики хронического эндометрита».

Posiseeva L.V., Boyko E.L., Borzova N.Y., Malyshkina A.I., Shekhlova N.V. Patent № 2108750 ot 20.04.1998 «Sposob diagnostiki hronicheskogo endometrita».

7. Di Pietro C., Cicinelli E., Guglielmino M.R. et al. Altered transcriptional regulation of cytokines, growth factors, and apoptotic proteins in the endometrium of infertile women with chronic endometritis. Am J Reprod Immunol. 2013. № 69 (5). P. 509–517.

8. Kasius A., Smit J.G., Torrance H.L. et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2014. Vol. 20. № 4. P. 530–541.

9. Yoshii N., Hamatani T., Inagaki N., Hosaka T., Inoue O., Yamada M., Machiya R., Yoshimura Y., Odawara Y. Successful implantation after reducing matrix metalloproteinase activity in the uterine cavity. Reprod Biol Endocrinol. 2013. May. № 11. P. 37.

10. Каграманова Ж.А. Разработка и обоснование комплексной клинико-иммунологической диагностики и иммунотерапии воспалительных заболеваний матки и ее придатков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2014. 313 с.

Kagramanova Z.H. Razrabotka i obosnovanie kompleksnoy kliniko-immunologicheskoy diagnostiki i immunoterapii vospalitelnyh zabolevaniy matki i ee pridatkov: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M. 2014. 313 s.

11. Viana G.A., Cela V., Ruggiero M., Pluchino N., Genazzani A.R., Tantini C. Endometritis in infertile couples: the role of hysteroscopy and bacterial endotoxin. JBRA Assisted Reproduction. 2015. № 19 (1). P. 21-23.

12. Gleicher N., Kim A., Michaeli T., Lee H.J., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Barad D.H. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies. Hum Reprod. 2013. Jan. № 28 (1). P. 172–177.

13. Cicinelli E., De Ziegler D., Nicoletti R., Colafiglio G., Saliani N., Resta L., Rizzi D., De Vito D. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies. Fertil Steril. 2008. № 89. P. 677-684.

14. Takasaki A., Tamura H., Miwa I., Taketani T., Shimamura K., Sugino N. Endometrial growth and uterine blood flow: a pilot study for improving endometrial thickness in the patients with a thin endometrium. Fertil Steril. 2010. Apr. № 93 (6). P. 1851–1858.

15. Гомболевская Н.А., Марченко Л.А. Современные критерии диагностики хронического эндометрита (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2012. Т. 18. № 1. С. 42-46.

Gombolevskaya N.A., Marchenko L.A. Sovremennye kriterii diagnostiki hronicheskogo endometrita (obzor literatury). Problemy reproduktcii. 2012. T. 18. № 1. S. 42-46.

16. Мотовилова Т.М., Замыслова В.П., Боровкова Л.В., Качалина Т.С. и др. Ведущие инфекционные факторы хронического воспалительного процесса в эндометрии у пациенток нижегородской области. «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии» // Сборник научных трудов, посвященный 35-летию со дня основания института / под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. Иваново: Изд-во «МИК», 2015. С. 96-101.

Motovilova T.M., Zamyslova V.P., Borovkova L.V., Kachalina T.S. i dr. Vedushie infekcionnye faktory hronicheskogo vospalitel'nogo processa v endometrii u patsientok nizhegorodskoy oblasti. «Aktual'nye voprosy akusherstva, ginekologii, neonatologii i pediatrii» // Sbornik nauchnyh trudov, posvyashhennyy 35-letiyu so dnya osnovaniya instituta / pod red. A.I. Malyshkinoy, S.B. Nazarova. Ivanovo: Izd-vo «MIK», 2015. S. 96-101.

17. Van den Bruel A., Aertgeerts B., and Buntinx F. Results of diagnostic accuracy studies are not always validated. J Clin Epidemiol. 2006. № 59. P. 559–566.

18. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Изд-во Фолиант, 2008. 552 с.

Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. Citokiny. Izd-vo Foliant, 2008. 552 s.

19. Скуинь Л.М. Иммунологические взаимоотношения в системе «мать-плацента-плод». Новости прикладной иммунологии и аллергологии. 2003. № 7. С. 1-4.

Skuin L.M. Immunologicheskie vzaimootnosheniya v sisteme «mat'-placenta-plod». Novosti prikladnoy immunologii i allergologii. 2003. № 7. S. 1-4.

УДК: 579.61:616.9.001.6

Код специальности ВАК: 14.01.01, 03.02.03

АНТАГОНИСТИЧЕСКИЕ ВЗАИМООТНОШЕНИЯ ЭНТЕРОКОККОВ С КАНДИДАМИ НА УРОВНЕ ВАГИНАЛЬНОГО БИОТОПА И В ЭКСПЕРИМЕНТАХ IN VITRO

Н.А. Александрова[1,2], М.И. Заславская[1], М.В. Вахромова[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ООО «Клиника современных технологий "Садко"», г. Н. Новгород

Александрова Наталья Александровна *– e-mail: Natalyuskova@rambler.ru*

Изучено взаимодействие энтерококков и кандид на уровне вагинального биотопа у женщин репродуктивного возраста. Обнаружена обратная корреляционная зависимость между количеством энтерококков и кандид в вагинальном секрете у женщин. Исследованы механизмы влияния метаболитов энтерококков на кандиды в экспериментах in vitro. Установлено, что продукты метаболизма энтерококков оказывают слабый фунгицидный эффект в отношении Candida spp. Кроме того, метаболиты энтерококков подавляют адгезию кандид на эпителиальных клетках in vitro.

Ключевые слова: кандиды, энтерококки, вагинальная микрофлора, адгезия на эпителиоцитах.

It was studied the interaction between enterococci and Candida in the vaginal biotope of women in reproductive age. It was detected a negative correlation between enterococci and candida quantity in the woman vaginal secretion. It was investigated the mechanisms of enterococci metabolites effect on Candida during experiments in vitro. It was founded that metabolites of enterococci have a small fungicidal effect on Candida spp. Furthermore the enterococcal metabolites inhibit the candida adhesion to epithelial cells in vitro.

Key words: candida, enterococci, vaginal microflora, adhesion to epithelial cells.

Введение

В настоящее время широко распространены оппортунистические микозы, вызываемые грибами рода Candida, в частности, постоянно отмечается высокий уровень вагинального кандидоза среди женщин детородного возраста [1, 2, 3]. Существуют данные о том, что в присутствии кандид общее количество бактериальной микрофлоры во влагалище снижается, а лечение антибактериальными средствами, подавляющими нормофлору, в свою очередь, приводит к росту числа Candida spp. [4]. Известно, что доминирующими представителями вагинальной микрофлоры являются лактобациллы, способные подавлять рост многих оппортунистических патогенов [3, 5]. К минорным представителям микрофлоры влагалища относят Staphylococcus spp., Enterococcus spp., Streptococcus spp., Ureaplasma spp., представителей семейства Enterobacteriaceae и прочие бактерии [2, 6], однако их вклад в обеспечение колонизационной резистентности слизистой влагалища менее изучен.

Цель исследования: установить характер взаимоотношений между Candida spp. и энтерококками в вагинальной полости у женщин детородного возраста.

Материал и методы

Проводили посев вагинального содержимого женщин (18–35 лет) на базе гинекологического отделения ООО «КСТ "Садко"». Вагинальное содержимое забирали ложкой Фолькмана в стерильную центрифужную пробирку с 1 мл стерильного забуференного физиологического раствора (ЗФР, pH 7,2–7,4). Полученный материал засевали на плотную среду Сабуро (0,1мл) и «Энтерококк-агар» (0,05 мл) по методу Дригальского. Посевы инкубировали (37°С, 48 ч), после чего подсчитывали количество выросших колоний кандид или энтерококков. Ретроспективно вычисляли количество КОЕ в 1 мл нативного материала по формуле: $x=a\times10^{n+1}$, где x – количество микроорганизмов в 1 мл нативного материала, a – количество выросших колоний, n – степень разведения. Для статистического анализа взаимоотношений исследуемых микроорганизмов из всех полученных образцов оценивали лишь те, в которых обнаруживали кандиды или энтерококки, либо оба микроорганизма. Видовую идентификацию микромицетов проводили на HiChrome агаре (Индия), а энтерококков – с помощью наборов для биохимической идентификации Эн-коккус тест (Erba Lachema, Чехия) проходил согласно инструкции.

Для изучения влияния продуктов метаболизма энтерококка на жизнеспособность Candida spp. проводили эксперименты in vitro. Для этого чистую культуру кандид в дрожжевой фазе получали на агаре Сабуро (HiMedia, India) (24 ч, 37°С). Кандиды отмывали (2000 g, 10 мин) и ресуспендировали в ЗФР, затем освобождали от клеточных агрегатов центрифугированием (40g, 2 мин), доводили до концентрации 10^7 кл/мл. Энтерококки культивировали в бульоне TSB (Soybean-Casein Digest broth, Becton, Dickenson and Company, USA, France) (24 ч, 37°С), метаболиты E. faecalis 671 отделили от бактериальных клеток с помощью бактериального фильтра с диаметром пор 20 мкм (Sterile syringe filter, Corning, Germany). Полученный фильтрат (1 мл) добавили к осадку кандид, в контроле

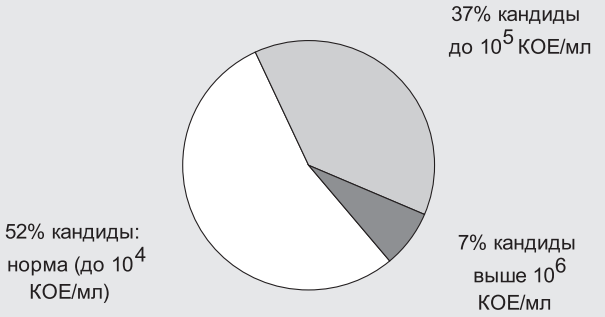


РИС. 1.
Содержание Candida spp. в вагинальном содержимом в отсутствии Enterococcus spp.

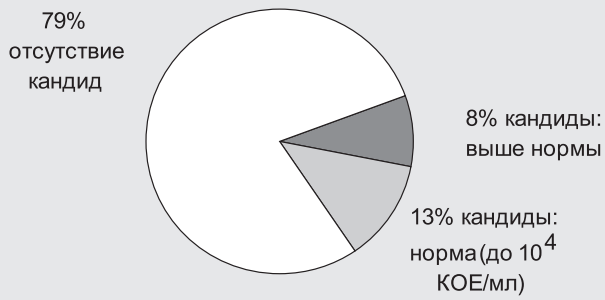


РИС. 2.
Содержание Candida spp. в вагинальном содержимом в нормальном титре (до 103 КОЕ/мл) Enterococcus spp.

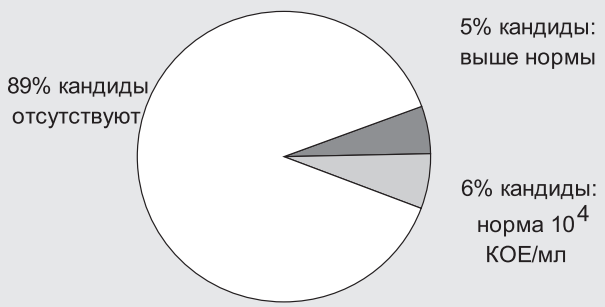


РИС. 3.
Содержание Candida spp. в вагинальном содержимом в повышенном концентрации Entrococcus spp. (свыше 103 КОЕ/мл).

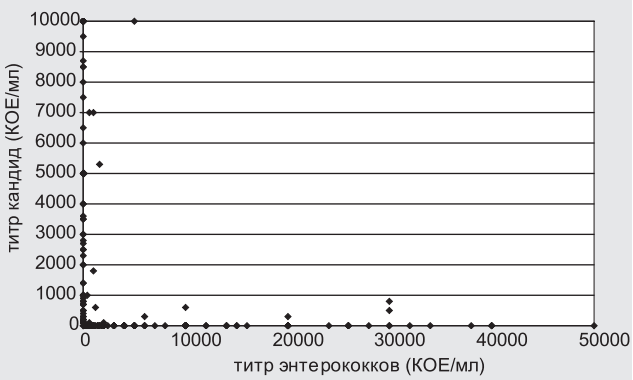


РИС. 4.
Зависимость количества кандид от энтерококков в вагинальном содержимом.

использовали 1 мл стерильной среды ТСБ. Полученные пробы инкубировали при температуре 37°С в течение 1, 2 или 24 часов. После термостатирования делали высев по 0,1 мл из каждой пробирки на агар Сабуро и инкубировали 24 часа при температуре 37°С. Подсчитывали количество колоний кандид на агаре после термостатирования.

Для оценки влияния продуктов метаболизма энтерококков на адгезивность Candida albicans в экспериментальной тест-системе «кандиды-эпителий» in vitro определяли индекс искусственной колонизации кандид на вагинальных эпителиоцитах до и после инкубации с метаболитами клинических изолятов E. faecalis 671 или E.faecium 651. Для этого эпителиоциты получали от здоровых женщин путем соскоба из вагинальной полости, трижды отмывали от слизи ЗФР (40g, 5 мин). Суспензию кандид в ЗФР (10^7 кл/мл), смешивали в равных объемах (по 0,5 мл) с эпителиоцитами (10^6 кл/мл), затем добавляли 1 мл метаболитов энтерококков (E. faecalis или E. faecium). Проводили совместную инкубацию всех компонентов в течение 30 мин при 37°С, встряхивая каждые 5 мин. В контроле вместо энтерококковых метаболитов использовали стерильный ЗФР. Эпителиоциты трехкратно отмывали ЗФР от неприкрепившихся кандид (40g, 5 мин); из осадка клеток (0,2 мл) готовили мазки. Полученные препараты фиксировали 96% этанолом (10 мин), окрашивали 0,25% водным раствором азура А (Sigma, USA). Индекс искусственной колонизации определяли как среднее количество адгезированных кандид в перерасчете на один эпителиоцит (канд/эп) после световой микроскопии 100 эпителиальных клеток.

Статистическая обработка результатов. Статистическую обработку проводили по общепринятой методике с использованием компьютерных программ Excel и Stadia. Данные были представлены в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней арифметической (m). Межгрупповые различия анализировались параметрическими или непараметрическими методами, в зависимости от типа распределения. В качестве параметрического критерия был использован критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$. Взаимосвязь параметров оценивали методом корреляционного анализа, определяя коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Силу корреляционной связи определяли по значению r_s: ниже 0,3 считали слабой, от 0,3 до 0,7 – средней и от 0,7 до 1,0 – сильной.

ТАБЛИЦА.
Снижение КОЕ Candida spp. после инкубации с метаболитами E. faecalis 671, M±m

Виды кандид	Время обработки кандид метаболитами энтерококка		
	1 ч	2 ч	24 ч
	Кратность снижения количества КОЕ Candida spp. после обработки метаболитами энтерококка (количество раз)		
C. albicans 601	0,89±0,30	1,50±0,52	0,80±0,17
C. glabrata 44-1	0,99±0,44	1,29±0,33	1,80±0,59
C. krusei 583	1,46±0,61	1,36±0,27	1,23±0,35
C. kefir 17	0,88±0,29	1,22±0,48	2,69±0,96

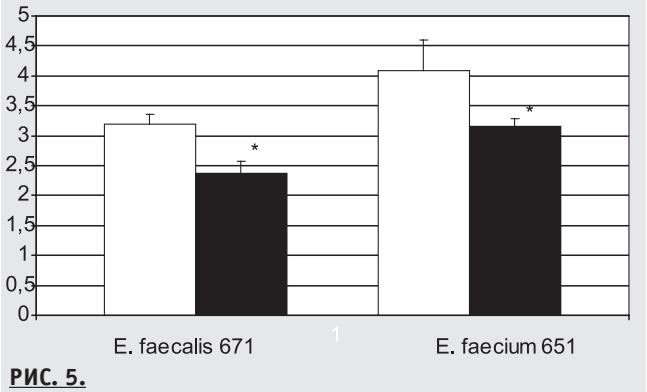


РИС. 5.
Влияние продуктов метаболизма энтерококков на взаимодействие кандид с эпителиальными клетками
■ – контроль (интактный эпителий)
□ – эпителий, обработанный метаболитами энтерококка
**** – статистически значимые различия показателей относительно контроля (p<0,05)***

Результаты и их обсуждение

Был проведен микробиологический анализ содержимого влагалища, полученного от 552 женщин детородного возраста с дисбиозом влагалища различной этиологии. Из них были отобраны 399 образцов, в которых выявлялись кандиды и/или энтерококки. Из них у 205 женщин (51%) были обнаружены кандиды в разных титрах: 108 образцов имели концентрацию кандид до 10^4 КОЕ/мл (норма), 72 – свыше 10^4 и до 10^5 КОЕ/мл, 25 – свыше 10^5 КОЕ/мл. При этом из 95% образцов была выделена C. albicans. Энтерококки были найдены у 235 женщин (59%): в 50 случаях – в пределах нормы (до 10^3 КОЕ/мл), в 128 – от 10^3 до 10^5 КОЕ/мл, в 57 – свыше 10^5 КОЕ/мл.

При анализе вагинального содержимого было обнаружено, что в отсутствии энтерококков в 52% случаев количество Candida spp. было в норме (до 10^4 КОЕ/мл), а в 48% случаев – превышало нормальные значения (из них в 7% образцах число кандид было выше 10^6 КОЕ/мл) (рис. 1).

При наличии в вагинальном содержимом энтерококков в концентрации до 10^3 КОЕ/мл (нормальное содержание энтерококков) у 79% женщин кандиды отсутствовали, у 13% число микромицетов не превышало 10^4 КОЕ/мл, что соответствовало норме, и только в 8% случаев кандиды превышали норму (свыше 10^4 и до 10^6 КОЕ/мл) (рис. 2).

При превышении энтерококками уровня 10^3 КОЕ/мл было отмечено, что у 89% женщин кандиды отсутствовали (данный процент несколько выше, чем при нормальной концентрации энтерококков в том же биотопе), у 6% пациенток концентрация кандид не превышала норму и лишь в 5% случаев число кандид было выше нормы (рис. 3).

Был проведен корреляционный анализ полученных данных для выборок с распределением, отличным от нормального, методом Спирмена. Коэффициент корреляции по Спирмену (r) составил -0,66 (p=0,03), что говорит об обратной зависимости и средней силе корреляционной связи между популяциями энтерококков и кандид. Обратная взаимосвязь между микроорганизмами хорошо прослеживается на графике, показывающем количество кандид в зависимости от титра энтерококков в вагинальном

содержимом (рис. 4). Видно, что при повышении титра энтерококков в вагинальной полости количество кандид стремится к нулю.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о выраженных антагонистических взаимоотношениях между энтерококками и кандидами во влагалище у женщин детородного возраста, что проявляется в подавлении кандид на фоне нормальной или повышенной концентрации Enterococcus spp. в данном биотопе.

Для выяснения механизмов антагонистических взаимоотношений между энтерококками и кандидами были проведены эксперименты in vitro. Мы предположили, что данный феномен может быть связан с фунгицидным эффектом продуктов метаболизма энтерококков. Для этого был проведен ряд экспериментов, где суспензию кандид инкубировали с метаболитами энтерококков в течение 1–2–24 часов. Было выявлено, что метаболиты E. faecalis 671 негативно влияют на жизнеспособность кандид разных видов. Во всех экспериментах наблюдали некоторое снижение количества колоний кандид после инкубации с метаболитами энтерококков в диапазоне от 1,22 до 1,5 раз ($p>0,05$) (таблица). Наиболее стабильный фунгицидный эффект наблюдался после двух часов инкубации кандид с метаболитами энтерококка. При этом нужно отметить, что после контакта с метаболитами энтерококков кандиды всегда формировали колонии, меньшие по размеру по сравнению с контролем.

В следующих экспериментах исследовали влияние продуктов метаболизма E. faecalis 671 и E. faecium 651 на процесс взаимодействия кандид с эпителиальными клетками in vitro (искусственная колонизация кандид). Было выявлено достоверное снижение адгезии C. albicans на вагинальных эпителиоцитах под действием метаболитов энтерококков E. faecalis 671 и E. faecium 651 в 1,34 ($p=0,036$) и 1,29 раза ($p=0,041$) соответственно (рис. 5).

Таким образом, антифунгальный эффект энтерококков в отношении кандид в большей степени обусловлен подавлением адгезии кандид на вагинальном эпителии, что может приводить к ускоренной элиминации Candida spp. из вагинальной полости.

Выводы

1. Существуют антагонистические взаимоотношения между энтерококками и кандидами в вагинальном содержимом у женщин детородного возраста.

2. Установлена обратная зависимость со средней силой корреляционной связи между вагинальными популяциями энтерококков и кандид.

3. Метаболиты энтерококков оказывают выраженный антиадгезивный эффект в экспериментальной тест-системе «кандиды – вагинальные эпителиоциты» и слабый фунгицидный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Стрижакова М.А. Новое в терапии нарушений микроценоза влагалища. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5. № 1. С. 104-108.

Budanov P.V., Strizhakova M.A. Novoe v terapii narushenij mikrocenoza vlagalishha. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006. T. 5. № 1. S. 104-108.

2. Попова А.Л., Дворянских С.А., Яговкина Н.В. Современные аспекты леченияи профилактики вульвовагинального кандидоза (обзор литературы). Вятский медицинский вестник. 2013. № 4. С. 31-36.

Popova A.L., Dvorjanskih S.A., Jagovkina N.V. Sovremennye aspekty lechenijai profilaktiki vul'vovaginal'nogo kandidoza (obzor literatury). Vjatskij medicinskij vestnik. 2013. № 4. S. 31-36.

3. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В., Маликов В.Е., Сергеев Ю.В., Жарикова Н.Е. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2000. № 2. С. 99-106.

Sergeev A.Ju., Ivanov O.L., Karaulov A.V., Malikov V.E., Sergeev Ju.V., Zharikova N.E. Vaginal'nyj kandidoz: jetiologija, jepidemiologija, patogenez. Immunopatologija, allergologija, infektologija. 2000. № 2. S. 99-106.

4. Занько С.Н. Вагинальный кандидоз. Охрана материнства и детства. 2006. № 1-7. С. 64-71.

Zan'ko S.N. Vaginal'nyj kandidoz. Ohrana materinstva i detstva. 2006. № 1-7. S. 64 -71.

5. Бондаренко К.Р., Озолиня Л.А., Бондаренко В.М., Шпирко В.О. Особенности влагалищной микроэкосистемы в период гестации (обзор литературы). Вестник РГМУ. 2014. № 4. С. 6-11.

Bondarenko K.R., Ozolinja L.A., Bondarenko V.M., Shpirko V. O. Osobennosti vlagalishhnoj mikrojekosistemy v period gestacii (obzor literatury). Vestnik RGMU. 2014. № 4. S. 6-11.

6. Цизина Е. А., Ильина Н. А. Нормоценоз влагалища и его влияние на здоровье женщин. Молодой ученый. 2011. № 8. Т. 2. С. 152-156.

Cizina E. A., Il'ina N. A. Normocenoz vlagalishha i ego vlijanie na zdorov'e zhenshhin. Molodoj uchenyj. 2011. № 8. T. 2. S.152-156.

УДК: 618.146-036.8-074:612.017.1
Код специальности ВАК: 14.01.01, 14.03.10

РОЛЬ ФАКТОРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА В МАНИФЕСТАЦИИ ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ

Л.Д. Андосова, К.Н. Конторщикова, К.А. Шахова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

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

Общепринято, что важную роль в генезе развития неопластических изменений шейки матки при папилломавирусной инфекции играет система иммунитета, в первую очередь, локальная защита репродуктивного тракта женщины. В этой связи рассматриваются и обсуждаются иммунологические показатели цервикальной слизи и их роль в манифестации патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска. Было установлено, что цитоморфологические формы цервикальной патологии не отражают патогенетические аспекты формирования локального иммунитета. Формирование иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии, при переходе в интегративную форму. Далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции усиливается и расширяется иммунная супрессия. Установлено, что характер локальных иммунологических нарушений при ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии имеет особенности, обусловленные патогенетическими формами, продуктивной и интегративной стадиями папилломавирусной инфекции.

Ключевые слова: шейка матки, папилломавирусная инфекция, локальный иммунный ответ.

It is generally accepted that an important role in the genesis of cervical neoplastic changes in human papillomavirus infection plays a system of immunity in the first place, local protection of the reproductive tract of women. In this regard, we reviewed and discussed immunological parameters of cervical mucus and their role in the manifestation of pathological cervical processes associated with human papilloma virus of high carcinogenic risk person. It was found that cytomorphological forms of cervical pathology do not reflect the pathogenetic aspects of the formation of local immunity. The formation immunosuppression occurs in the early stages of low-grade cervical lesions in the group when switching squamous lesions in integrative form. Further, in the process of carcinogenesis at the stage of integrative infection increases and expands immune suppression. It is established that the character of the local immunological disorders in HPV-associated cervical pathology is particularly due to the pathogenic forms, productive and integrative stages of papillomavirus infection.

Key words: uterine cervix, human papillomavirus infection, local immune response.

В результате проведенных многочисленных эпидемиологических и клинико-лабораторных исследований было установлено, что важнейшим фактором канцерогенеза шейки матки является инфицирование женщин вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) [1, 2]. Вирус способен существовать как в свободной эписомальной, так и в интегрированной форме [3]. Ключевым событием в злокачественной трансформации эпителиальных клеток считается интеграция вирусной ДНК в ДНК клетки «хозяина», формирование интегративной (Е7+) стадии папилломавирусной инфекции (ПВИ) [4]. Несмотря на то, что явление интеграции вирусной ДНК активно изучается, имеющиеся данные не позволяют однозначно оценить его клиническое значение [5, 6]. Согласно существующим наблюдениям, важную роль в генезе развития неопластических изменений шейки матки при ПВИ играет система иммунитета, в первую очередь, локальная защита репродуктивного тракта женщины [7, 8].

Цель исследования: определить уровень цитокинов, интерферонов в цервикальной слизи для оценки роли факторов местного иммунитета в манифестации патологических процессов шейки матки, ассоциированных с вирусами папилломы человека высокого канцерогенного риска.

Материал и методы

Для реализации поставленной цели изучали иммунологические показатели цервикальной слизи у 280 женщин (средний возраст 32±2,56 года), у которых предварительно методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) выявили ВПЧ ВКР. Пациентки были разделены на группы по экспрессии протеина Е7 (продуктивная и интегративная формы ПВИ): 1-я группа – 20 практически здоровых женщин, с отрицательным результатом ВПЧ-теста (n=20); 2-я группа – латентная форма ПВИ, категория «ВПЧ-инфицирование», белок Е7 отрицательный результат «ВПЧ+ Е7-» (n=40); 3-я группа – латентная форма ПВИ, категория «ВПЧ-инфицирование», белок Е7 положительный результат «ВПЧ+ Е7+» (n=40); 4-я группа – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), белок Е7 отрицательный результат «LSIL Е7-» (n=40); 5-я группа – низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (LSIL), белок Е7 положительный результат «LSIL Е7+» (n=40); 6-я группа – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения (HSIL), белок Е7 отрицательный результат «HSIL Е7-» (n=20); 7-я группа – высокая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения

(HSIL), белок Е7 положительный результат «HSIL Е7+» (n=40); 8-я группа – рак шейки матки «РШМ Е7+» (n=40).

Материалом для исследования методом ПЦР-РВ служили образцы эпителия шейки матки, забранные с использованием одноразовых универсальных зондов в транспортную среду торговой марки «Ампли Сенс» для материала из урогенитального тракта женщин. Материал исследовали с использованием анализатора «iQ5» Cycler («Bio-RAD», США) комплекта тест-систем ФГУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. ВПЧ-скрининг осуществлялся с применением набора реагентов для выявления ДНК ВПЧ ВКР 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 53, 56, 58, 59, 60, 70 типов «Ампли Сенс ВПЧ ВКР скрин-ЕРh». Определение онкобелка Е7 ВПЧ 16 и 18 типов проводилось с применением набора реагентов для иммуноферментного выявления – «Е7-ВПЧ-16/18-Диагност» (ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова, Россия). Количественное определение интерферонов и цитокинов проводилось иммуноферментными наборами Bender Med Systems, США. В наборах для измерения уровня цитокинов и интерферонов применялся твердофазный иммуноферментный метод с использованием прибора «Expert» (Австрия). Соблюдение этических принципов исследования с участием человека отмечено в протоколе № 8 от 23 сентября 2009 года заседания Этического комитета по проведению научных исследований ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России. Полученные результаты были обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с использованием пакета статистических программ Statistica for Windows 6.0. При сравнительном анализе рядов переменных для случаев множественного сравнения использовали критерий Ньюмена–Кейлса, во всех случаях критическое значение уровня достоверности принималось $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

В процессе исследования было установлено, что характер локальных иммунологических нарушений при ВПЧ-ассоциированной цервикальной патологии имеет особенности, обусловленные патогенетическими формами, продуктивной и интегративной стадиями ПВИ. Продуктивная форма (Е7-), категория «ВПЧ-инфицирование» характеризуются повышением выработки интерферонов альфа и гамма (рисунок 1 – пик – группы 2, 3, 4), низкими значениями экспрессии ИЛ-10 и ТФР-β на стадиях латентной инфекции (ВПЧ+ Е7-, Е7+) и эпителиальных поражений низкой

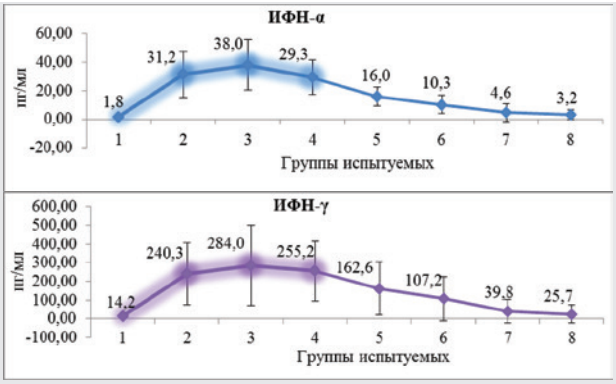


РИС. 1.

Показатели интерферонов, «рост пика» в группах женщин в различные стадии ПВИ.

1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+ Е7-»; 3 – «ВПЧ+ Е7+»; 4 – «LSIL Е7-»; 5 – «LSIL Е7+»; 6 – «HSIL Е7-»; 7 – «HSIL Е7+»; 8 – «РШМ Е7+».

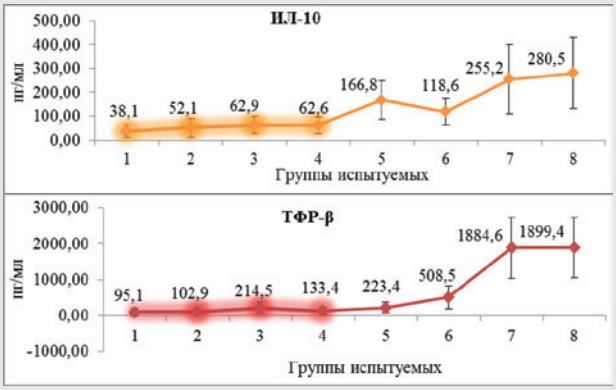


РИС. 2.

Показатели цитокинов, «плато» в группах женщин в различные стадии ПВИ.

1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+ Е7-»; 3 – «ВПЧ+ Е7+»; 4 – «LSIL Е7-»; 5 – «LSIL Е7+»; 6 – «HSIL Е7-»; 7 – «HSIL Е7+»; 8 – «РШМ Е7+».

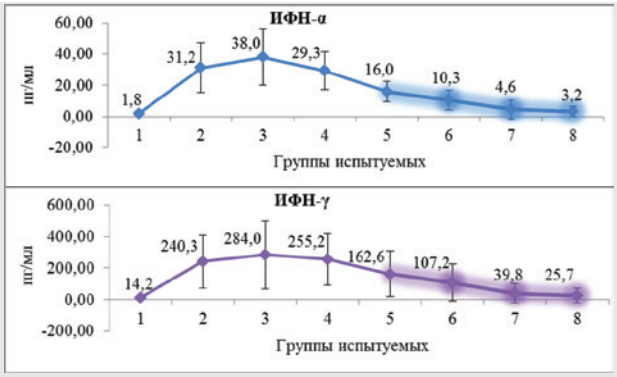


РИС. 3.

Показатели интерферонов, «вектор пика вниз» в группах женщин в различные стадии ПВИ.

1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+ Е7-»; 3 – «ВПЧ+ Е7+»; 4 – «LSIL Е7-»; 5 – «LSIL Е7+»; 6 – «HSIL Е7-»; 7 – «HSIL Е7+»; 8 – «РШМ Е7+».

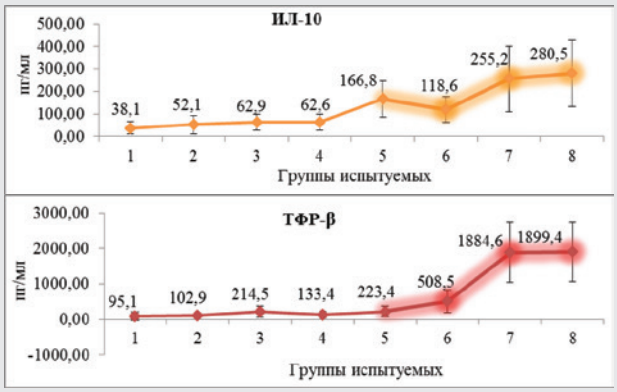


РИС. 4.

Показатели цитокинов, «рост пика» в группах женщин в различные стадии ПВИ.

1 – здоровые женщины с отрицательным результатом ВПЧ-теста; 2 – «ВПЧ+ Е7-»; 3 – «ВПЧ+ Е7+»; 4 – «LSIL Е7-»; 5 – «LSIL Е7+»; 6 – «HSIL Е7-»; 7 – «HSIL Е7+»; 8 – «РШМ Е7+».

степени (LSIL E7-) (рисунок 2, группы 2, 3, 4) – пика нет или «плато».

Интегративная форма (E7+), категория «тяжелые интраэпителиальные поражения» обнаруживают снижение концентрации интерферонов альфа и гамма – группы 5, 6, 7, 8 – вектор пика вниз (рис. 3); а также локальную иммуносупрессию, выражающуюся повышением значений ИЛ-10 на стадиях эпителиальных поражений низкой и высокой степени E7+ (LSIL E7+), (HSIL E7+) и на стадии рак шейки матки (РШМ E7+) – рост пика 5, 7, 8 группы, и ТФР-β на стадиях эпителиальных поражений высокой степени («HSIL E7-», «HSIL E7+», РШМ E7+) – рост пика 6, 7, 8 групп (рис. 4).

Повышение экспрессии ИЛ-10 начинается уже на стадии эпителиальных поражений низкой степени – «LSIL E7+», при интегративной форме ПВИ – 5 группа – 1 пик (рисунок 4) и прогрессивно увеличивается в течение всего периода, способствуя формированию локальной иммуносупрессии, а именно повышение ТФР-β в группах тяжелых поражений «HSIL E7-» – 1 пик, «HSIL E7+» пик 2 – 6, 7 группы (рисунок 4). Гиперэкспрессия ИЛ-10 в группах «LSIL E7+», «HSIL E7-», «HSIL E7+», ТФР-β в группах «HSIL E7-», «HSIL E7+» может служить одним из признаков неблагоприятного развития цервикальной патологии. Увеличение экспрессии ИЛ-10, ТФР-β в группе «HSIL E7-» позволяет предположить, что ИЛ-10 и ТФР-β не только присутствуют в большом количестве на начальной стадии возможной опухолевой прогрессии «HSIL E7-», но и служат в качестве основного механизма уклонения трансформированных клеток от иммунной атаки.

Таким образом, формирование локальной иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии – в группе плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени (LSIL) при переходе в интегративную форму, то есть диагноз LSIL, E7+, и на этой стадии появляются маркеры иммуносупрессии, а именно – повышение содержания ИЛ10 (рисунок 4, рост пика – 5 группа), далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции (E7+) – 5 группа, прогрессирует иммунная супрессия в виде повышения содержания ТФР-β – рост пика – 5, 6, 7 группы.

Можно предположить, что локальное накопление T-reg ассоциируемых, супрессирующих цитокинов ИЛ-10, ТФР-β начинается на стадии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений низкой степени с интегративной формой ПВИ (LSIL E7+) и прогрессивно увеличивается в течение всего периода болезни на стадиях эпителиальных поражений высокой степени (HSIL E7-, HSIL E7+). Следовательно, формирование локальной иммуносупрессии происходит уже на ранних этапах цервикальной патологии в группе LSIL при переходе в интегративную форму. Далее в процессе канцерогенеза на стадии интегративной инфекции (E7+) усиливается и расширяется иммунная супрессия, которая способствует опухолевой прогрессии.

Согласно задаче исследования в работе был применен статистический метод бинарной логистической регрессии. Выявлена высокая прогностическая значимость иммунологического показателя ТФР-β. Данный признак позволяет правильно прогнозировать 91,4% заключений по плоскоклеточным интраэпителиальным поражениям низкой степени (LSIL) и 85,4% диагнозов плоскоклеточных интраэпителиальных поражений высокой степени (HSIL) и РШМ, в среднем 87,9% правильных предсказаний ($p<0,001$). При прогнозировании ВПЧ-обусловленных плоскоклеточных интраэпителиальных поражений значение также имеет ИЛ-10, в среднем 78,0% правильных предсказаний, значимое влияние на независимую переменную ($p<0,001$). Для остальных иммунологических показателей влияние не значимо, они всего лишь увеличивают процент правильных предсказаний.

Полученные результаты указывают на роль факторов местного иммунитета в манифестации патологических процессов шейки матки, что в совокупности с возможным мультиинфицированием ВПЧ ВКР, высокой вирусной нагрузкой, дисбиотическими нарушениями вагинального биотопа поддерживает хроническую персистенцию ВПЧ-инфекции и увеличивает вероятность неопластической трансформации цервикального эпителия.

Выводы

Цитоморфологические формы цервикальной патологии не отражают патогенетические аспекты формирования иммунитета при папилломавирусной инфекции. Для оценки характера патологического процесса в шейке матки с определением аспектов местного иммунитета необходимо установить форму инфекции, продуктивная или интегративная, что позволит улучшить прогноз ВПЧ-обусловленного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Новые технологии профилактики рака шейки матки // В кн.: Патология шейки матки и генитальной инфекции. М.: МЕДпресс-информ, 2008. С. 8-14.

Prilepskaja V.N., Rogovskaja S.I. Novye tehnologii profilaktiki raka shejki matki // V kn.: Patologija shejki matki i genital'noj infekcii. M.: MEDpress-inform, 2008. S. 8-14.

2. Семенов Д.М., Занько С.Н., Дмитраченко Т.И. Папилломавирусная инфекция. СПб.: Диалект. 2008. С. 11-35.

Semenov D.M., Zan'ko S.N., Dmitrachenko T.I. Papillomavirusnaja infekcija. SPb.: Dialekt. 2008. S. 11-35.

3. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: Издательство «Димитрейд График Групп», 2008. С. 48-68.

Ashrafjan L.A., Kiselev V.I. Opuholi reproduktivnyh organov (jetiologija i patogenez). M.: Izdatel'stvo «Dimitrejd Grafik Grupp», 2008. S. 48-68.

4. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные механизмы развития дисплазии шейки матки: новые знания – новые возможности. М. 2011. С. 1-20.

Kiselev V.I., Mujzhnek E.L. Molekulyarnye mekhanizmy razvitiya displazii shejki matki: novye znaniya – novye vozmozhnosti. M. 2011. S. 1-20.

5. Клиническая онкогинекология: в 3 т. Под ред. Ф. Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана. Пер. с англ. под ред. Новиковой. М.: ООО «Рид Элсивер», 2011. Т. 1. С. 73-97.

Klinicheskaja onkoginekologija: v 3 t. Pod red. F. Dzh. Disai, U.T. Krismana. Per. s angl. pod red. Novikovoj. M.: OOO «Rid Jelsiver», 2011. T. 1. S. 73-97.

6. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руководство для практикующих врачей. Под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Издательство журнала Status Praesens. 2014. С. 165-188.

Shejka matki, vlagalishhe, vul'va. Fiziologija, patologija, kol'poskopija, jesteticheskaja korrekcija: rukovodstvo dlja praktikujushhih vrachej. Pod red. S.I. Rogovskoj, E.V. Lipovoj. M.: Izdatel'stvo zhurnala Status Praesens. 2014. S. 165-188.

7. Вакцины для профилактики рака шейки матки. Под ред. П.Л. Стерна, Г.С. Китченера // Пер. с англ. под общ. ред. акад. РАМН Г.Т. Сухих, проф. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2009. С. 49-58.

Vakciny dlja profilaktiki raka shejki matki. Pod red. P.L. Sterna, G.S. Kitchenera. // Per. s angl. pod obshh. red. akad. RAMN G.T. Suhih, prof. V.N. Prilepskoj. M.: MEDpress-inform, 2009. S. 49-58.

8. Папилломавирусная инфекция. Под ред. В.М. Говоруна. М.: НПФ Литех, 2009. С. 43-45.

Papillomavirusnaja infekcija. Pod red. V.M. Govoruna. M.: NPF Liteh, 2009. S. 43-45.

УДК: 618.1-089.87

Код специальности ВАК: 14.01.01

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

М.И. Мазитова, Г.Ш. Абдуллаева, Е.Ю. Антропова, Э.Р. Мустафин,
ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Антропова Елена Юрьевна *– e-mail: antropoval@mail.ru*

Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде может стать причиной нарушения функционирования различных систем, влияя на общее восстановление пациентов. В проспективное контролируемое клиническое исследование были включены 30 больных, которым планировалось выполнение эндовидеохирургических операций на придатках матки по поводу гинекологических заболеваний. В основной группе пациенткам проведена лапароскопия трансумбиликальным доступом в изопневматическом режиме с применением мультимодального обезболивания. В группе сравнения пациенткам выполнена классическая лапароскопия традиционным доступом и стандартное послеоперационное лечение. Данное исследование показало, что минимизация травмы передней брюшной стенки, отсутствие влияния углекислого газа и дистальная регионарная анальгезия обеспечили более быстрое послеоперационное восстановление.

Ключевые слова: лапароскопическая хирургия, послеоперационная боль, гинекологические заболевания.

Inadequate analgesia in the early postoperative periods de can cause dysfunction of various systems, affecting the overall recovery of patients. In a prospective, con-trolled clinical study included 30 patients who had planned to perform laparoscopic operations with gynecological diseases. In the study group patients performed laparoscopic transumbilikal access into izopnevmatic mode using multimodal analgesia. In comparison group patients performed laparoscopic classic traditional access and standard postoperative-term treatment. This study showed that minimizing the injury of the anterior abdominal wall, lack of effect of carbon dioxide and the distal regionarnaya analgesia provide faster post-operative recovery.

Key words: laparoscopic surgery, postoperative pain, gynecological diseases.

Увеличение оперативных вмешательств в последние десятилетия обуславливает актуальность послеоперационного восстановления пациентов, зависящего в первую очередь от объема хирургического вмешательства и обезболивания. Хирургическая травма и связанный с ней болевой синдром запускают целый каскад метаболических, эндокринных и воспалительных реакций. От послеоперационной боли, по данным специалистов, страдают не менее 35% пациентов, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства, в 87% случаев интенсивность послеоперационной боли определена как средняя и высокая, а 17% пациентов отметили, что интенсивность ее превысила ожидаемую [1]. Неадекватное обезболивание в раннем послеоперационном периоде может стать причиной нарушения функционирования различных систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной, а также нейроэндокринных и метаболических процессов, что незамедлительно окажет влияние на процесс заживления тканей и общее послеоперационное восстановление пациентов.

Небезразлично для многих жизненно важных функций организма и повышение внутрибрюшного давления (ВБД), что является особенностью лапароскопической хирургии, требующей создания искусственного пневмоперитонеума. Инсуффляция газа в брюшную полость приводит к нарушению местной гемодинамики за счет сдавления нижней полой вены с нарушением циркуляции в ее бассейне, нарушения кровотока в артериях и венах брюшной полости и забрюшинного пространства, это способствует повышению давления в спинномозговом канале и желудочках мозга [2]. Отмечается дисфункция почек, обусловленная компрессией почечных вен и прямой компрессией самих почек, что приводит к повышению уровня антидиуретического гормона и неблагоприятно сказывается на других органах [3]. Эндохирургам хорошо известно, что углекислый газ (CO_2) способен вызвать боль после операции. Точный механизм этой боли, присущей только для карбоксиперитонеума, еще не объяснен, но принято считать, что она возникает в результате раздражения брюшины угольной кислотой, образуемой при растворении CO_2 в плазме и перитонеальной жидкости, это ограничивает использование CO2 при вмешательствах под региональной анестезией [4]. При проведении длительных оперативных вмешательств с применением углекислого газа воздействие его на жизненно важные системы организма становится выраженным, а у пациентов с сопутствующей патологией может привести к тяжелым осложнениям [5].

Задачами хирургов при выполнении оперативных вмешательств являются адекватный объем и квалифицированная техника манипуляций с минимизацией хирургической травмы и длительности операции. Цели анестезиолога-реаниматолога во время операции: минимизация

хирургического стресса, анальгезия, достаточный уровень седации и надежная миорелаксация [6]. Уменьшить травматичность оперативного вмешательства сегодня позволяет использование современных технологий, таких как миниинвазивные эндовидеохирургические вмешательства. Ведущей тенденцией в современной периоперационной терапии является применение мультимодального обезболивания. С позиций ускоренной послеоперационной реабилитации наибольший интерес представляют следующие постулаты многокомпонентной анальгезии: оптимизация применения опиатов, широкое одновременное использование современных нестероидных противовоспалительных средств и парацетамола, регионарная анестезия (эпидуральная блокада, ТАР-блок – transversus abdominis plane), установка специальных катетеров в послеоперационную рану для непрерывного введения местных анестетиков, ранний переход на таблетированные анальгетики. При этом доказано, что наибольший обезболивающий эффект достигается при синхронной реализации указанных принципов [7, 8].

Целью данного исследования стала оценка послеоперационного восстановления пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием современных миниинвазивных технологий.

Материал и методы

С целью уменьшения объема хирургической травмы передней брюшной стенки и послеоперационной боли у пациенток были выполнены лапароскопические операции трансумбиликальным доступом в изопневматическом режиме, т. е. при механической элевации передней брюшной стенки, с применением мультимодального обезболивания, включающего в себя дистальную регионарную анальгезию в виде transversus abdominis plane block – поперечный плоскостной межфасциальный блок (ТАР-блок).

После получения одобрения этического комитета ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» России и письменного информированного согласия пациенток мы включили в проспективное контролируемое клиническое исследование 30 больных, которым планировалось выполнение эндовидеохирургических операций на придатках матки по поводу гинекологических заболеваний. Объективный статус больных соответствовал II классу классификации физического состояния. Из исследования были исключены пациенты с наличием в анамнезе оперативных вмешательств в малом тазу и брюшной полости и аллергией на местные анестетики. Пациентки были распределены на две группы. В первой (основной) группе пациенткам проведена лапароскопия трансумбиликальным доступом в изопневматическом режиме с применением мультимодального обезболивания, включающего в себя ТАР-блок (n=15), в другой группе (сравнения) пациенткам выполнена классическая лапароскопия традиционным доступом и стандартное послеоперационное лечение (n=15).

Всем пациенткам проводилась внутривенная премедикация антиэметиками для профилактики постоперационной тошноты и рвоты – 4 мг дексаметазона и 8 мг ондансентрона. Во всех случаях анестезии использовался мониторинг, включающий электрокардиографический контроль, неинвазивное измерение артериального давления,

ТАБЛИЦА 1.
Протокол оценки состояния пациента по шкале пробуждения Aldrede

Параметры	оценка
Активность	
Способность произвольно двигать всеми конечностями	2
Способность произвольно двигать двумя конечностями	1
Неспособность произвольно двигать конечностями	0
Дыхание	
Способность дышать глубоко	2
Диспноэ или ограниченное дыхание	1
Апноэ	0
Циркуляция	
АД±20% от преднаркозного уровня	2
АД±20-49% от преднаркозного уровня	1
АД±50% от преднаркозного уровня	0
Сознание	
Полностью активен	2
Требует повторений при речевом контакте	1
Не доступен речевому контакту	0
Сатурация	
Способен поддерживать сатурацию >92% при дыхании воздухом	2
Нуждается в кислороде для потдержания сатурации >90%	1
Сатурацию <90% при дыхании с кислородом	0
Окраска кожных покровов	
Нормальная	2
Бледная, пятнистая, желтушная, другая	1
Цианотичная	0
Боль	
Боль отсутствует	2
Умеренная боль, коррегируемая пероральными анальгетиками	1
Серьезная боль, требующая парентерального лечения	0
Способность к передвижению	
Способность встать и идти прямо	2
Головокружение при вертикальном положении тела	1
Головокружение лежа на спине	0
Способность к приему пищи	
Способность к приему	2
Тошнота	1
Тошнота и рвота	0
Способность к мочеиспусканию	
Свободное самостоятельное мочеиспускание	2
Затрудненное самостоятельное мочеиспускание	1
Неспособность к самостоятельному мочеиспусканию	0

ТАБЛИЦА 2.
Характер оперативных вмешательств у пациенток групп сравнения

	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=15)
Доброкачественные опухоли яичников	8	7
Бесплодие трубно-перитонеального генеза	6	5
Внематочная беременность	1	3

ТАБЛИЦА 3.
Опиоидные анальгетики (в дозах*) для послеоперационной анальгезии в группах сравнения

	Основная группа (n=15)	Группа сравнения (n=15)
Трамадол	9	18

***Примечания:** * 1 доза – 100 мг = 2 мл.*

пульсоксиметрию, капнографию и TOF-мониторинг (train-of-four-мониторинг). Индукция осуществлялась внутривенным введением пропофола (2–3 мг/кг) и фентанила (1,5–2 мкг/кг до максимальной дозы 100 мг). Для поддержания анестезии использовался севофлуран до 1 МАК (минимальная альвеолярная концентрация), анальгезия достигалась применением морфина в дозе 0,1–0,2 мг/кг/час, миоплегия – эсмероном в дозе 0,3–0,6 мг/кг. Все пациентки также получали 75 мг диклофенака внутримышечно и 1 г парацетамола внутривенно непосредственно перед хирургическим разрезом.

По окончании операции для подавления болевого дискомфорта, препятствующего послеоперационной активности, пациенткам основной группы выполнялся билатеральный ТАР-блок под ультразвуковым контролем. Прокол кожи осуществлялся в треугольнике Petit тупоконечной иглой для регионарной анестезии с ориентацией ее среза в краниальном направлении. Игла продвигалась перпендикулярно коже в поперечной плоскости до проникновения кончика иглы в фасциальное пространство над поперечной мышцей живота. После проведения тщательной аспирационной пробы для исключения сосудистой пункции через иглу вводилось по 20 мл 0,375% раствора ропивакаина (рис. 1).

РИС. 1.
Проведение ТАР-блока. Пациентка А., 28 лет.

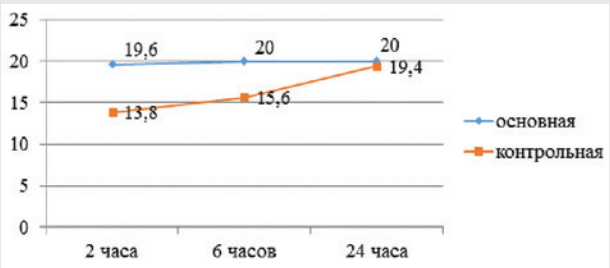


РИС. 2.
Оценка послеоперационного состояния по модифицированной шкале пробуждения Aldrede в баллах (p=0,005 во всех случаях).

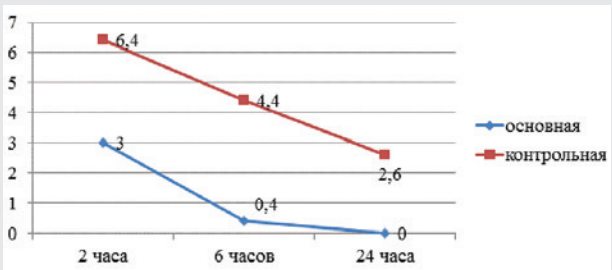


РИС. 3.
Оценка послеоперационного состояния пациенток по шкале ВАШ в группах сравнения (p=0,000 во всех случаях).

После завершения операции и выхода пациенток из анестезии они переводились в восстановительный послеанестезиологический блок. В обеих группах использовались стандартные схемы послеоперационного обезболивания, состоящие из внутривенного назначения 1 г парацетамола через каждые 6 ч, внутримышечного введения 75 мг диклофенака через каждые 12 ч в комбинации с внутримышечной анальгезией 100 мг трамадола по запросу пациентки (максимальная доза 400 мг трамадола в сутки).

Послеоперационная активность, дыхательная функция, уровень сознания, состояние кожных покровов оценивались и регистрировались по шкале Aldrede (1995 г.) [9], которая модифицирована нами и дополнена оценкой способности к самообслуживанию (таблица 1).

Оценка выполнялась через 2, 6 и 24 ч после операции.

Интенсивность боли дополнительно оценивалась по визуально-аналоговой шкале (ВАШ); где 0 – отсутствие боли, 10 – максимально вообразимая.

Результаты исследования

Возраст обследуемых пациенток варьировался от 20 до 45 лет включительно, в среднем 29,5±0,9 года – в основной группе, и от 19 до 44 лет, в среднем 28,6±0,9 года – в группе сравнения. Обе группы были сопоставимы по возрасту, соматическому и гинекологическому анамнезу, репродуктивному статусу, объему операций (таблица 2).

У пациенток, прооперированных единым доступом в изопневматическом режиме с выполненной дистальной регионарной анальгезией, уменьшился в два раза общий послеоперационный расход трамадола по сравнению с прооперированными из группы сравнения (таблица 3).

Послеоперационное восстановление пациенток, прооперированных лапароскопически трансумбиликальным доступом в изопневматическом режиме с применением ТАР-блока, было более раним, чем у больных с традиционным лапароскопическим и послеоперационным лечением (рис. 2).

Количество баллов при оценке послеоперационной боли было меньшим во всех временных интервалах у пациенток, прооперированных лапароскопически единым доступом, без использования углекислого газа и с выполнением ТАР-блока (рис. 3).

Выводы

Данное исследование показало, что инраоперационная минимизация травмы передней брюшной стенки, отсутствие влияния углекислого газа и ТАР-блок обеспечили более быстрое послеоперационное восстановление прооперированных пациенток с гинекологическими заболеваниями и уменьшение послеоперационной боли по сравнению со стандартной лапароскопией и послеоперационной терапией.

Таким образом, применение лапароскопии единым доступом в изопневматическом режиме с использованием мультимодальной анальгезии является перспективным новым подходом в лечении пациенток с хирургическими гинекологическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Простагландины 1 и антигестогены в акушерстве и гинекологии. Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. 208 с.

Abramchenko V.V. Prostaglandiny 1 i antigestogeny v akusherstve i ginekologii. Petrozavodsk: IntelTek, 2003. 208 s.

2. Каиров Г.Т. Особенности церебральной гемодинамики у больных трубно-перитонеальным бесплодием в условиях напряженного карбоксиперитонеума / Г.Т. Каиров, В.Б. Цхай, А.Г. Гейман и др. Акуш. и гинекология. 2007. № 1. С. 25-28.

Kairov G.T. Osobennosti cerebral'noy gemodinamiki u bol'nykh trubno-peritoneal'nymbesplodiemvusloviyakhnapryazhonnogokarboksiperitoneuma / G.T. Kairov, V.B. Ckhay, A.G. Geyman i dr. Akush. i ginekologiya. 2007. № 1. S. 25-28.

3. Шифман Е.М. Эпидуральная блокада в анестезиологическом обеспечении лапароскопических операций в гинекологии / Е.М. Шифман, А.В. Бутров, И.В. Федулова. Анестезиология и реаниматология. 2007. № 2. С. 65-68.

Shifman E.M. Epidural'naya blokada v anesteziologicheskom obespechenii laparoskopicheskikh operaciy v ginekologii / E.M. Shifman, A.V. Butrov, I.V. Fedulova. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2007. № 2. S. 65-68.

4. Бобров О.Е. Осложнения лапароскопических операций, связанные с инсуффляцией газа в брюшную полость / О.Е. Бобров, Ю.С. Семенюк, Н.А. Мендель, Д.В. Рейзин. Хирургия Украины. 2002. № 1. С. 54-60.

Bobrov O.E. Oslozhneniya laparoskopicheskikh operaciy, svyazannye s insufflyaciey gaza v bryushnuyu polost' / O.E. Bobrov, Yu.S. Semenyuk, N.A. Mendel', D.V. Reyzin. Khirurgiya Ukrainy. 2002. № 1. S. 54-60.

5. Levy B.F., Scott M.J., Fawcett W.J. et al. Optimizing patient outcomes in laparoscopic surgery. Colorectal Dis. 2011. Vol. 13 (Suppl 7). P. 8–11.

6. Коваленко З.А. Концепция ранней реабилитации («fast track») в абдоминальной хирургии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013. № 4. С. 53-56.

Kovalenko Z.A. Koncepciya ranney reabilitacii («fast track») v abdominal'noy khirurgii. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. 2013. № 4. S. 53-56.

7. Brokelman W. Ytating of carbon dioxide during insufflation alters the peritoneal fibrinolytic responsw to laparoscopic surgery: A clibical trial / W. Brokelman, L. Holmdahl, M. Bergstrom et al. Surg. Ebdoscopy. 2008. Vol. 22. № 5. P. 1232-1236.

8. Малышев В.Д. Интенсивная терапия / В.Д. Малышев, И.В. Веденина, Х.Т. Омаров и др. /Под ред. проф. В.Д. Малышева. М.: Медицина, 2002. С. 5.

Malyshev V.D. Intensivnaya terapiya / V.D. Malyshev, I.V. Vedenina, Kh.T. Omarov i dr. / pod red. prof. V.D. Malysheva. M.: Medicina, 2002. S. 5.

УДК: 618.19-055.2-006-07-08

Код специальности ВАК: 14.01.01

ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Л.Н. Азбукина,
Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, г. Тирасполь, Республика Молдова

Азбукина Людмила Николаевна *– e-mail: travorto.tir@mail.ru*

Приведены результаты клинико-лабораторного обследования женщин репродуктивного возраста, имеющих различные заболевания молочных желез, часто объединяемые общим термином «мастопатия». Доказана прямая зависимость таких нарушений от общего гормонального статуса, что выражается преобразованиями эндометрия в фазе гиперпластической трансформации. Изучена роль сопутствующих соматических заболеваний в развитии этой патологии. Полученные данные позволяют осуществить определенную лечебно-профилактическую коррекцию.

Ключевые слова: обследование, факторы, мастопатия, гиперплазия эндометрия, коррекция.

The following are results of clinico-laboratorial examination of women of reproductive age who suffer from mammary gland diseases, also called as 'mastopathy'. Direct dependence of these abnormalities on general hormonal status was proved. This is expressed in endometrial transmutation in hyperplastic transformation phase. The role of associated somatic diseases in development of the current pathology was studies as well. Received datum let us make some medical and preventive correction.

Key words: checkup, factors, mazopathy, hyperplasia of endometrium, correction.

Введение

В последние годы отмечен повышенный интерес к изучению различных аспектов физиологии и патологии молочных желез. Это обусловлено увеличением частоты доброкачественных и злокачественных заболеваний у женщин различных возрастных групп [1, 2, 3]. Столь стремительный рост заболеваемости молочных желез связан в первую очередь с изменениями внешнего фона, многие элементы которого причастны к развитию опухолей: особенности питания, подверженность радиации, а также воздействие многих других физических и химических факторов. Согласно данным литературы, важное значение в генезе заболеваний молочных желез имеют нарушения гормональных ритмов [2, 4, 5]. Аналогичные сдвиги гормонального гомеостаза наблюдаются и у больных с доброкачественными гиперпластическими процессами эндо- и миометрия [5, 6]. Кроме того, претерпели явные изменения социальные условия, относящиеся к особенностям формирования семьи: возраст вступления в брак, первой беременности и родов, наличие лактации и т. д.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению числа доброкачественных заболеваний молочных желез у молодых женщин в возрасте до 30 лет – 25%, а у женщин старше 40 лет – 42% [1, 6, 7]. По определению ВОЗ, заболевания молочной железы, объединяемые термином «мастопатия», называют дисгормональными дисплазиями.

Цель исследования: клинико-лабораторное обследование пациенток репродуктивного возраста с диффузными и ограниченными доброкачественными изменениями молочных желез проведено нами, чтобы выявить факторы, способствующие их возникновению, а также определить преморбидный фон, общее состояние и соответствующие заболевания женщин в целях лечебно-профилактической коррекции.

Материал и методы

Была обследована 191 больная репродуктивного возраста со стойкими гиперпластическими процессами эндометрия: 141 (74%) женщина в возрасте до 36 лет, 50 (26%) – от 36 до 42 лет. Изолированное поражение эндометрия в виде гиперплазии отмечено у 49 пациенток, патология эндометрия в сочетании с внутренним эндометриозом – у 58, с миомой матки – у 34 больных. Все три указанные нозологические формы выявлены у 50 женщин.

В комплексе обследования пациенток наряду с клинико-анамнестическими исследованиями, анализом эхограмм гениталий, гистероскопией, морфологическим исследованием эндометрия входила целенаправленная пальпация молочных желез с последующей маммографией. У 90 больных помимо этого проведено изучение гормонального статуса: уровня в плазме крови фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, пролактина, эстрадиола, прогестерона, при необходимости – тироксина. Для характеристики уровней гормонов использованы возрастные нормативные показатели ВОЗ [2].

Результаты и их обсуждение

Основными жалобами женщин были метроррагии (51%), меноррагии (34%0, нагрубания и болезненные ощущения в молочных железах (62%). Сопутствующие хронические заболевания соматического характера отмечены у 70% пациенток. Генеративная функция оказалась нарушенной у 56% больных, причем треть из них страдали первичным бесплодием. Среди женщин, имевших беременности, среднее количество родов на одну пациентку составило 0,9±0,2, абортов – 1,45±0,3, самопроизвольного прерывания беременности – 0,42±0,1. Осложнения гестационного процесса, преимущественно воспалительного характера, имели место у каждой второй больной, прерывавшей беременность, и у одной трети рожавших женщин. Со слов 75% пациенток послеродовая лактация была кратковременной (в среднем три месяца), отмечалась гипогалактия. Вместе с тем отделяемое от сосков по типу молозива в момент осмотра обнаружено у 74 из 191 обследуемой. Излишняя масса тела выявлена в каждом втором случае, проявления заболеваний желудочно-кишечного тракта – также в каждом втором, нарушения состояния гепатобилиарного комплекса – в каждом третьем, повышение артериального давления – в каждом пятом, гипергликемический уровень сахарной кривой – в каждом шестом случае.

К началу нашего наблюдения у 77 (40%) пациенток заболевание развилось в рамках нормального двухфазного цикла, у 42 (21%) – при неполноценной лютеиновой фазе и у 72 (39%) – в условиях ановуляции. У больных с двуфазным циклом и у двух третей женщин с нарушением лютеиновой фазы при гистологическом исследовании эндометрия выявлены полипозные структуры на фоне его секреторной трансформации, а при ановуляторных ациклических кровотечениях – гиперплазия эндометрия. Изменения со стороны эндометрия определяли клинико-патогенетические особенности заболевания и у больных с сочетанными поражениями матки, что позволило при анализе структурных изменений молочных желез руководствоваться особенностями цикла и типом изменения эндометрия.

Маммологическое исследование позволило выявить чрезвычайно высокую частоту патологических изменений молочных желез. Гиперпластические процессы различной степени выраженности в молочных железах диагностированы у 84% женщин: фиброзно-кистозная мастопатия – у 38%, аденофиброматоз – у 26% железисто-кистозная мастопатия – у 12% и фиброаденома – у 8% пациенток. При фиброзно-кистозной мастопатии наблюдалась выраженная крупнопетлистая деформация и фиброзирование стромальных элементов с наличием множественных кистозных полостей. Контуры железистого треугольника выглядели фестончатыми за счет склерозирования связок. Аденофиброматоз на рентгенограммах и при ультразвуковом сканировании характеризовался множественными нечеткими мелкоочаговыми тенями и тяжистыми уплотнениями, часто сливающимися между собой и образующими плотные, довольно гомогенные конгломераты вследствие преобладания гиперплазии ацинусов и фиброза стромы. Подобная патология в популяции встречается довольно редко, тогда как в наших наблюдениях составила 26%. При железисто-кистозной мастопатии с одинаковой частотой были представлены процессы гиперплазии железистых элементов и кистозная перестройка. Фиброаденомы при тех же методах исследования определялись как образования округлой формы с ровными полициклическими контурами, чаще окаймленные тонким светлым ободком (жировой тканью). Следует также отметить, что у 15% пациенток выявлена несвойственная возрасту тотальная жировая трансформация ткани желез, а у каждой четвертой больной – сочетание гиперпластических изменений молочных желез с жировой инфильтрацией.

Распределение выделенных форм патологии молочных желез по частоте оказалось приблизительно одинаковым у обследованных женщин моложе и старше 36 лет, в то время как в популяции отмечается возрастание эволюционных изменений молочных желез у женщин старшей возрастной группы. При этом у больных с полипозом эндометрия в 93% случаев на маммограммах определялись гиперпластические изменения: фиброзно-кистозная мастопатия (32%), аденофиброматоз (48%), железисто-кистозная мастопатия (7%), фиброаденомы (6%). У пациенток с полипозом эндометрия, сочетающимся с миомой матки, отмечена наибольшая частота фиброзно-кистозной мастопатии в этой группе исследований – 55%, аденофиброматоз составил 23%. При гиперплазии эндометрия, в том числе сочетающейся с патологией миометрия, фиброзно-кистозная мастопатия наблюдалась у 37%, аденофиброматоз – у 30%, железисто-кистозная мастопатия – у 12%, фиброаденомы – у 4% женщин. В этой группе отмечена наибольшая доля жирового перерождения молочных желез – 21%, что в 3 раза превышает процент аналогичных изменений желез у больных с полипозом эндометрия.

При сопоставлении структурных особенностей молочных желез с характером регулярного цикла у пациенток с двухфазным циклом в 90% наблюдений обнаружена выраженная гиперплазия молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия (39%), железисто-кистозная мастопатия (12%), аденофиброматоз (38%). Полное жировое перерождения молочных желез выявлено лишь у 7 (9%) из 77 женщин, в основном старше 36 лет. При нарушениях лютеиновой фазы преобладала фиброзно-кистозная мастопатия (57%), аденофиброматоз был диагностирован лишь в 19% случаев. Вместе с тем при указанных состояниях отмечено почти двукратное увеличение доли больных, у которых гиперпластические процессы сочетались с патологической инфильтрацией молочных желез. При монофазной температуре частота фиброзно-кистозной мастопатии и аденоза распределялась равномерно, составляя 33% и 34%, тогда как инфильтрационные изменения молочных желез обнаружены у 64% пациенток, в том числе массивная инфильтрация – у 25%. Эти результаты заслуживают особого внимания, так как, согласно сложившемуся мнению, у женщин с ановуляцией имеют место длительные эстрогенные влияния, стимулирующие пролиферативные процессы в органах-мишенях. В данных наблюдениях гиперпластические изменения в 25% случаев присутствовали только в матке, тогда как молочные железы оставались в пределах относительной нормы.

В свете этих данных представляет интерес анализ гормональных исследований 90 больных: 57 пациенток младшей и 33 – старшей возрастной группы. Базальный уровень эстрогенов у половины обследованных соответствовал нормативам репродуктивного возраста (от 150 до 400 п/моль/л); у каждой третьей он оказался пониженным (от 28 до 203 п/моль/л). Гиперэстрогения (от 420 до 850 п/моль/л) наблюдалась у 9 женщин (10%). У больных с нормальным уровнем прогестерона при гистероскопии был обнаружен полипоз эндометрия на фоне его секреторной трансформации. Вместе с тем при исследовании молочных желез у двух третей пациенток были выявлены гиперпластические изменения, в основном по типу фиброзно-кистозной мастопатии; у остальных – инфильтрация молочных желез. При гиперэстрогении, в том числе и относительной, результаты маммологического исследования оказались аналогичными, в то же время во всех этих наблюдениях была гистологически выявлена гиперплазия эндометрия. При низком содержании прогестерона, т. е. во второй фазе цикла, эндометрий оказался гиперплазированным также у всех обследованных, тогда как гиперпластические изменения молочных желез отмечены только в 62% случаев.

В литературе имеются сведения о роли повышенного уровня пролактина в генезе дисгормональных заболеваний молочных желез [1, 5]. По нашим данным, умеренное повышение пролактина (до 560–1200 мМЕ/л) и галактореа определены лишь в 12 случаях из 90. У всех этих женщин отмечено снижение уровня эстрогенов; при маммографии, пальпации и УЗИ-обследовании выявлена гиперплазия, в основном представленная фиброзно-кистозной мастопатией. При нормальном уровне пролактина (150–430 мМЕ/л) гиперплазия молочных желез выявлена у 62% больных: фиброзно-кистозная мастопатия – у каждой третьей, аденофиброматоз – у каждой четвертой. Тотальное перерождение молочных желез (инфильтрация) отмечено у остальных 38% пациенток. Обращает на себя внимание тот факт, что, несмотря на нормальное содержание пролактина, в половине наблюдений выявлено выделение молозива, в том числе и у женщин с инфильтративной трансформацией.

Возникновение патологии молочных желез в отдельных случаях можно связать с имеющейся патологией щитовидной железы, установленной эндокринологом. Так, по нашим наблюдениям, явление гипертиреоза (уровень тиреотропного гормона составил от 30 до 33 мМЕ/л при норме 3,4–3,7 мМЕ/л) констатировано у 14 больных. На маммограммах у 4 из них определено жировое перерождение ткани, у 5 – фиброзно-кистозная мастопатия и у 5 – аденофиброматоз. Проявления гипертиреоза были выявлены у 15 пациенток, причем у всех наблюдалась патология молочных желез, представленная в 90% случаев фиброзно-кистозной мастопатией. Интересен тот факт, что у женщин с нормальными показателями гормонального гомеостаза частота гиперплазии молочных желез составила 58%: фиброзно-кистозная мастопатия выявлена у 22%, аденофиброматоз – у 23%, железисто-кистозная мастопатия – у 13% обследованных. Сочетание гиперплазии с инфильтрацией отмечено у 15% больных, а тотальное жировое перерождение – у 27%. Полученные результаты позволяют предположить, что структурные особенности молочных желез у пациенток репродуктивного возраста определяются не только гормональными влияниями. В этой связи обращает на себя внимание то, что из 191 обследованной соматически здоровыми были всего 7 женщин; на маммограммах и при осмотре у трех из них определена железисто-кистозная мастопатия, у остальных – аденофиброматоз.

Наиболее частой сопутствующей патологией оказались хронические воспалительные заболевания матки и придатков. По нашим данным, у 72% обследованных с хроническими воспалительными гинекологическими, а также желудочно-кишечными заболеваниями выявлена гиперплазия молочных желез: фиброзно-кистозная мастопатия – у 39%, аденофиброматоз – у 33% больных. При патологии гепатобилиарного комплекса отмечено почти двукратное увеличение (до 23%) доли пациенток с выраженной инфильтрацией молочных желез. Согласно общепринятому мнению онкогинекологов, факторами, способствующими неопластическому перерождению органов-мишеней, являются излишняя масса тела, гипертензия и нарушение толерантности к глюкозе (гиперинсулинемия). У женщин с нарушением жирового обмена, гипертензией и гипергликемией дисгормональные гиперплазии обнаружены нами в 22 случаях. Следует отметить и высокую частоту тотального жирового перерождения ткани молочных желез – у 33% обследованных.

Проведенные исследования позволили установить, что при доброкачественных гиперпластических заболеваниях матки у всех больных репродуктивного возраста происходит вовлечение молочных желез в патологический процесс. При этом к основным факторам патогенеза сочетанного поражения молочных желез и матки могут быть

отнесены нарушения гормонального гомеостаза по типу умеренной гиперпролактинемии и гипертиреоза, нарушенных соотношений эстрогенов и прогестерона, а также хронические воспалительные заболевания генитальной и экстрагенитальной локализации, нарушение жирового обмена (в сторону его повышения), гипертензия, гипергликемия. Обращает на себя внимание тот факт, что большую долю в структуре патологических изменений молочных желез у пациенток с гиперпластическими заболеваниями матки, в отличие от другой патологии, занимают изменения по типу аденофиброматоза.

Высокая частота гиперплазии молочных желез у женщин с нормальными параметрами гомеостаза, вероятно, обусловлена тем, что в анамнезе подобных больных, как правило, отмечаются хронические воспалительные процессы различной локализации. Эти процессы изменяют общую сенсибилизацию организма к соответственным биологически активным веществам, в том числе к гормонам, вследствие чего в чувствительных к ним тканях происходит активация пролиферативных процессов. Инфильтрационная трансформация молочных желез у пациенток репродуктивного возраста не рассматривалась ранее как патологическое состояние, что было обусловлено минимальным риском злокачественных образований молочных желез при подобных изменениях их структуры. У женщин старшей возрастной группы такое состояние отчасти можно объяснить возрастными перестройками. В случаях же ановуляции у женщин молодого возраста нередко происходят подобные процессы, здесь не исключена вероятность гормональных изменений молочных желез. Подтверждением этого являются данные о высоком проценте инфильтративного перерождения желез у больных с гиперэстрогенией. С другой стороны, более частое выявление подобных состояний при патологии гепатобилиарного комплекса и нарушении жирового обмена может объяснять определенную роль в развитии этого процесса нарушения обмена стероидов и других биологически активных веществ.

Выводы

1. В результате наших исследований доброкачественные заболевания молочных желез диагностированы у 84% обследованных женщин, что подтверждает необходимость комплексного клинико-лабораторного обследования в целях определения особенностей пограничных вариантов заболеваний.

2. К группе риска перерождения молочных желез и эндометрия следует относить женщин, у которых гормональная перестройка произошла в репродуктивном возрасте, а также страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями (в частности, гипертензией, гипергликемией, тиреотоксикозом).

3. Полученные данные позволяют вносить определенную коррекцию в существующие комплексы лечебных мероприятий. Проблема рационального лечебного воздействия при заболеваниях молочных желез в сочетании с гиперплазией эндометрия у женщин репродуктивного возраста требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Женская консультация / под ред. В.Е. Радзинского. 4 изд. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. 472 с.

Jenskaya konsultaciya / pod red. V.E. Radzinskogo. 4 izd. M.: GE`OTAR – Media, 2010. 472 s.

2. Гинекология: национальное руководство / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. 1088 с.

Ginekologiya: nacional`noe rukovodstvo / pod red. V.I. Kulakova, I.B. Manuchina, G.M. Savel`evoi. M.: GE`OTAR – Media, 2011. 1088 s.

3. Райхман Я.Г. Профилактика рака – современные возможности. Педефус Хайфа LTd. 2005. 1680 с.

Rai`hman Y.G. Profilaktika raka – sovremennye vozmojnosti. Pedefus Haifa LTd. 2005. 1680 s.

4. Баранов В.В., Блюменберг, Богатырев В.Н. Опухоли женской репродуктивной системы. М.: МИА, 2007. 373 с.

Baranov V.V., Bliumberg, Bogatyrev V.N. Opuholi jenskoi reproduktivnoi sistemy. M.: MIA, 2007. 373 s.

5. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология / Клинические лекции. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. 280 с.

Manuhin I.B., Tumilovich L.G., Gtvorkyan M.A. Ginekologicheskaya e`ndokrinologiya / Klinichtskie lekcii. M.: GE`OTAR – Media, 2013. 280 s.

6. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. 3-е изд., М.: МИА, 2003. 618 с.

Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaya ginekologiya. 3-e izd., M.: MIA, 2003. 618 s.

7. Arik Sigman, Jamily Education Trust. Bulletin № 139. Spring 2010. AGM and Conference.

РОЛЬ И МЕСТО МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОЙ МРТ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ АЛГОРИТМЕ ПРИ ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ И ЭНДОМЕТРИЯ

И.Н. Зорина,
врач-рентгенолог ЛДЦ «МИБС», г. Нижний Новгород

Введение

В структуре онкологической заболеваемости женского населения на протяжении последних десять лет злокачественные новообразования (ЗНО) матки стабильно занимают лидирующие места.

Рак шейки матки (РШМ) занимает 3-е место после рака молочной железы и колоректального рака, является вторым по распространенности заболеванием в онкогинекологии и одной из доминирующих причин женской смертности. В России отмечается постоянный рост заболеваемости РШМ, показатель которой в России соответствует 16,7 случаев на 100 000 женского населения, что составляет 5,1% всех ЗНО у женщин. В мире ежегодно выявляется 10–12 новых случаев на 100 000 женщин. Гистологически различают две основные разновидности: аденокарцинома и плоскоклеточный рак.

В соответствии с рекомендациями Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO) в диагностический алгоритм у больных РШМ, определяющий стадию опухолевого процесса, входят ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография легких, цистоскопия и ирригоскопия. Учитывая, что расхождения между клиническим и хирургическим стадированием РШМ составляют от 34 до 39% (при IB ст. – от 17 до 32%, при II–IV ст. – до 67%), в качестве уточняющей диагностики назначаются компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Данные о глубине инвазии, локализации, размере и объеме опухоли, состоянии параметриальной клетчатки, соседних органов, внутритазовых и забрюшинных лимфатических узлов, оцениваемые посредством УЗИ, КТ, МРТ и ПЭТ, используются для окончательного определения стадии РЭ и РШМ.

Для оценки распространенности РШМ и РЭ онкогинекологи в своей практике используют классификацию хирургического стадирования FIGO и классификацию по системе TNM.

Стадирование РЭ претерпело более существенные изменения по сравнению с РШМ.

Возможности МРТ в оценке распространенности рака шейки матки

Каждый из современных методов лучевой диагностики имеет свои преимущества и недостатки, определяющие его значение в диагностическом алгоритме. По данным зарубежных и отечественных публикаций по вопросу выявления и стадирования РШМ, опубликованных за последние десять лет, средняя точность МРТ в оценке местной распространенности РШМ составила 81%, средняя чувствительность – 80% и специфичность, соответственно, 86%, при средних значениях прогностической ценности положительного и отрицательного результатов 77% и 87%. Для сравнения: средняя точность при клиническом осмотре составила 61%, точность КТ в среднем соответствовала 65%.

Одним из МР-признаков распространения опухолевого процесса в параметриальную клетчатку является нарушение целостности наружного контура стромального кольца шейки матки. В данном случае стенки таза и нижняя треть влагалища интактны – стадия IIB (рис. 4.)

Однако этот признак не всегда может быть достоверным при оценке параметриальной инвазии, основываясь только на данных T2ВИ, и может иметь низкую прогностическую ценность, соответствующую всего 50%. В случае опухолей больших размеров цервикальная строма сжимается до узкой полосы, что ограничивает возможность применения данного признака. Вследствие этого возможна гипердиагностика в оценке местной распространенности опухоли. Чувствительность, специфичность и точность МРТ в диагностике РШМ IIB ст. (FIGO) достигают 88%, 88% и 90% соответственно.

В таких случаях необходимым является применение динамического контрастного усиления (ДКУ) (рис. 5).

ДКУ дает более точное определение состояния параметрия и глубины стромальной инвазии.

Роль МРТ в оценке распространения РШМ на влагалище довольно незначительна, поскольку этот признак обычно хорошо выявляем при клиническом осмотре. По данным МРТ поражение влагалища характеризуется изменением интенсивности МР-сигнала на Т2 ВИ и деформацией стенок (в том числе увеличением их объема, появлением бугристости и нечеткости контуров). Общая точность МРТ в оценке распространенности РШМ на стенки влагалища в среднем составляет 90%.

Присутствие прослойки жировой клетчатки между опухолью и стенками мочевого пузыря или прямой кишки может быть критерием исключения вовлеченности этих органов. Установленная 100% точность негативного прогноза для МРТ в выявлении инвазивного роста РШМ в стенки мочевого пузыря и прямой кишки предполагает возможность исключения из алгоритма обследования таких инвазивных процедур, как цистоскопия и колоноскопия. Это еще и экономическая сторона проблемы.

В течение последних десяти лет в литературных источниках широко обсуждаются возможности такой современной методики, как диффузионная МРТ, ее роль и место в диагностике неопластических процессов, в том числе при РШМ и РЭ. Визуализационные преимущества изотропных изображений, получаемых при диффузионной МРТ, очевидны, однако без суммарного и последовательного анализа численных значений измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и Т2 ВИ представляются малоинформативными при дифференциальной диагностике неопластических процессов и неопухолевой патологии.

Оценка распространенности рака эндометрия

Глубина инвазии в миометрий, распространение на шейку матки и состояние внутритазовых и забрюшинных лимфатических узлов в совокупности определяют степень риска развития рецидивов, что коррелирует с показателями 5-летней выживаемости (от 5% при IV ст. до 80% при I ст.), и влияют на выбор лечебной тактики. Опухоль, ограниченная эндометрием, может проявляться некоторым увеличением толщины эндометрия или неоднородностью его структуры. В ряде наблюдений опухоль может визуализироваться как зона сниженного МР-сигнала по отношению к неизмененному эндометрию.

Дифференциальным признаком инвазивного роста РЭ у женщин репродуктивного возраста является нарушение целостности или фрагментация соединительной зоны, тогда как у женщин в период менопаузы (при выраженных инволютивных изменениях и, как следствие, отсутствие дифференцировки соединительной зоны) – отсутствие четкой границы между эндометрием и миометрием.

На сегодняшний день большинство исследователей сходятся во мнении, что сочетание Т2ВИ и ДКУ наиболее эффективно в оценке распространенности карциномы эндометрия в пределах стенки матки, показатели диагностической точности, чувствительности и специфичности, по данным разных авторов, составляют от 86 до 100%. Такой подход в МР стадировании рака тела матки на сегодняшний день применяется в большинстве европейских онкологических центров и рекомендован Европейским обществом урогенитальной радиологии (ESUR).

По данным литературы, средняя точность МРТ в оценке глубины инвазии миометрия при РЭ составила 77%, средняя чувствительность и специфичность соответствовали 70,8% и 85,4%, при средних значениях прогностической ценности положительного и отрицательного результатов 77% и 83,3% соответственно.

При изучении работ, определяющих роль МРТ с применением динамического контрастного усиления для оценки глубины инвазии РЭ в миометрий и распространения на

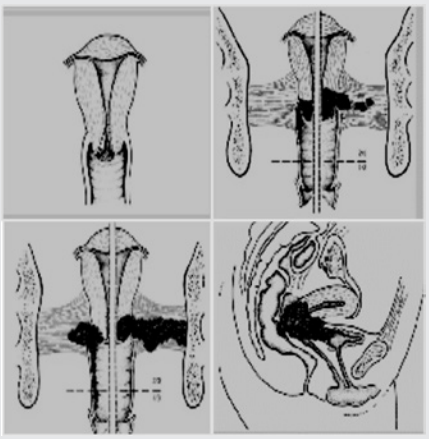


РИС. 1.
Схематичное изображение I–IV стадий развития патологического процесса при РШМ.

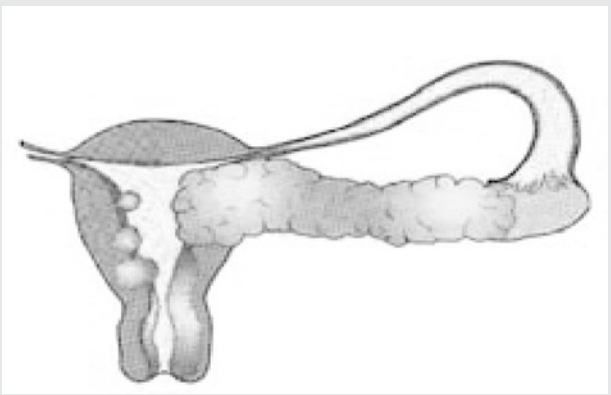


РИС. 2.
Локализация и распространенность рака эндометрия в соответствии с классификацией FIGO. Данная классификация применима только к эпителиальным опухолям эндометрия и не используется для сарком.

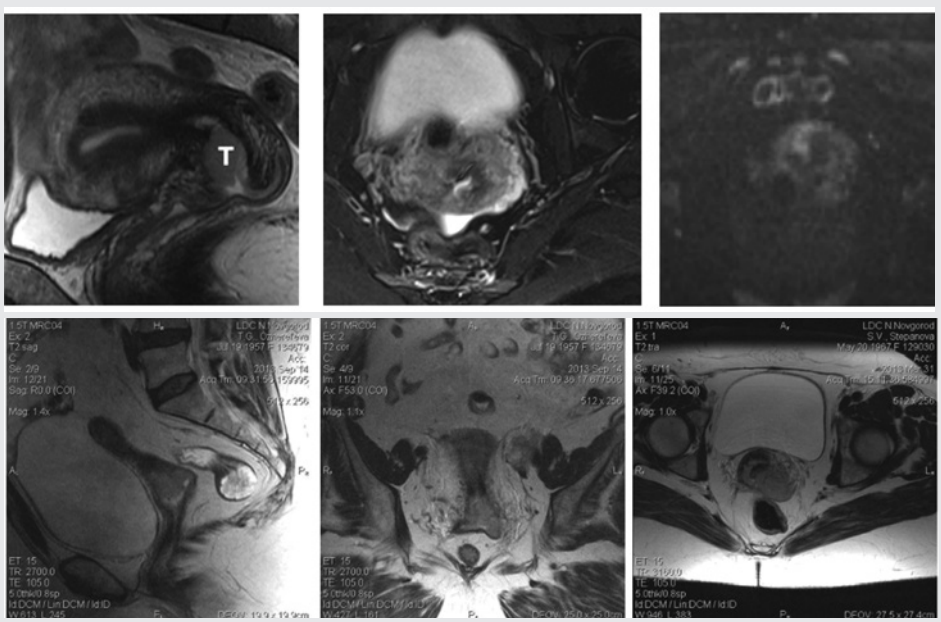


РИС. 3.
Как правило, диагностика местнораспространенного РШМ не вызывает особых трудностей. Визуализируется образование, имеющее гиперинтенсивный сигнал на Т2ВИ и изоинтенсивный строме сигнал на Т1ВИ. Опухоль не выходит за пределы ШМ, что соответствует стадии IB1.

РИС. 4.
Стадия IIB.

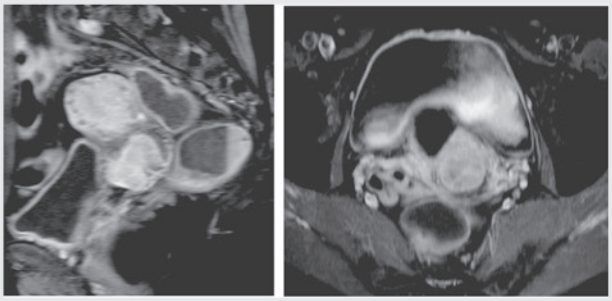


РИС. 5.
Ткань опухоли накапливает КВ раньше неизмененной стромы ШМ.

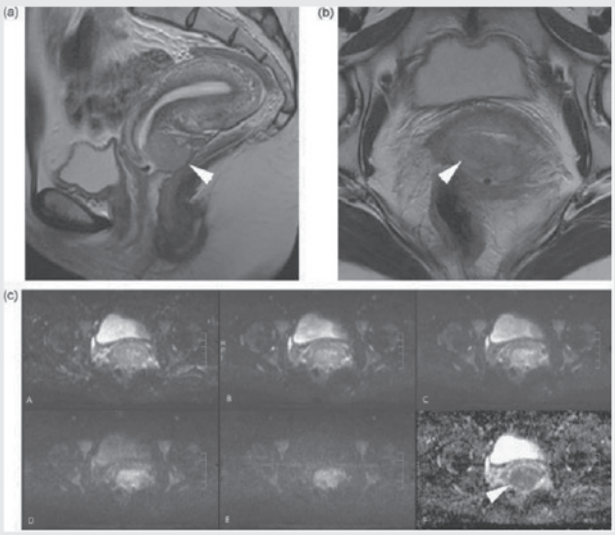


РИС. 6.
Механизм продуцирования DWI контраста при метастатическом поражении ассоциирован с большими размерами клеток и высокой клеточной плотностью, которые обычно бывают в раковых опухолях.

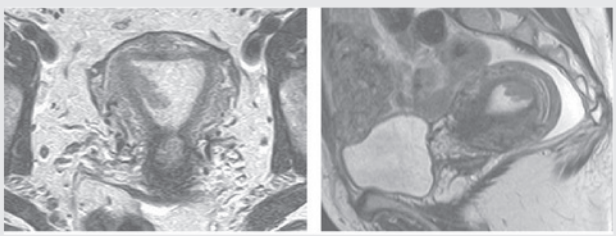


РИС. 7.
В основном даже T2BИ, полученные на первом этапе сбора данных, позволяют визуализировать опухоль эндометрия, интенсивность сигнала от неопластической ткани на них может варьировать от гипер- до гипоинтенсивной.

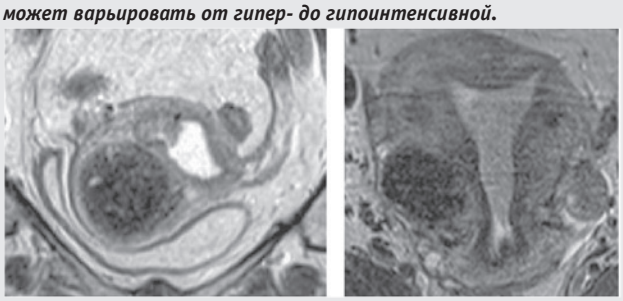


РИС. 8.
Препятствием для использования этих критериев может послужить наличие миоматозных узлов на уровне измерений.

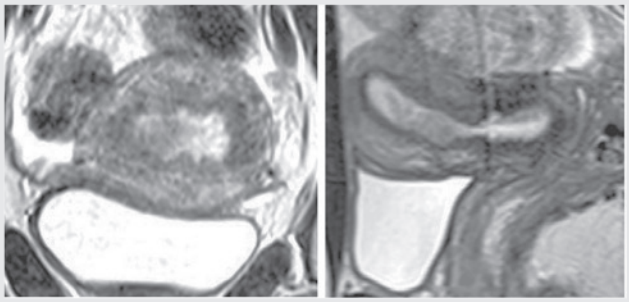


РИС. 9.
К гипердиагностике может приводить деформация границы между эндометрием и миометрием в основании полипа.

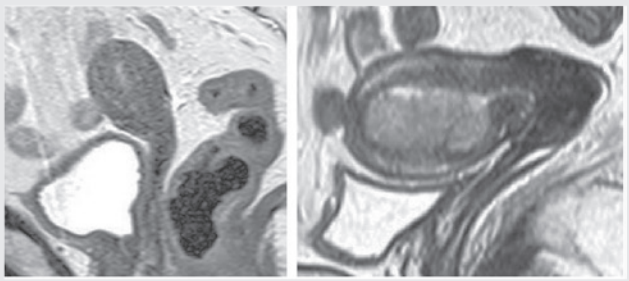


РИС. 10.
Отсутствие дифференцировки соединительной зоны у женщин постменопаузального возраста затрудняет оценку инвазии в миометрий. При больших экзофитных опухолях происходит растяжение полости матки и истончение миометрия, что затрудняет оценку глубины инвазии.

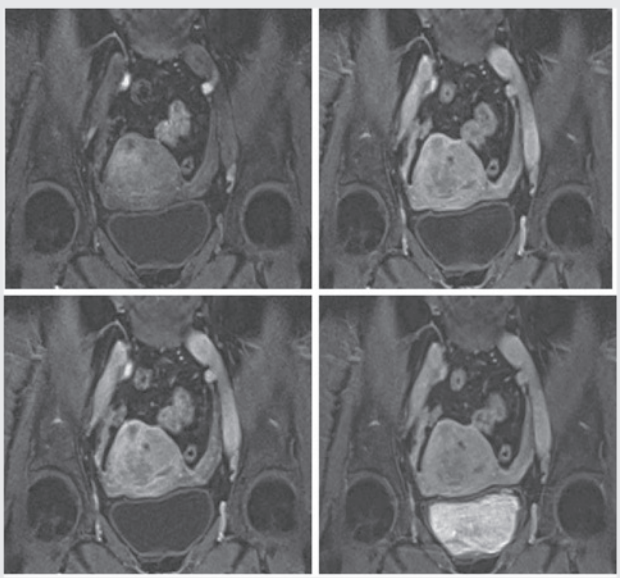


РИС. 11.
В течение первых 30 с опухоль накапливает контрастный препарат интенсивнее, чем миометрий. К 1-й минуте отмечается интенсивное контрастирование субэндометрального миометрия, затем сигнал от внутреннего и наружного миометрия постепенно уравнивается. Максимальная контрастность опухоль / миометрий достигается с 1,5 до 3 мин от момента введения контрастного препарата, после чего сигнал начинает регрессировать.

шейку матки, установлено, что некоторые авторы отдают предпочтение постконтрастным Т1 ВИ (а не Т2 ВИ), независимо от степени инвазии в миометрий. Точность динамической МРТ с применением внутривенного контрастного усиления составила 92–95% против 86–87% у Т2 ВИ.

Метастатическое поражение лимфатических узлов при раке шейки матки и эндометрия

Одним из путей метастазирования рака матки является лимфогенный. При оценке состояния выявленных забрюшинных и внутритазовых лимфатических узлов особое внимание уделяют их размерам, расположению и группировке. Метастатически измененные лимфоузлы в большинстве случаев приобретают неправильную округлую форму. Меняется и их структура. Под изменением структуры подразумевается нарушение привычной МР-анатомии – зональности, и изменение МР-сигнала, как правило, отмечается его снижение на Т2 ВИ или сигнал становится неоднородным, мы перестаем видеть жировые ворота узла. Внутривенное введение контрастного вещества не приводит к качественному улучшению дифференциальной диагностики. Для МРТ средние значения чувствительности и специфичности были установлены на уровне 55,5% и 93,2% соответственно. По диагностической точности биопсия лимфоузлов в 20 раз превышает МРТ и в 4 раза ПЭТ-КТ. Однако, принимая во внимание инвазивность биопсии, ограниченную доступность и лучевую нагрузку ПЭТ-КТ, МРТ может считаться оптимальным методом для определения метастатического поражения лимфоузлов при злокачественных новообразованиях матки.

Основным преимуществом диффузионной МРТ в выявлении лимфатических узлов по сравнению со стандартными методиками является визуальная наглядность изотропных изображений, которые позволяют определять локализацию лимфатических узлов за счет характерно повышенного МР-сигнала. Однако для дифференциальной диагностики состояния лимфатических узлов исключительно изотропных изображений недостаточно, необходим последовательный анализ выявляемых узлов на Т2 ВИ и параметрических диффузионных картах (ADC-картах) с последующим вычислением ИКД. Стало очевидным фактом, что использование такой последовательности анализа изображений повышает чувствительность и специфичность МРТ в оценке состояния внутритазовых лимфатических узлов у больных РШМ и РЭ до 83% и 99% соответственно. Оптимально использовать рекомендуется фактор диффузии В 0–1000.

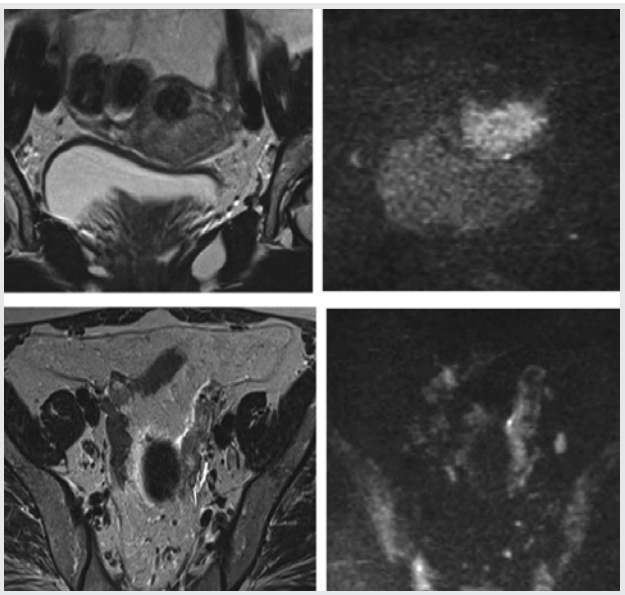


РИС. 12.
Перитонеальные импланты при раке тела матки. Т2ВИ и ДВИ по короткой оси тела матки; небольшой имплант по брюшине маточно-пузырной складки наиболее контрастно визуализируется на ДВИ.

УЗИ имеет ограниченные возможности в установлении перитонеальной диссеминации опухолевого процесса, следовательно, подозрение на поражение брюшины является одним из основных показаний к выполнению МРТ при раке тела матки. В сравнении с Т2ВИ и ДКУ МР-диффузия является наиболее надежной методикой выявления перитонеальных имплантов, особенно при таких сложных локализациях, как серозная поверхность кишки.

При анализе ДВИ необходимо помнить, что помимо перитонеальных имплантов ярким сигналом могут характеризоваться вены с замедленным током крови, строма яичников в секреторную фазу менструального цикла, геморрагические кисты яичников, неизмененные лимфатические узлы, а также содержимое кишки и иногда слизистая оболочка кишечной стенки. Избежать ложноположительных результатов в интерпретации позволяет анализ ДВИ в сопоставлении с морфологическими Т2ВИ.

Учитывая неоднозначность опубликованных результатов, этот вопрос сохраняет свою актуальность и требует дальнейшего изучения.

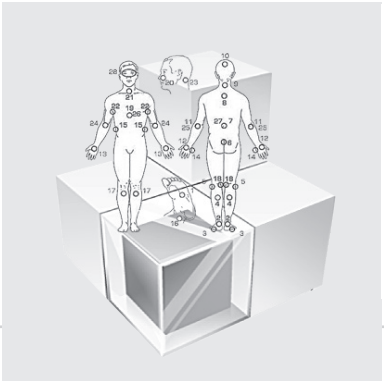
Заключение

МРТ позволяет достичь высоких диагностических показателей в предоперационном стадировании рака тела и шейки матки. Качество исследования повышается при соответствующей подготовке пациентки; совместный анализ Т2ВИ, ДВИ и ДКУ позволяет адекватно оценить распространенность опухоли в пределах миометрия, при этом особенно тщательный анализ и/или двойное прочтение рекомендованы в случаях, когда опухолевый процесс сочетается с аденомиозом, лейомиомами матки или опухоль локализуется в области трубного угла. ДВИ обладают наиболее высокой чувствительностью и специфичностью в выявлении перитонеальных имплантов. При опухолях простых гистологических типов, высокой и умеренной степени дифференцировки, а также при отсутствии факторов, осложняющих проведение УЗИ, магнитно-резонансная томография не имеет существенных преимуществ перед сонографией.

При неблагоприятном гистологическом типе и низкой дифференцировке опухоли в выборе метода предоперационного стадирования предпочтение следует отдавать МРТ.

Высокая информативность МРТ, неинвазивность и отсутствие лучевой нагрузки при проведении исследования позволяют рекомендовать этот метод как обязательную составляющую диагностического алгоритма у больных раком шейки и тела матки.

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ



НЕВРОЛОГИЯ

МАТЕРИАЛЫ VII Межрегиональной научно-практической конференции
«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ»
19-20 октября 2016 года, Нижний Новгород

УДК: [616.831-005.1:616.833-005.11]-02 Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.18

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЯЖЕСТИ ИНСУЛЬТА И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ ВНУТРИМОЗГОВЫМИ КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

Ю.В. Кислицын[1], Е.В. Зубов[1], И.Ю. Конопаткина[2],
[1]ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»,
[2]Центр медицинской реабилитации «Таис», г. Киров

Кислицын Юрий Витальевич *– e-mail: uv70@yandex.ru*

Цель: установление корреляционных связей между параметрами неврологического статуса и качества жизни у пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями в каротидном бассейне в аспекте оценки эффективности их лечения. Обследованы 47 больных с инсультами каротидной локализации. Изучены индексы тяжести инсульта (NIHSS) и независимости (Рэнкин). Качество жизни оценивалось по опроснику «SF-36 Health Status Survey». Установлено отсутствие связи возраста и качества жизни больных. Применение оперативного вмешательства для удаления субкортикальных внутримозговых гематом нивелирует влияние исходного состояния больных на уровень качества жизни в восстановительном периоде инсульта, что, вероятно, улучшает перспективы их реабилитации.

Ключевые слова: острые нарушения мозгового кровообращения, качество жизни, неврологический статус.

Purpose: establishment of correlation communications between parameters of the neurologic status and quality of life at patients with not traumatic intracerebral hemorrhages in the carotid pool in aspect of an assessment of efficiency of their treatment. 47 patients with strokes of carotid localization are examined. Indexes of weight of a stroke (NIHSS), independence (Renkin) are studied. Quality of life was estimated on a questionnaire of «SF-36 Health Status Survey». Lack of communication of age and quality of life of patients is established. Application of surgery for removal of intracerebral hematomas levels influence of an initial condition of patients on a life level of quality in the recovery period of a stroke that probably improves prospects of their rehabilitation.

Key words: brain strokes, quality of life, neurologic status.

Введение

Задача оптимизации лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) является крайне актуальной. Распространенность данной патологии в России составляет 3,36 случая на 1000 человек в год [1]. В нашей стране ежегодно нетравматические внутримозговые гематомы выявляются более чем у 40 000 пациентов [2]. При значительном количестве работ, исследующих различные аспекты клиники, диагностики и лечения ОНМК в острейшем и остром периодах, довольно редки указания на состояние качества жизни (КЖ) больных в позднем восстановительном периоде и периоде остаточных проявлений инсультов. Есть данные о снижении КЖ у больных на амбулаторном этапе лечения, что обусловлено слабостью когнитивных способностей либо депрессивным фоном [3, 4]. Указывается на негативное влияние на параметры КЖ позднего восстановительного периода исходно существующих у больных нарушений речи, снижения навыков повседневной бытовой деятельности [5, 6]. Относительно слабо изучены вопросы влияния разных видов лечения геморрагических ОНМК на формирование КЖ постинсультного периода.

Цель исследования: установить корреляционные взаимоотношения между показателями неврологического

статуса в остром периоде геморрагических инсультов и качеством жизни пациентов в восстановительном периоде после применения различной тактики лечения.

Материал и методы

Обследованы 47 больных, госпитализированных в течение 2014 года в отделение неотложной неврологии регионального сосудистого центра Кировской области в связи с развившимися нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями в каротидном бассейне. Постановка диагноза предусматривала оценку неврологического статуса с дополнительным расчетом индексов тяжести инсульта (по шкале NIHSS) и независимости (модифицированная шкала Рэнкин) и проведение компьютерной либо магнитно-резонансной томографии головного мозга. На основании различий в тактике лечения было сформировано две группы наблюдения. В первую вошли 29 человек (15 мужчин, 14 женщин), средний возраст составил 57,14±10,27 года (здесь и далее – M±σ), которым было применено оперативное лечение: костно-пластическая трепанация черепа с удалением внутримозговой гематомы субкортикальной локализации. Вторую группу составили 18 больных (10 мужчин и 8 женщин) в возрасте 59,02±12,02 года, лечение которых проводилось консервативно согласно действующему в 2014 г. стандарту оказания медицинской помощи больным с внутримозговыми кровоизлияниями в условиях регионального сосудистого центра. Исходное клиническое состояние больных обеих групп было сопоставимым. Уровень сознания пациентов, оцененный по шкале комы Глазго, при поступлении составил 12,41±2,39 и 13,61±2,23, индекс тяжести инсульта по шкале NIHSS – 12,48±7,37 и 10,83±5,22 соответственно. Основанием для выбора тактики лечения во второй группе наблюдения послужил информированный добровольный отказ родственников больных от проведения оперативного вмешательства. Все пациенты были выписаны с улучшением состояния на 14–24-е сутки после поступления в стационар.

На амбулаторном этапе больные обследованы через 10–14 месяцев после стационарного лечения. Было проведено добровольное анкетирование с помощью опросника оценки качества жизни «SF-36 Health Status Survey». Из комплекса оцененных параметров было сформировано два интегральных: уровень душевного (МН) и физического (РН) благополучия.

Результаты обработаны с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента парной корреляции (r) между индексами NIHSS, Рэнкина, возрастом и параметрами РН и МН качества жизни больных.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования в группе оперированных больных свидетельствуют о различной устойчивости связи между изучаемыми параметрами (таблица 1).

Необходимо отметить отсутствие сильной корреляции изучаемых показателей с возрастом больных, что можно рассматривать как доказательство перспективности проведения оперативного вмешательства, естественно, при соблюдении показаний, больным с внутримозговыми кровоизлияниями вне зависимости от их возраста. Исходный уровень индекса NIHSS сильно коррелировал только со значениями индекса Рэнкина. Отсутствие влияния установленных при поступлении значений тяжести инсульта по NIHSS на параметры качества жизни в восстановительном периоде инсульта не дает оснований рассматривать исходное клиническое состояние больных как прогностический критерий качества жизни пациентов после оперативного удаления внутримозговой гематомы.

Что касается полученных результатов исследования в группе консервативно пролеченных больных, то следует отметить аналогичное показателям предыдущей группы отсутствие сильной связи между возрастом больных и остальными параметрами (таблица 2).

В остальном корреляционные связи заметно отличались от результатов первой группы. Так, установлено сильное влияние исходной тяжести инсульта, оцененной по шкале NIHSS, на уровень душевного здоровья КЖ, а также сильная обратная корреляционная связь между уровнем независимости больных (шкала Рэнкин) и физической составляющей КЖ в восстановительном периоде инсульта. Установленную зависимость характеристик качества жизни постинсультного периода консервативно пролеченных пациентов от исходных клинических параметров ОНМК можно рассматривать как доказательство недостаточной эффективности интенсивной консервативной терапии больных с внутримозговыми кровоизлияниями в острейшем и остром периодах.

Выводы

Изучение корреляционных связей параметров неврологического статуса и качества жизни больных с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями позволило установить их различный характер, определяемый избранной тактикой лечения. Возраст больных с нетравматическими внутримозговыми гематомами каротидного бассейна не оказывал значимого влияния на отдаленное качество жизни, что не дает оснований рассматривать возраст как ограничительный критерий при выборе тактики лечения данной категории пациентов. Применение оперативного удаления субкортикальных внутримозговых гематом, очевидно, устраняет влияние исходного клини-

ТАБЛИЦА 1.

Коэффициенты парной корреляции (r) между показателями у оперированных больных

Показатели	Возраст	NIHSS	Рэнкин	РН	МН
Возраст	1,000				
NIHSS	0,0398	1,000			
Рэнкин	0,4776	0,6025	1,000		
РН	-0,3619	-0,3501	-0,5768	1,000	
МН	-0,4166	-0,3068	-0,3613	0,7802	1,000

Примечание: *p колеблется в диапазоне 0,0135–0,0160.*

ТАБЛИЦА 2.

Коэффициенты парной корреляции (r) между показателями у консервативно пролеченных больных

Показатели	Возраст	NIHSS	Рэнкин	РН	МН
Возраст	1,000				
NIHSS	-0,3086	1,000			
Рэнкин	0,2480	0,6344	1,000		
РН	-0,1340	-0,3036	-0,7478	1,000	
МН	0,3404	-0,5845	-0,4954	0,5512	1,000

Примечание: *p колеблется в диапазоне 0,0135–0,0160.*

ческого состояния на уровень качества жизни пациентов в восстановительном периоде инсульта, что, вероятно, улучшает перспективы их реабилитации. В то же время, при использовании консервативной терапии внутримозговых кровоизлияний прослеживается сильная зависимость качества жизни пациентов постинсультного периода от их исходного состояния, что может свидетельствовать о неполной эффективности применяемого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д., Коваленко В.В. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 5. С. 4-10.

Stahovskaja L.V., Klochihina O.A., Bogatyreva M.D., Kovalenko V.V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009-2010). Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. T. 113. № 5. S. 4-10.

2. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Левченко О.В. Новые технологии в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. Неотложная медицинская помощь. 2013. № 3. С. 48-54.

Krylov V.V., Dashyan V.G., Levchenko O.V. Novie tehnologii v hirurgii netravmaticheskih vnutricherepnyh krovoizliyaniy. Neotlozhnaya medicinskaya pomosh. 2013. № 3. S. 48-54.

3. Renjen P.N., Gauba C., Chaudhari D. Cognitive Impairment After Stroke. Cureus. 2015. Vol. 7. P. 335.

4. Chen Y.K., Qu J.F., Xiao W.M., Li W.Y. et al. Poststroke fatigue: risk factors and its effect on functional status and health-related quality of life. Int J Stroke. 2015. Vol. 4. P. 506-512.

5. Cumming T.B., Brodtmann A., Darby D., Bernhardt J. The importance of cognition to quality of life after stroke. J Psychosom Res. 2014. № 5. P. 374-379.

6. van Mierlo M.L., van Heugten C.M., Post M.W. et. al. Quality of life during the first two years post stroke: the restore stroke cohort study. Cerebrovasc Dis. 2015. № 1-2. P. 19-26.

УДК: 616.133.3–077.271–089

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.18

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ НОВОГО СПОСОБА ЭВЕРСИОННОЙ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

А.В. Яриков, А.С. Мухин, В.Л. Сергеев,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Яриков Антон Викторович *– e-mail: anton-yarikov@mail.ru*

Острые нарушения мозгового кровообращения продолжают оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современности. Атеросклероз сонных артерий является основной причиной возникновения данных заболеваний. В настоящее время каротидная эндартерэктомия является одним из основных способов профилактики острых нарушений мозгового кровообращения. Этот способ реваскуляризации головного мозга должен рассматриваться не только как метод профилактики данных заболеваний, но и как способ реабилитации больных. В настоящее время авторами работы предложен новый способ эверсионной каротидной эндартерэктомии. Этот новый вид оперативного вмешательства связан с меньшим риском возникновения острых нарушений мозгового кровообращения и более высокими реабилитационными возможностями. Все результаты данного способа изучены и описаны в данной статье.

Ключевые слова: ишемический инсульт, каротидная эндартерэктомия, атеросклероз сонных артерий, ишемический инсульт, реваскуляризация головного мозга.

Acute disorders of cerebral circulation remain one of the most important medical and social problems. Carotid atherosclerosis is the main cause of these diseases. At the present time, carotid endarterectomy is one of the main ways of prevention of acute disorders of cerebral circulation. This method of cerebral revascularization should be considered, not only as a method of prevention of these diseases, but also a method of rehabilitation of patients. Currently the authors proposed a new method of eversion carotid endarterectomy. This new type of surgery is associated with a lower risk of acute disorders of cerebral circulation and higher rehabilitation opportunities. All the results of this method are studied and described in this article.

Key words: ischemic stroke, carotid endarterectomy, carotid artery disease, ischemic stroke, revascularization of the brain.

Введение

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) продолжают оставаться одной из важнейших медико-социальных проблем современности [1]. В России каждый год регистрируется около 500 тысяч новых случаев ишемического инсульта (ИИ) и проживает более миллиона людей, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [1–3]. ОНМК является серьёзным фактором инвалидизации трудоспособного населения – лишь 8% выживших после ОНМК могут вернуться к прежней работе. Две трети ИИ вызваны стенозом и окклюзией экстракраниальных отделов сонных артерий (СА), возникающих на фоне атеросклеротического процесса [4]. Более высокая эффективность хирургического лечения в сравнении с медикаментозным лечением у определенных групп пациентов с целью профилактики ОНМК доказана несколькими многоцентровыми рандоминизированными исследованиями: NASCET, ECST, ACAS [2, 4]. Количество хирургических вмешательств на брахиоцефальных артериях ежегодно прогрессивно увеличивается. В настоящее время самой распространенной операцией в арсенале сосудистой хирургии является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) [2]. В данное время в мировой сосудистой хирургии лечения атеросклероза СА лидирующее место завоевывают методики классической каротидной эндартерэктомии (ККЭАЭ) с пластикой заплатой, эверсионной КЭАЭ (ЭКЭАЭ), протезирования СА и каротидного стентирования [4, 5]. По данным некоторых авторов ЭКЭАЭ является методом реваскуляризации головного мозга, который связан с меньшим риском развития тромбозов, окклюзий внутренней сонной артерии (ВСА) и ОНМК [1, 4, 5]. Хирургическое лечение стеноза СА должно быть не только методом профилактики ОНМК, но и способом реабилитации больных [4]. Актуальной целью современной каротидной хирургии является разработка способа реконструкции, задачей которого является дальнейшее улучшение результатов реабилитации: максимальный регресс жалоб, восстановление трудоспособности, улучшение неврологического статуса в отдаленном периоде наблюдения. В настоящее время нами предложен новый способ ЭКЭАЭ [1].

Цель исследования: изучить влияние нового способа эверсионной каротидной эндартерэктомии на возможности в реабилитации больных с гемодинамически значимым стенозом сонных артерий в отдаленном периоде наблюдения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 142 больных, которым были выполнены ЭКЭАЭ по поводу гемодинамически значимого стеноза ВСА. Оперативные вмешательства выполнены на базе городского ангиохирургического центра в ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» г. Нижнего Новгорода за период с 2009 по 2014 год. Все больные поступили в отделение в плановом порядке. В предоперационном периоде проводилось комплексное обследование. Для оценки степени стеноза ВСА пациентам выполнялось ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) брахиоцефальных артерий, рентгенконтрастная ангиография, мультиспиральная компьютерно-томографическая (МСКТ) ангиография брахиоцефальных артерий. При УЗДС оценивали просвет артерий, состояние комплекса «интима-медиа», наличие деформаций сосудов, изгибов, извитостей, тромбов, линейную скорость кровотока, выраженность систолического шума. Оценивали поверхность атеросклеротической бляшки, наличие или отсутствие покрышки бляшки, ее прерывистость, отмечали неоднородность структуры, протяженность, наличие в структуре бляшки зон пониженной эхогенности и гиперэхогенных включений с акустической тенью. МСКТ-ангиография позволяла с высокой точностью определить локализацию, форму, степень стеноза и морфологическое строение бляшки. Степень стеноза ВСА рассчитывали согласно рекомендациям NASCET.

Показания к оперативному лечению СА при атеросклеротическом поражении были следующие:

1. Симптомные пациенты со стенозом более 60%.

2. Симптомные пациенты со стенозом ВСА 50–60% с морфологической нестабильностью бляшки (изъязвление, флотация интимы, пристеночный тромб, кровоизлияние в бляшку)

3. Асимптомные пациенты со стенозом более 70%.

РИС. 1.
Схема отсечения внутренней сонной артерии от общей сонной артерии с широким захватом.

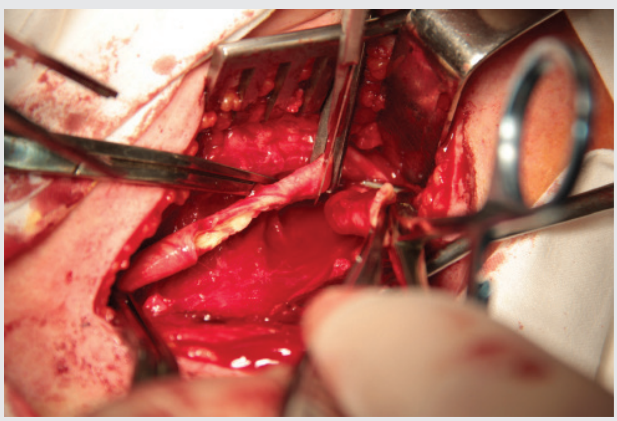


РИС. 2.
Отсечение внутренней сонной артерии от общей сонной артерии с широким захватом (интраоперационное фото).

Все пациенты были разделены на две группу в зависимости от вида реконструктивной операции СА. В первую группу вошли 57 человек, которым было выполнено 60 ЭКЭАЭ по оригинальному способу. Трем пациентам была выполнена ЭКЭАЭ по поводу гемодинамически значимого стеноза ВСА с контрлатеральной стороны. Каждую операцию считали за отдельный случай. Данный способ реконструкции производится следующим образом. Выделяется бифуркация ОСА, наружная сонная артерия (НСА), верхняя щитовидная артерия и ВСА. Далее скальпелем отсекается ВСА от зоны бифуркации с широким захватом передней и боковых стенок ОСА в пределах неизменной артерии (рис. 1).

Затем производим выворачивание отсеченной ВСА с удалением бляшки. Таким образом одновременно освобождаем от бляшки и ВСА, и ОСА. После тщательной ревизии внутренней поверхности ВСА и удаления флотирующих остатков интимы и бляшки приступаем к наложению анастомоза [1].

С целью защиты головного мозга во время пережатия СА использовали управляемую артериальную гипертензию, системную гепаринизацию, внутривенное введение глиатилина или церебролизина, фармакологическую депрессию мозга фентанилом и тиопенталом, уровень мозгового кровотока оценивали церебральной оксиметрией, электроэнцефалографией, транскраниальной допплерографией.

В группу сравнения вошли больные, которые перенесли ЭКЭАЭ по способу Kieny R. В данной группе было 73 человека, им выполнено 82 оперативных вмешательства. Ещё девяти больным в данной группе выполнены ЭКЭАЭ по поводу гемодинамически значимого стеноза ВСА с контрлатеральной стороны. В группе сравнения был выбран этот способ, так как он является самым рапространенным способом реконструкции СА.

Основной задачей исследования явился анализ отдаленных результатов оперативных вмешательств. Проводился мониторинг за 52 пациентами из первой группы и 66 пациентами из второй. Сроки отдаленного наблюдения за пациентами составили 35,2±6,9 месяца в первой группе и 37,1±10,5 месяца во второй. По номерам телефона из историй болезни всем прооперированным пациентам сообщалась просьба посетить лечебное учреждение, где им была выполнена операция, для прохождения контрольного обследования. В случае смертельных исходов пациентов опрос производили у их родственников. Выясняли, переносил ли пациент в отдаленном послеоперационном периоде ОНМК, инфаркт миокарда (ИМ), а в случае летального исхода выясняли причину смерти. Во время визита больного в лечебное учреждение осуществлялся контрольный осмотр ангиохирурга и нейрохирурга, а при необходимости и других специалистов. Проводился опрос на наличие жалоб, характерных для хронической ишемии головного мозга (ХИГМ): головная боль, головокружение, снижение слуха, шум в ушах/голове, мелькание «мушек» перед глазами, потемнение в глазах, повышенная утомляемость, общая слабость, обмороки [4]. При наличии у пациента хотя бы одной из вышеперечисленных мы отмечали сохранение жалоб. Так же у больных проводился сбор экспертного анамнеза: пенсионер, наличие инвалидности, работающий.

ТАБЛИЦА 1.

Сравнительный анализ исследуемых групп в отдаленном послеоперационном периоде по перенесенным ОНМК

Вид ОНМК	Группа 1 (n=59)	Группа 2 (n=79)
ИИ в ипсилатеральном артериальном бассейне	1 (1,7%)	5(6,3%)
ИИ в контрлатеральном артериальном бассейне	1 (1,7%)	5(6,3%)
ТИА в ипсилатеральном артериальном бассейне	1 (1,7%)	2 (2,5%)
ТИА в контрлатеральном артериальном бассейне	-	1 (1,3%)
Всего	**3 (5,1%)**	**13 (16,5%)**

ТАБЛИЦА 2.

Сравнительный анализ исследуемых групп в отдаленном послеоперационном периоде по качеству реабилитации

Наименование показателя	Группа 1 (n=52)	Группа 2 (n=66)	Значимость различий
Работающие	15 (28,9%)	9 (13,6%)	p<0,01
Неработающие (пенсионеры, инвалиды)	37 (71,1%)	57 (86,4%)	p<0,01
Отсутствие жалоб	30 (57,7%)	15 (22,7%)	p<0,01
Сохранение жалоб	22 (42,3%)	51 (77,3%)	p<0,01
Возраст	65,8±6,4	68,1±6,61	

Результаты исследования

В отдаленном послеоперационном периоде всем прооперированным больным проводилась оценка неврологических осложнений: ИИ и транзиторных ишемических атак (ТИА) (таблица 1).

ОНМК достоверно чаще встречались во второй группе. Следовательно риск развития инвалидизации пациентов меньше в первой группе.

Мы оценивали возможность реконструктивных операций в восстановлении трудоспособности и регрессе жалоб. Эти данные представлены в таблице 2.

Таблица демонстрирует преимущество нового способа ЭКЭАЭ, несмотря на отсутствие значимых различий в возрасте. Также у всех пациентов, перенёсших КЭАЭ, отмечено улучшение когнитивных (память, внимание, мышление, речь, гнозис, праксис), чувствительных и двигательных функций.

Обсуждение

В настоящее время недостаточность мозгового кровообращения атеросклеротического генеза становится проблемой для представителей разных специальностей: неврологов, терапевтов, нейрохирургов, ангиохирургов, рентгенэндоваскулярных хирургов, окулистов, реабилитологов, психиатров. С момента выполнения первой КЭАЭ прошло более 50 лет и в многочисленных работах доказана высокая эффективность данного оперативного вмешательства в профилактике ОНМК [4]. Представлены доказательства КЭАЭ в улучшении высших корковых функций [6, 7, 8]. Но остаются неизученными некоторые вопросы, касающиеся реабилитационных возможностей данной операции. Решение этих вопросов позволит улучшить результаты оперативного лечения облитерирующего атеросклероза СА и использовать КЭАЭ не только в целях первичной и вторичной профилактики ОНМК, но и для улучшения реабилитации пациентов и тем самым повысить их качество жизни. Также данная операция в отдаленном послеоперационном периоде должна способствовать

регрессу жалоб и восстановлению трудоспособности больных, так как сохраняющиеся жалобы в послеоперационном периоде могут мешать трудовой деятельности и снижают качество жизни пациента.

Основное преимущество данного способа заключается в формировании широкого анастомоза между ОСА и ВСА. Это предотвращает сужение просвета артерии и зоны анастомоза, что снижает риск возникновения в послеоперационном периоде рестенозов и окклюзий ВСА [1, 9]. При данном способе ЭКЭАЭ сохраняется исходная ангиоархитектоника СА, восстанавливаются нормальные размеры луковицы ВСА, предотвращаются деформации и перегибы реконструированной СА. Это препятствует возникновению турбуленции кровотока в зоне анастомоза, позволит восстановить адекватный мозговой кровоток и снизить частоту ОНМК в отдаленном периоде наблюдения, что приведет к снижению инвалидизации данных пациентов. Поэтому новый способ реконструкции СА связан с меньшим риском возникновения ОНМК в отдаленном послеоперационном периоде на стороне операции: ИИ (1,7% против 6,3%) и ТИА (1,7% против 2,5%). Новый способ ЭКЭАЭ обладает более высокими реабилитационными возможностями: работающих пациентов было больше в первой группе (28,9% против 13,6%) и больные с полным регрессом жалоб чаще встречались в первой группе (57,7% против 22,7%).

Выводы

1. Эверсионная каротидная эндартерэктомия, выполненная по оригинальному способу, связана с меньшим риском возникновения ОНМК в отдаленном периоде наблюдения.

2. Новый способ реваскуляризации головного мозга обладает высокими реабилитационными возможностями.

ЛИТЕРАТУРА

1.Сергеев В.Л., Мухин А.С., Лютиков В.Г. Способы хирургической коррекции стеноза сонной артерии. (Патент РФ № 2525529) 2014 г.

Sergeev V.L, Mukhin A.S., Lyutikov V.G. Sposoby khirurgicheskoy korrektcii stenoza sonnyh arteriy. (Patent RF № 2525529) 2014 g.

2. Сергеев В.Л., Яриков А.В., Мухин А.С., Лютиков В.Г. Опыт выполнения протезирования сонных артерий в региональном сосудистом центре. Медицинский альманах. 2015. № 3 (38). С. 65-68

Sergeev V.L., Yarikov A.V., Mukhin A.S., Lyutikov V.G. Opyt vypolneniya protezirovaniya sonnyh artery v regionalnom sosudistom centre. 2015. № 3 (38). S. 65-68.

3. Фокин А.А., Манойлов А.Е., Файзуллин К.Р. Пути улучшения диагностики и хирургического лечения патологии брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. № 3. С. 43-48.

Fokin A.A., Mikhailov A.E., Fayzullin K.R. Puti uluchsheniya daignostitki i hirurgicheskogo lecheniya patologii brachiocefalnyh arteriy. Angilogia i sosudistaya hirurgiya. 2015. № 3. S. 43-48.

4. Яриков А.В., Сергеев В.Л., Мухин А.С., Клецкин А.Э., Волошин В.Н. Оценка отдаленных результатов нового способа эверсионной каротидной эндартерэктомии. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6.

Yarikov A.V., Sergeev V.L., Mukhin A.S., Kletckin A.E., Voloshin V.N. Otcenca otdalennyh rezultatov novogo sposoba eversioniiy carotidnoy endarterectomy. Sovremennye problem nauki i obrazovaniya. 2015. № 6.

5. Babu M.A., Meissner I., Meyer F.B. The durability of carotid endarterectomy: long-term results for restenosis and stroke. Neurosurgery. 2013. № 72 (5). P. 835-838.

6. Germano da Paz O., Guillaumon A.T., Lopes T.M., Weiler M., Cendes F., Balthazar M.L. Carotid stenting versus endarterectomy cognitive outcomes. 2014. № 28 (4). P. 893-900.

7. Wang Q., Zhang M., Huang D., Zhou Y., Qiao T. Effects of carotid endarterectomy on cognitive function in patients with carotid stenosis. Zhonghua Wai Ke Za Zhi. 2014. № 52 (8). P. 602-609.

8. Paraskevas K.I., Lazaridis C., Andrews C.M., Veith F.J., Giannoukas A.D. Comparison of cognitive function after carotid artery stenting versus carotid endarterectomy. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. 2014. № 47 (3). P. 221-231.

9. Яриков А.В., Сергеев В.Л., Мухин А.С., Клецкин А.Э., Лютиков В.Г. Реконструктивная хирургия сонных артерий. Сборник статей по материалам II Международной научно-практической конференции «Перспективы развития современной медицины». Воронеж. 2015. № 2. С. 154 -157.

Yarikov A.V., Sergeev V.L. Mukhin A.S., Kletckin A.E., Lyutikov V.G. Rekontruktivnaya hirurgiya sonny artery. Sbornik statey po materialam II Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy conferetcii «Perpectivy razvitiya sovremennoy mediciny». Voronezh. 2015. № 2. S. 154-157.

УДК: 616.831-002.151-005.1-073.756.8
Код специальности ВАК: 14.01.13

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

М.А. Федоров[1,2], В.Н. Диомидова[1], Л.П. Мигушкина[2],
[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары,
[2]ООО «Лечебно-диагностический центр международного института биологически х систем», г. Чебоксары

Федоров Михаил Анатольевич *– e-mail: eger2542@mail.ru*

Выполнено исследование диагностической эффективности метода магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностике геморрагического инсульта. Проведен анализ данных 92 пациентов с геморрагическим инсультом. Показано, что при диагностике внутримозговых кровоизлияний наиболее информативен режим Т2*-ВИ, позволяющий визуализировать наличие крови в ранние сроки развития инсульта. Показано, что применение этого режима должно быть включено в протокол МРТ-исследования больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Сделано заключение о широких возможностях применения МРТ как метода выбора при исследовании пациентов с подозрением на геморрагический инсульт уже с первых часов от начала заболевания.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, магнитно-резонансная томография, диагностическая эффективность, нейровизуализация, диффузионно-перфузионный режим.

It was performed the research of the magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnostic efficiency of hemorrhagic stroke in the acute period. The analysis of the data of 92 patients with hemorrhagic stroke supratentorial localization with hematomas of different size. It is shown that the most informative MRI mode for diagnostic intracerebral hemorrhage is T2*-BI, which allows high sensitivity and specificity to visualize the presence of blood in the early stages of the study. It is shown that the use of this mode should be included in the protocol MRI-Studies patients with acute stroke. It is concluded that the widest possible use of MRI as a method of choice in the study of patients with suspected hemorrhagic stroke from the first hours of the onset of the disease.

Key words: hemorrhagic stroke, magnetic resonance imaging, diagnostic efficiency, neuroimaging, diffusion-perfusion mode.

Введение

Современное состояние диагностики и лечения инсульта в острой стадии характеризуется переходом на качественно новый уровень, при котором совершенствующиеся технологии лечения диктуют необходимость раннего распознавания признаков кровоизлияния в головной мозг. К настоящему времени разработаны критерии диагностики всех видов геморрагического инсульта с помощью компьютерной томографии (КТ) [1]. Однако в подостром периоде диагностические возможности КТ по сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) снижены в связи с переходом гематомы в изоденсивную стадию, а в отдаленном периоде геморрагический инсульт по признакам компьютерной томографии практически невозможно определить характер ранее перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [2].

В последние годы интенсивно изучаются возможности МРТ в раннем распознавании инсульта [1, 3–7]. Исследование внутримозговых кровоизлияний выявило выраженную гетерогенность МРТ-показателей очага поражения в зависимости от множества факторов (в первую очередь – времени от начала заболевания), что заставило исследователей обратиться к физическим основам явления магнитного резонанса применительно к данной форме патологии. В частности, было установлено, что кровоизлияния выглядят гипер- или гипоинтенсивными на Т1 или Т2 ВИ в зависимости от срока гематомы, целостности клеточной мембраны эритроцитов и целого ряда дополнительных факторов [8, 9].

В ряде лечебных учреждений МРТ использует как основной метод исследования при остром инсульте, однако четкий алгоритм МРТ-обследования пациента с ОНМК до настоящего времени не разработан. Это в полной мере относится к острейшей стадии геморрагического инсульта.

Цель исследования: оценка диагностической эффективности МРТ-диагностики геморрагического инсульта в острейшем и остром периодах.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе БУ «Городская клиническая больница № 1», г. Чебоксары. Проводили анализ данных МРТ пациентов, поступавших на лечение в блок интенсивной терапии первичного сосудистого отделения. Обследовали 92 больных с геморрагическим инсультом супратенториальной локализации. Возраст пациентов составил 44–75 лет (средний возраст 59,3±5,4 года, из них 52 мужчины (56,5%) и 40 женщин (43,5%). Больные поступили в сосудистый центр в течение первых 48 ч от начала заболевания. Время поступления составило 18,2±4,9 ч.

МРТ выполнялась в динамике (при поступлении, до 3 суток и после 3 суток после поступления) на томографе

Magnetom Harmony («Siemens», Германия). Величина магнитной индукции составила 1,0 Тесла.

Во всех наблюдениях были выявлены гипертензивные внутримозговые кровоизлияния (ВМК) супратенториальной локализации с гематомами различного объема.

Для определения локализации внутримозговой гематомы использовали клинико-томографическую классификацию, разработанную в 1975 г. в НИИ неврологии РАМН [9].

При выявлении внутримозгового кровоизлияния супратенториальной локализации МРТ включала использование стандартных режимов: Т1-ВИ, Т2-ВИ, Т2-FLAIR. Также выполняли Т2*-ВИ и диффузно-взвешенную МРТ (ДВ-МРТ) с получением функциональных изображений. По данным МРТ у пациентов с ГИ рассчитывали локализацию и объем ВМК при использовании каждого стандартного режима и Т2*-ВИ. Исследование осуществляли в динамике, оценивали соотношение гематомы и прилежащих структур мозга, смещение этих структур относительно срединной линии. В режиме FLAIR в динамике рассчитывали объем желудочков – при поступлении и через 3 сут. В эти же сроки оценивали состояние зоны перифокальных изменений (использовали режимы Т2-ВИ и Т2-FLAIR).

Измерение объема повреждения (ВМК или перифокальная зона) производили по Kothari и геометрическим полуавтоматическим способом.

Статистическая обработка полученных данных выполнена при помощи пакета программ для статистической обработки данных STATISTICA 8,0. Рассчитывали операционные характеристики методов диагностики: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность площади под кривой (AUROC), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), диагностическая точность (ДТ). Строили ROC-кривые, с помощью которых была оценена диагностическая точность определения зоны кровоизлияния и зоны перифокальных изменений при ВМК. Характеристикой информативности метода является значение площади под ROC кривой (AUROC), которая может быть в пределах от 0 до 1. При сравнении методов диагностики тот метод, у которого AUROC больше, считается более точным.

Результаты и их обсуждение

При качественной оценке супратенториальных ВМК на 1–2-е сутки заболевания было выявлено изменение интенсивности МР-сигнала в различных режимах исследования (таблица 1). Так, при применении режимов Т2-ВИ и Т2-FLAIR у 54,4% пациентов отмечен гипоинтенсивный сигнал, обусловленный гематомой, характерный для острой стадии ВМК. В то же время в 35,8% случаев при использовании этих режимов был выявлен гиперинтенсивный сигнал, характерный для острейшей стадии ВМК, в 7,6% случаях наблюдался гетерогенный сигнал, в 2 случаях (2,2%) – изоинтенсивный сигнал. При использовании режима Т1-ВИ последний вариант (изоинтенсивный сигнал) был выявлен у 63,0% больных, о наличии гематомы можно было судить только по косвенным признакам. Гиперинтенсивным был сигнал у 19 пациентов (34,8%) и только в 2 случаях (2,2%) – гетерогенный.

В режиме ДВИ у большинства пациентов (69,5%) был выявлен МР-сигнал пониженной интенсивности от гематомы, а у 28,3% – гетерогенный сигнал. В режиме Т2*-ВИ у всех больных было выявлено неоднородное снижение интенсивности сигнала в области кровоизлияния.

Прогностическая ценность показателя площади под кривой интенсивности в зоне гематомы при поступлении составила 93,1% (AUROC 0,931; 95% ДИ 0,832–0,995; p<0,001), а на 3-и сутки – 95,3% (AUROC 0,953; 95% ДИ 0,911–1,008; p<0,001).

Полученные данные свидетельствуют об относительно невысокой информативности данного режима МРТ в отношении определения кровоизлияния в ранние сроки от начала заболевания.

Суммарные показатели информативности режима Т2-ВИ для определения гематомы представлены в таблице 2.

ROC-анализ данных, полученных при использовании режима МРТ Т1-ВИ, показал, что кривая показателя

ТАБЛИЦА 1.

Интенсивность сигнала при исследовании на 1-е сутки у больных с ГИ при использовании различных режимов МРТ (n=92)

Особенности сигнала	Т2 ВИ/ Т2-FLAIR	Т1-ВИ	ДВИ	Т2 *-ВИ
Гипоинтенсивный абс. (%)	50 (54,4%)	-	64 (69,5%)	92 (100%)
Гетерогенный абс. (%)	7 (7,6%)	2 (2,2%)	26 (28,3%)	-
Гиперинтенсивный абс. (%)	33 (35,8%)	32 (34,8%)	-	-
Изоинтенсивный абс. (%)	2 (2,2%)	58 (63,0%)	2 (2,2%)	-

ТАБЛИЦА 2.

Чувствительность и специфичность различных режимов МРТ в отношении выявления ВМК

Срок исследования после начала неврологической симптоматики	AUROC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	P
Режим Т1-ВИ					
До 48 ч	0,897	0,819-0,974	89,3	97,1	0,0002
От 3 до 5 суток	0,919	0,868-0,973	81,2	94,7	<0,0001
Режим Т2-ВИ					
До 48 ч	0,931	0,832-0,995	90,5	98,7	0,2819
От 3 до 5 суток	0,953	0,911-1,008	92,9	96,1	0,0003

ТАБЛИЦА 3.

Чувствительность и специфичность режима Т2*-ВИ в отношении оценки центральной и периферической частей ВМК

Срок исследования после начала неврологической симптоматики	AUROC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %	P
Центральная часть ВМК					
До 48 ч	0,791	0,750-0,841	100	70,5	0,0082
От 3 до 5 суток	-	-	-	-	0,3713
Периферическая часть ВМК					
До 48 ч	0,972	0,953-0,992	100	95,8	0,0009
От 3 до 5 суток	0,823	0,791-0,868	85,4	78,3	0,0003

интенсивности сигнала гематомы на раннем сроке исследовании (до 48 ч от начала развития клинических проявлений инсульта) составила 89,7% (AUROC 0,897; 95% ДИ 0,819–0,974; p=0,0002), а в последующий срок – 91,9% (AUROC 0,919; 95% ДИ 0,868–0,973; p<0,0001).

Таким образом, Т1 ВИ также является высокоинформативным режимом МРТ исследования в начальной стадии гематомы (на 7-е и 21-е сутки от начала заболевания).

ROC-анализ данных, полученных при применении режима МРТ Т2*-ВИ, показал, что характеристическая кривая интенсивности сигнала гематомы при исследовании в срок до 48 ч была значимой (p=0,0082). Прогностическая ценность показателя площади под кривой интенсивности сигнала для центральной области гематомы была на уровне 79,1%, специфичность – 70,5%, чувствительность – 100% (таблица 3).

В последующий срок заболевания значение этого показателя снизилось, составив лишь 53,4% (p=0,3713). Центральная часть гематомы в этот период наблюдения может иметь как гипоинтенсивный сигнал, так и неизменные сигнальные характеристики.

Как известно, объем гематомы рассчитывается исходя из суммы площадей ВМК на срезах. При этом для расчета площади ВМК необходима визуальная оценка области гематомы и зоны перифокальных изменений. В случаях массивного прорыва крови в желудочковую систему сложной представляется оценка границ и объема ВМК, поскольку кровь не отличается по интенсивности МР-сигнала от крови в примыкающем к кровоизлиянию желудочке. Как правило, это наблюдается в режимах Т2-ВИ, Т2-FLAIR и Т2*-ВИ в острейшую и острую стадии ВМК.

В нашем исследовании прорыв крови в ликворосодержащие пространства был выявлен у 52 больных с ГИ, что составило 56,5%. В большинстве случаев прорыв локализовался в боковых желудочках (48,1%), в 32,7% случаев – в субарахноидальном пространстве, у 19,2% пациентов – во всех отделах желудочковой системы.

Прорыв крови при супратенториальных ВМК больных хорошо визуализировался практически во всех режимах МРТ, при этом лучше при Т2*-ВИ.

При оценке объемного воздействия кровоизлияния вертикальное смещение было выявлено в трех случаях (3,3%), латеральное смещение было отмечено у 59 больных (64,1%), при этом смещение 1-й степени (на 2–3 мм) выявлено у 32 больных (54,2%), 2-й степени (на 4–7 мм) – в 18 случаях (30,5%), 3-й степени (> 7 мм) – у 9 пациентов (15,3%).

В ходе количественной оценки супратенториальных ВМК был рассчитан объем гематомы на основании изображений, полученных при использовании режимов исследования Т1-ВИ, Т2-ВИ, Т2-FLAIR и Т2*-ВИ. Расчеты производили геометрическим (полуавтоматическим) способом. Было обследовано 65 больных. Одно исследование МРТ

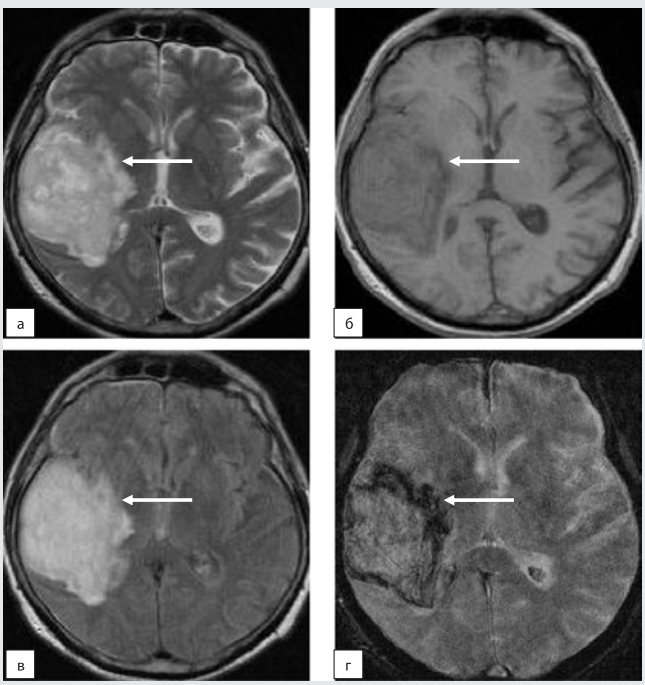


РИС. 1.
Больной К., 60 лет, диагноз: ОНМК по геморрагическому типу с формированием острейшей внутримозговой гематомы в правом полушарии мозга.
МРТ (исследование проведено через 9 часов от начала заболевания): а – Т2 ВИ, аксиальная плоскость; б – Т1 ВИ, аксиальная плоскость; в – Т2 FLAIR, аксиальная плоскость; г – Т2 ВИ, аксиальная плоскость. В правом полушарии головного мозга, преимущественно в теменно-височной области с распространением на базальные ядра, визуализируется зона неоднородно гиперинтенсивного сигнала на Т2 ВИ, Т2 FLAIR, изоинтенсивного на Т1 ВИ и изоинтенсивного с гипоинтенсивным ободком на Т2* ВИ, что характерно по сигнальным характеристикам для оксигемоглобина.*

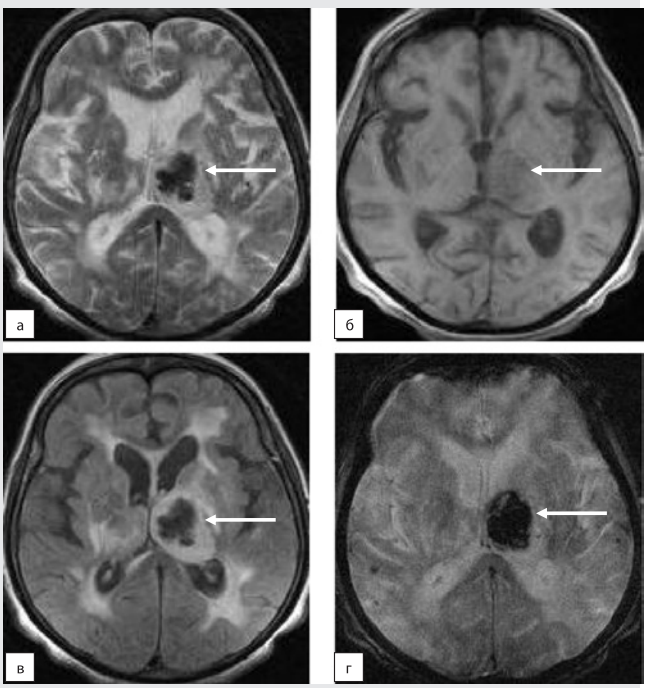


РИС. 2.
Больная В., 68 лет, диагноз: ОНМК по геморрагическому типу с формированием острой внутримозговой гематомы в левом таламусе.
МРТ (исследование проведено через 35 часов от начала заболевания): а – Т2 ВИ, аксиальная плоскость; б – Т1 ВИ, аксиальная плоскость; в – Т2 FLAIR, аксиальная плоскость; г – Т2 ВИ, аксиальная плоскость. В левом таламусе определяется зона неоднородно гипоинтенсивного сигнала в центральных отделах с неравномерным гиперинтенсивным ободком на Т2 ВИ, Т2 FLAIR, изогипоинтенсивного на Т1 ВИ и гипоинтенсивного на Т2* ВИ, что характерно по сигнальным характеристикам для дезоксигемоглобина.*

включало в себя четыре режима сканирования, в среднем по 17 срезов.

Расчет объемов зон перифокальных изменений был выполнен на основании изображений, полученных при использовании МРТ-режимов Т2-ВИ, а также Т2-FLAIR, в каждом из которых необходимо было проанализировать в среднем по 20 срезов.

Расчет объемов желудочковой системы был выполнен по изображениям, полученным при МРТ в режиме Т2-FLAIR, в котором анализировалось около 20 срезов. В ходе количественной оценки ВМК, включающих как область самой гематомы, так и область перифокальных изменений, и для оценки объемного воздействия тканевых нарушений на желудочковую систему было проанализировано более 10 000 срезов. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Как видно, в ранние сроки обследования средний объем внутримозгового кровоизлияния при использовании режима Т2-ВИ составил 16,8±4,3 см^3, а при использовании режима Т2*-ВИ – 17,8±3,5 см^3, по-видимому, последний режим представляет собой последовательность, наиболее чувствительную к выявлению дезоксигемоглобина. Несмотря на увеличение этого показателя на 18,6% при расчетах в разных режимах, достоверных отличий не выявлено ($p<0,0001$).

При использовании различных режимов МРТ более чем через трое суток не отмечено значимых изменений объемов гематомы и желудочковой системы. Некоторое уменьшение объема ВМК в динамике в различных режимах, по-видимому, обусловлено изменением интенсивности сигнала от ВМК вследствие преобладания тех или иных форм трансформации в нем гемоглобина.

Оценку зоны перифокальных изменений осуществляли с использованием режимов Т2-ВИ и Т2-FLAIR, результаты представлены в таблице 5.

Как видно, МРТ в режиме Т2-ВИ показало увеличение объема перифокальных изменений при ВМК на сроке более трех суток от развития заболевания. В режиме Т2-FLAIR также отмечено увеличение объема перифокальных изменений по сравнению с начальным сроком исследования. При этом следует отметить, что объемы изменений, определенные с помощью режимов Т2-ВИ и Т2-FLAIR, достоверно не отличались ($p<0,0001$).

В настоящее время при оценке возможностей применения метода МРТ в обследовании пациентов с ГИ специалисты сходятся в том, что локализация, объем и глубина очага кровоизлияния являются существенными показателями прогноза заболевания, на основании которых можно оценивать возможность восстановления нарушенных функций и принимать решение о целесообразности хирургического лечения ГИ [2, 4, 7, 10, 11]. Длительность острейшей стадии гематомы составляет первые 24 часа от момента ВМК. В это время гематома визуализируется на МРТ как зона изоинтенсивного сигнала в режиме Т1-ВИ, изоинтенсивного или слабогиперинтенсивного – в Т2-ВИ и Т2-FLAIR и гипоинтенсивного по периферии – в Т2*-ВИ (рис. 1).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что Т2*-ВИ позволяет осуществлять визуализацию крови с высокой чувствительностью и специфичностью в ранние сроки после развития ГИ. Этот режим МРТ является наиболее информативным в отношении диагностики ВМК, а следовательно, должен быть включен в протокол МРТ-исследования больных с подозрением на инсульт. Показано, что режим Т2*-ВИ является максимально чувствительным к выявлению дезоксигемоглобина.

В рамках нашего исследования большинство пациентов были обследованы в острой стадии ВМК, длительность которой составляет 1–3 суток. В острую стадию оксигемоглобин в очаге кровоизлияния начинает превращаться в дезоксигемоглобин, сильнейший парамагнетик, который имеет типичные проявления на МРТ. Режим Т2*-ВИ, который является наиболее чувствительным к дезоксигемоглобину, определяется МР-сигналом пониженной интенсивности по всей площади гематомы. Подобная картина наблюдается в режимах Т2-ВИ и Т2-FLAIR. В режиме Т1-ВИ патологическая зона имеет изоинтенсивный сигнал или изоинтенсивный с участками повышенного сигнала, так как к концу острой стадии начинает формироваться метгемоглобин (рис. 2).

Заключение

Полученные данные подтверждают, что МРТ является надежным методом диагностики ГИ. Наиболее чувствительным при диагностике внутримозгового кровоизлияния в острую стадию развития представляется режим Т2*-ВИ в импульсной последовательности градиентное эхо. Прорыв крови при супратенториальных ВМК хорошо визуализировался на МРТ практически во всех режимах, в большей степени при использовании Т2*-ВИ.

Результаты исследования свидетельствуют о широких возможностях применения МРТ как метода выбора при исследовании пациентов с подозрением на геморрагический инсульт уже с первых часов от начала заболевания. Однако, наши данные, как и сообщения других авторов, подтверждают необходимость проведения углубленных исследований по выявлению диагностических возможностей и дальнейшего совершенствования алгоритмов обследования больных с инсультом.

ТАБЛИЦА 4.
Объемы ВМК и желудочковой системы в динамике, см^3

Режим	До 48 ч	После 3-5-х суток
Т2-ВИ	16,8±4,3	14,2±3,1
Т2*-ВИ	17,8±3,5	16,1±2,5
Т1-ВИ	15,2±3,0	13,1±2,8
V желудочковой системы Т2-FLAIR	18,2±4,1	19,9±3,6

ТАБЛИЦА 5.
Объемы перифокальных изменений по данным МРТ в динамике, см^3

Режим	До 48 ч	После 3-5-х суток
Т2-ВИ	18,5±3,7	22,1±4,9
Т2-FLAIR	17,9±4,1	24,2±5,1

ЛИТЕРАТУРА

1. Труфанов Г.Е., Рамешвили Т.Е., Фокин В.А. Лучевая диагностика внутричерепных кровоизлияний. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. 302 с.

Trufanov G.E., Rameshvili T.E., Fokin V.A. Luchevaya diagnostika vnutricherepnyih krovoizliyaniy. SPb.: ELBI-SPb, 2007. 302 s.

2. Decano J.L., Moran A.M., Giordano N. et al. Model of Ischemic-Hemorrhagic Stroke. PLoS One. 2013. Vol. 8 (1). P. 552.

3. Федоров М.А., Диомидова В.Н., Мигушкина Л.П. Роль магнитно-резонансной томографии в повышении качества оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом. Практическая медицина. 2015. № 6. С. 115-118.

Fedorov M.A., Diomidova V.N., Migushkina L.P. Rol magnitno-rezonansnoy tomografii v povyshenii kachestva okazaniya meditsinskoy pomoshchi bolnym s ishemicheskim insultom. Prakticheskaya meditsina. 2015. № 6. S.115-118.

4. Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Коновалов Р.Н., Максимова М.Ю. ДВ-МРТ при малых супратенториальных ВМК. Здравоохранение и медицинские технологии. 2007. № 5. С. 35.

Bryuhov V.V., Krotenkova M.V., Konovalov R.N., Maksimova M.Yu. DV-MRT pri malyih supratentorialnyih VMK. Zdravoohranenie i meditsinskie tehnologii. 2007. № 5. S. 35.

5. Буренчев Д.В. Магнитно-резонансная томография при остром геморрагическом инсульте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2010. 45 с.

Burenchev D.V. Magnitno-rezonansnaya tomografiya pri ostrom gemorragicheskom insulte: Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M. 2010. 45 s.

6. Домашенко М.А., Кротенкова М.В., Максимова М.Ю. и др. Нейровизуализация в оценке показаний для тромболизиса. Труды Национального конгресса «Неотложные состояния в неврологии». М. 2009. С. 114-115.

Domashenko M.A., Krotenkova M.V., Maksimova M.Yu. i dr. Neyrovizualizatsiya v otsenke pokazaniy dlya trombolizisa. Trudyi Natsionalnogo kongressa «Neotlozhnyie sostoyaniya v nevrologii». M. 2009. S.114-115.

7. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2011. 45 с.

Krotenkova M.V. Diagnostika ostrogo insulta: neyrovizualizatsionnyie algoritmyi. Avtoref. dis. … d-ra med. nauk. M. 2011. 45 s.

8. Alemany Ripoll M., Gustafsson O., Siosteen B. et al. MR follow-up of small experimental intracranial haemorrhages from hyperacute to subacute phase. Acta Radiol. 2002. Vol. 43 (I). P. 2-9.

9. Fiebach J.B., Schellinger P.D., Gass A. et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. Stroke. 2004. Vol. 35 (2). P. 502-506.

10. Колтовер А.Н., Верещагин Н.В., Людковская И.Г., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения. М. 1975. 256 с.

Koltover A.N., Vereschagin N.V., Lyudkovskaya I.G., Morgunov V.A. Patologicheskaya anatomiya narusheniy mozgovogo krovoobrascheniya. M. 1975. 256 s.

11. Oberpichler-Schwenk H. New strategies for the acute treatment of stroke. Med. Monatsschr. Pharm. 2011. Vol. 34 (11). P. 399.

УДК: 616.831-002.151-005.1-089-039.73 :616.8-009.3-036

Код специальности ВАК: 14.01.11

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Л.Р. Курилина[1], Е.В. Дьякова[2], А.Ф. Рехалов[2], Е.В. Гузанова[1], А.Ю. Полюшков[3],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», г. Н. Новгород,
[3]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Курилина Людмила Рудольфовна *– e-mail: lkurilina@yandex.ru*

Целью нашего исследования было сравнение результатов хирургического и консервативного лечения в восстановительном периоде геморрагического инсульта у пациентов, с сохраняющимся выраженным неврологическим дефицитом. Материалы и методы: 61 пациент с полушарными гипертензивными гематомами, средний возраст 52,4±9,1 года, давность инсульта 37,7±19,5 дня. 44 пациентам было выполнено микрохирургическое удаление гематомы через фрезевое отверстие, всем пациентам проведен курс реабилитации длительностью 21 день. Результаты: в обеих группах наблюдалась положительная динамика в виде значимого увеличения индекса Бартел и снижения оценки по шкале Рэнкин. В группе оперированных пациентов показатели повседневной активности и инвалидизации оказались значимо лучше. Выводы: хирургическое удаление хронической гипертензивной гематомы обладает хорошим функциональным эффектом.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, реабилитация, операция.

The aim of our research was to assess the ability of conservative and surgical treatment on function recovery in patients with severe persistent neurological deficit in the early recovery period of hemorrhagic stroke. Materials and methods: 61 patients with hemispheric hypertensive hematomas, mean age 52.4±9.1 years, time from stroke occurrence 37,7±19,5 days. 44 patients underwent microsurgical removal of the hematoma through burr holes. All patients underwent a rehabilitation course lasting 21 days. Results: in both groups there was a positive trend in forms of a significant increase in Barthel Index and reduction of Rankin scale assessment. In the group of operated patients Barthel Index was significantly higher than in the group of unoperated patients (50 [40; 65] и 45 [40; 50]), while Rankin scale assessment-significantly lower (3 [2; 4] и 3 [3; 4]). Conclusions: surgical removal of chronic hematoma has a good functional effect.

Key words: hemorrhagic stroke, rehabilitation, operation.

Проблема реабилитации после инсульта является одной из самых актуальных в современной медицине. Доля пациентов с геморрагическим инсультом составляет 4–30% в структуре инсульта, инвалидизация среди выживших достигает 70–80% [1]. Дискутабельным вопросом является хирургическое лечение полушарных инсульт-гематом. В настоящее время сформулированы подходы к экстренной операции в острейшем периоде инсульта по жизненным показаниям, обсуждаются принципы отбора пациентов для операции по «функциональным» показаниям [1, 2, 3]. Оперативное лечение в острейшем периоде инсульта сопряжено с высоким риском осложнений и послеоперационной летальности [4, 5, 6, 7], отсроченное минимально инвазивное оперативное лечение является значительно более безопасным, однако данные о его эффективности противоречивы [1, 2, 8, 9, 10].

Целью настоящего исследования было оценить возможности восстановления функций у больных с сохраняющимся выраженным неврологическим дефицитом в раннем восстановительном периоде геморрагического инсульта на фоне консервативного и хирургического лечения.

Материал и методы

В исследование включен 61 пациент с полушарными гипертензивными внутримозговыми гематомами, 43 мужчины и 18 женщин, средний возраст составил 52,4±9,1 года, давность инсульта – от 14 до 90 дней, в среднем 37,7±19,5 дня. Критериями исключения были угнетение сознания, лихорадка и декомпенсация соматической патологии. У всех больных имелись двигательные нарушения в виде центральных парезов или параличей, у 34 (55,7%) – спастичность 3 и более баллов по шкале Ашфорт, у 19 (31,1%) – расстройства речи в виде афазии или дизартрии, нарушение глотания выявлялось у 6 пациентов (9,8%), умеренные или выраженные когнитивные нарушения – у 38 человек (62,3%). Самостоятельно вставать с кровати и ходить с опорой или без опоры был способен 21 (34,4%) пациент, самостоятельно принимать пищу – 29 (47,5%). У 30 человек (49,2%) при поступлении в стационар имелись осложнения: тромбоз вен нижних конечностей – 12 человек (19,7%), инфекции мочевыводящих путей – 11 (18,0%), пролежни – 7 (11,5%), пневмонии – 2 (3,3%) пациента. Все наблюдаемые пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, давности кровоизлияния, размерам и локализации гематомы, тяжести исходного неврологического дефицита (таблица 1). 44 пациентам первой группы была выполнена операция – микрохирургическое удаление гематомы через фрезевое отверстие [11], на следующие сутки после операции были начаты реабилитационные мероприятия. Во вторую группу вошли 17 человек, которым оперативное лечение не проводилось, восстановительное лечение начиналось со дня поступления в стационар. Программа реабилитации формировалась индивидуально, при участии лечащего врача, врача лечебной физкультуры и физиотерапевта.

При индивидуальной работе инструктора по лечебной физкультуре с пациентом внимание уделялось проблемам движения, сенсорным и перцептивным нарушениям; использовался системный подход к двигательному контролю, основной целью которого являлось постепенное восстановление функциональной независимости больных. При выраженном двигательном дефиците пациенты обучались перемещениям в постели, переходу в положение сидя и стоя, проводилось обучение родственников правильному позиционированию и техникам перемещения пациентов. При стабильных показателях гемодинамики проводилась механотерапия с применением тренажеров «MOTOmed» и «Thera Vital» для верхних и нижних конечностей. По мере расширения возможностей больного переходили к обучению ходьбе. У пациентов, способных поддерживать вертикальное положение, для улучшения постуральной устойчивости и тренировки вестибулярного аппарата проводились занятия с использованием стабиллометрической платформы «Стабилан». Тренировка верхней конечности проводилась с применением роботизированных комплексов «Amadeo» и «Pablo».

Физические методы применялись для лечения трофических нарушений, коррекции респираторных расстройств, лечения болевых синдромов. Также использовалась стимуляция паретичных мышц, процедуры, направленные на коррекцию спастичности, кроме того применялись процедуры общего воздействия, улучшающие реологические свойства крови и церебральную гемодинамику. Эрготерапия была направлена на восстановление навыков самообслуживания: приема пищи, одевания, личной гигиены.

При наличии ранней спастичности (19 человек, или 31,3%) применялось введение препаратов ботулотоксина типа А в заинтересованные группы мышц.

Особое внимание уделялось обучению родственников и близких пациента и привлечению их и самого пациента к активному участию в реабилитационном процессе.

При поступлении и при выписке из стационара для оценки возможностей пациента использовали Модифицированную шкалу Рэнкина и индекс Бартела, также оценивали способность самостоятельно ходить и принимать пищу. Существенным улучшением считали уменьшение оценки по шкале Рэнкин на 1 балл и больше. Кроме этого, при поступлении совместно с пациентом и его близкими определялась цель реабилитационных мероприятий, при выписке оценивали субъективную удовлетворенность пациента и/или его родственников результатами реабилитации.

Результаты исследования

Летальных исходов не было. В оперированной группе интраоперационных и послеоперационных осложнений не было, реабилитационные мероприятия начинались на следующий день после операции.

Функциональные результаты реабилитации приведены в таблицах 2 и 3. В обеих группах наблюдалась положительная динамика в виде значимого увеличения индекса Бартела и снижения оценки по шкале Рэнкина. Количество пациентов, способных ходить без посторонней помощи, увеличилось в обеих группах, но статистически значимой разница оказалась только в группе оперированных пациентов. Способны самостоятельно принимать пищу к концу госпитализации оказались 57 пациентов из 61 (93,4%), в то время как при поступлении – только 29 из 61 (47,5%), p=0,0000.

ТАБЛИЦА 1.
Сравнительная характеристика прооперированных и неоперированных пациентов

	Оперативное лечение проводилось, n=44	Оперативное лечение не проводилось, n=17
Возраст, лет	52,4±9,1	54,4±9,3
Давность кровоизлияния, дни	37,4±17,5	35,4±14,4
Локализация гематомы - путаменальные, n (%) - таламические, n (%) - субкортикальные, n (%) Объем гематомы, см*3	 29 (65,9%) 7 (15,9%) 8 (18,2%) 75,2±32,8	 9 (52,9%) 4 (23,5%) 4 (23,5%) 69,2±25,8
Индекс Бартела, Me [25; 75%]	17,5 [10; 30]	20 [15; 30]
Оценка по шкале Рэнкина, Me [25; 75%]	4 [3; 4,5]	4 [3; 4]
Длительность госпитализации, дни	23,8±6,5	20,7±5,6

ТАБЛИЦА 2.
Результаты восстановительного лечения в группе оперированных пациентов

Показатель	При поступлении	При выписке	p
Индекс Бартела, Me [25; 75%]	17,5 [10; 30]	50 [40; 65]	0,0000
Шкала Рэнкина, Me [25; 75%]	4 [3; 4,5]	3 [2; 4]	0,0000
Способность ходить, n (%)	15 (34, 1%)	32 (72,7%)	0,0001

ТАБЛИЦА 3.
Результаты восстановительного лечения в группе неоперированных пациентов

Показатель	При поступлении	При выписке	p
Индекс Бартела, Me [25; 75%]	20 [15; 30]	45 [30; 50]	0,0007
Шкала Рэнкина, Me [25; 75%]	4 [3; 4]	3 [3; 4]	0,0431
Способность ходить, n (%)	6 (35,3%)	9 (52,9%)	0,1507

ТАБЛИЦА 4.
Значение индекса Бартела (Me [25; 75%]) при выписке из стационара у оперированных и неоперированных пациентов с разной локализацией гематом

Локализация гематомы	Операция + реабилитация, n=44	Реабилитация, n=17	p
Таламические, n=11	27,5 [20; 30]	30 [15; 40]	0,7690
Путаменальные, n=38	45 [40; 50]	50 [40; 60]	0,1093
Субкортикальные, n=12	52,5 [47,5; 57,5]	90 [80; 100]	0,0001
Все, n=61	50 [40; 65]	45 [30; 50]	0,0492

При сравнении результатов в группах оперированных и неоперированных пациентов было выявлено, что индекс Бартела при выписке из стационара среди оперированных был значимо выше (50 [40; 65] и 45 [40; 50] соответственно, p=0,0492), а оценка по шкале Рэнкина – ниже (3 [2; 4] и 3 [3; 4], p=0,0333). Существенное улучшение, то есть уменьшение оценки по шкале Рэнкина на 1 балл и больше, было у 27 из 44 оперированных пациентов (61,4%) и у 7 из 17 (41,2%) неоперированных. Доля пациентов, способных самостоятельно ходить, при выписке из стационара также была больше среди оперированных (32 из 44 человек, или 72,7%), чем среди неоперированных (9 из 17 человек, или 52,9%), но различия не достигали степени значимости, p=0,0699.

При выписке пациенты и/или их родственники оценивали результаты лечения, при этом удовлетворительными признали исходы 36 из 44 (81,8%) оперированных и 12 из 17 неоперированных (70,6%).

Исходы лечения (индекс Бартела при выписке из стационара) в зависимости от локализации гематомы приведены в таблице 4. Как видно из таблицы, у пациентов с таламическими гематомами результаты были самыми низкими и не различались у оперированных и неоперированных. При субкортикальной локализации гематомы индекс Бартела был значимо выше в группе оперированных. Кроме того, 3 человека из 8 (37,5%) с оперированными субкортикальными гематомами при выписке имели оценку по шкале Рэнкина 0 или 1 балл, в то время как у всех остальных наблюдаемых пациентов оценка была от 2 до 5 баллов.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали эффективность реабилитационных мероприятий в восстановительном периоде геморрагического инсульта у пациентов с грубым неврологическим дефицитом. Как в группе оперированных, так и в группе неоперированных увеличился индекс Бартела, снизилась оценка по шкале Рэнкина, увеличилось количество пациентов, способных самостоятельно передвигаться, подавляющее большинство пациентов (57 из 61, или 93,4%) было обучено самостоятельно принимать пищу.

Безопасность и эффективность отсроченного хирургического лечения гипертензивных гематом являются одними из спорных вопросов современной неврологии и нейрохирургии [1, 2, 8, 9, 10]. В нашем исследовании микрохирургическое удаление гематомы через фрезевое отверстие проводилось в сроки от 14 до 90 дней после кровоизлияния. При этом не было летальных исходов, интра- и послеоперационных осложнений, то есть оперативное лечение оказалось безопасным.

Для оценки эффективности оперативного лечения мы сравнили результаты трехнедельного курса восстановительного лечения, проведенного непосредственно после оперативного лечения с результатами такого же реабилитационного курса у неоперированных пациентов, сходных по возрасту, давности кровоизлияния, размерам гематомы и тяжести неврологического дефицита. Выявлено, что в группе оперированных после завершения курса реабилитации индекс Бартела был значимо выше (50 [40; 65] и 45 [40; 50] соответственно, p=0,0492), а оценка по шкале Рэнкина – значимо ниже (3 [2; 4] и 3 [3; 4], p=0,0498). Существенное улучшение состояния отмечено у 27 из 44 оперированных пациентов (61,4%) и у 7 из 17 (41,2%) неоперированных.

При сравнении результатов лечения у пациентов с разной локализацией гематом выявлено, что неудовлетворительные исходы наблюдались у пациентов с таламическими гематомами, без существенных различий между оперированными и неоперированными; самые лучшие результаты лечения были у пациентов с лобарными гематомами. Так, индекс Бартела у пациентов с прооперированными лобарными гематомами при выписке был 90 [80; 100], 3 из 8 (37,5%) пациентов имели оценку по шкале Рэнкина 0 или 1 балл, то есть не имели существенных нарушений жизнедеятельности.

Таким образом, реабилитационные мероприятия эффективны у пациентов с грубым неврологическим дефицитом в восстановительном периоде геморрагического инсульта. Даже при длительных сроках существования гипертензивной гематомы, сочетающейся с выраженной очаговой симптоматикой, хирургическое вмешательство обладает хорошим функциональным эффектом, причем наилучшие результаты получены у пациентов с субкортикальными гематомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дашьян В.Г. Хирургическое лечение геморрагического инсульта: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 50 с.

Dash'yan V.G. Khirurgicheskoe lechenie gemorragicheskogo insul'ta: avtoref. diss. dokt. med. nauk. Moskva, 2009. 50 c.

2. Ткачев В.В., Музлаев Г.Г. Состояние проблемы микрохирургии первичных нетравматических внутримозговых кровоизлияний (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2009. № 3. С. 87-101.

Tkachev V.V., Muzlaev G.G. Sostoyanie problemy mikrokhirurgii pervichnykh netravmaticheskikh vnutrimozgovykh krovoizliyaniy (obzor literatury). Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova. 2009. № 3. C. 87-101.

3. Свистов Д. В., Мануковский В. А., Волк Д. А. Результаты хирургического лечения больных с первичными внутримозговыми кровоизлияниями. Журнал вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2010. № 2. С. 26-33.

Svistov D. V., Manukovskiy V. A., Volk D. A. Rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s pervichnymi vnutrimozgovymi krovoizliyaniyami. Zhurnal voprosy neyrokhirurgii imeni N.N. Burdenko. 2010. № 2. C. 26-33.

4. Дралюк М.Г. и др. Результаты лечения геморрагического инсульта путаменальной локализации по данным краевой клинической больницы г. Красноярска. Нейрохирургия. 2012. №3: С. 13-16.

Dralyuk M.G. et al. Rezul'taty lecheniya gemorragicheskogo insul'ta putamenalnoy lokalizatsii po dannym kraevoy klinicheskoy bol'nitsy Krasnoyarska. Neyrokhirurgiya. 2012. №3: C. 13-16.

5. Kaya R.A., Turkmenoplu O., Ziyal I.M., Dalkilia T., Sahin Y., Aydin Y. The effects on prognosis of surgical treatment of hypertensive putaminal hematomas through transsylvian transinsular approach. Surg Neurol. 2003. № 59 (3). S. 176-83.

6. Zuccarello M., Brott T., Derex L., Kothari R., Sauerbeck L., Tew J., . et al. Early surgical treatment for supratentorial intracerebral hemorrhage: a randomized feasibility study. Stroke. 1999. № 30 (9). S. 1833-9.

7. Mendelow A.D., Gregson B.A., Fernandes H.M., Murray G.D., Teasdale G.M., Hope D.T., et al. STICH investigators. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. Lancet. 2005. № 365 (9457). S. 387-397.

8. Hattori N., Katayama Y., Maya Y., Gatherer A. Impact of stereotactic hematoma evacuation on activities of daily living during the chronic period following spontaneous putaminal hemorrhage: a randomized study. J Neurosurg. 2004. № 101 (3). S. 417-420.

9. Hayashi M., Hasegawa T., Kobayashi H., Munemoto S., Yamamoto S. Aspiration of hypertensive intracerebral hematoma by stereotactic technique. No Shinkei Geka. 1981. № 9 (12). S. 1365-1371.

10. Marquardt G., Wolff R., Janzen R.W., Seifert V. Basal ganglia haematomas in non-comatose patients: subacute stereotactic aspiration improves long-term outcome in comparison to purely medical treatment. Neurosurg Rev. 2005. № 28(1). S. 64-9.

11. Рехалов А.Ф., Курилина Л.Р., Заречнова Н.В., Колесников В.А., Павлов С.С., Павлова Е.А. Микрохирургическое удаление внутричерепных гипертензивных гематом через фрезевое отверстие. Нейрохирургия. 2014. № 3. С. 16-21.

Rekhalov A.F., Kurilina L.R., Zarechnova N.V., Kolesnikov V.A., Pavlov S.S., Pavlova E.A. Mikrokhirurgicheskoe udalenie vnutrimozgovykh gipertenzivnykh gematom cherez otverstie. Neyrokhirurgiya. 2014. № 3. S. 16-21.

УДК: 616.831-002.2-073.584:616.12-009.3-053 Код специальности ВАК: 14.01.11

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПОРНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

С.А. Татаренко,
ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

Татаренко Сергей Александрович *– e-mail: kf16@kirovgma.ru*

Выполнено определение опорных возрастных показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца на основании данных 39 пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения, для сопоставления использованы данные 62 здоровых лиц. По результатам проведённого исследования получены данные, определяющие опорные показатели вариабельности ритма сердца в возрастном аспекте; предложен метод определения нормативных показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца в зависимости от возраста пациента; установлены некоторые возрастные особенности вегетативной регуляции у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в сопоставлении со здоровыми лицами.

Ключевые слова: вариабельность ритма сердца, вегетативная регуляция при хроническом нарушении мозгового кровообращения, возрастные изменения вегетативной регуляции.

A definition of the reference age parameters of the spectral analysis of heart rate variability based on data from 39 patients with chronic disorders of cerebral circulation, used to map data 62 healthy individuals. According to the results of the study obtained data defining the reference variability of heart rate in the age aspect; proposed a method for determining the normative parameters of the spectral analysis of heart rate variability, depending on the age of the patient; set some age-related features of autonomic regulation in patients with chronic cerebrovascular insufficiency compared with healthy individuals.

Key words: heart rate variability, autonomic regulation in chronic cerebrovascular insufficiency, age-related changes in autonomic regulation.

Введение

В результате десятилетий широкого использования метода спектрального анализа вариабельности ритма сердца в научной работе и в практической врачебной деятельности установлены состояние и изменение центральной вегетативной регуляции при неврологической и иной патологии с прямым или косвенным вовлечением вегетативной нервной системы. Многократно в разных аспектах эти изменения изучены и описаны при цереброваскулярной патологии, в том числе и в наших работах [1–5]. Тем не менее, в отношении возрастных типичных, опорных особенностей показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца как для здорового человека, так и в случае патологии, однозначного мнения до настоящего времени нет. К примеру, в общепринятом базовом международном стандарте для проведения исследования вариабельности ритма сердца Task Force of the European of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standarts of Measurements, Physilogical Interpretation, and Clinical Use, 1996 [6] должные величины представлены лишь по отдельным показателям для здоровых взрослых лиц усреднённого возраста в состоянии покоя – фоновой пробе.

При этом даже у здоровых лиц в ходе возрастных процессов происходит инволюция холин- и адренергических систем сердца, что приводит к ослаблению центральной вегетативной регуляции сердца с уменьшением значений показателей вариабельности ритма сердца. При сопоставлении результатов исследования вариабельности ритма сердца (ВРС) и данных нейрогистохимических и клинико-функциональных исследований [7] с четвёртого десятилетия жизни модуляция сердечного ритма посредством структур нервной системы постепенно заменяется менее специфичным и избирательным гуморальным регулированием. Естественно ожидать возрастных особенностей вегетативной регуляции центрального вегетативного управления при хронической цереброваскулярной патологии, с учётом исходно уже имеющихся её отличий от здоровых лиц сопоставимого возраста. Исходя из этого, представляется необходимым иметь возрастные опорные значения для более полного и точного решения диагностических задач.

Цель исследования: представить методику определения опорных возрастных показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ХНМК).

Материал и методы

Соответственно целям нашего исследования проведено разностороннее изучение возрастных аспектов регуляции вариабельности ритма сердца в группе пациентов с ХНМК, которую составили 39 пациентов в возрасте 51 (45–56) года. Клинически ХНМК были представлены дисциркуляторной энцефалопатией 2-й степени, с неврологической симптоматикой рассеянного характера или с лёгким очертанием неврологического моносиндрома (пирамидная, паркинсоническая или мозжечковая недостаточность). Диагноз подкреплялся данными МРТ головного мозга с включениями мелких очажков ишемии, умеренной дилатацией желудочков мозга и корковых щелей, лейкоареозом белого вещества. Выявлены явления гипоциркуляции мозгового кровотока и признаки деформации просвета мозговых артерий. Критериями исключения была патология ритма сердца, выраженные изменения структуры и насосной функции сердца и крупных сосудов вследствие артериальной гипертонии и атеросклероза, наличие иной соматической и психогенной патологии, могущей оказывать значимое воздействие на результаты исследования.

Для сопоставления с результатами физиологической нормы регуляции вариабельности ритма сердца была обследована 2-я группа из 62 практически здоровых лиц от 20 до 63 лет. Критерием включения являлось отсутствие диагностированной сердечно-сосудистой патологии,

Исследование вариабельности ритма сердца проводилось с использованием комплекса «ВНС-спектр» («Нейрософт»). Для исследования вегетативного управления кардиоритма использовалась стандартная запись, в положении лёжа – фоновая проба и стоя – активная ортостатическая проба; для вычисления параметров вариабельности ритма сердца и спектральных его компонентов использована программа анализа «Полиспектр». Данные представлены в форме медианы и значений границ верхнего и нижнего квартилей. Компьютерную статистическую обработку полученных результатов проводили на основе программы MS Excel. Для проверки гипотезы о различии выборок (групп больных) использован Mann-Whitney U-test. Статистически достоверными различия считали при $p<0,05$.

Результаты исследования

Анализ функционального состояния больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения в сравнении со здоровыми лицами количественно достоверно подтверждал дизрегуляцию центрального вегетативного управления (таблица 1).

Для достижения цели исследования и раскрытия возрастных особенностей расстройств центральной вегетативной регуляции у пациентов с хронической недостаточностью мозгового кровообращения относительно физиологического состояния у здоровых лиц нами для пациентов обеих групп был выполнен расчёт уравнений регрессии для общей мощности спектра ВРС и составляющих её компонентов в фоновой и ортостатической пробах (таблица 2). Регрессионный анализ выполнялся на основе алгоритма аппроксимации данных по методу наименьших квадратов с базовым уравнением вида: $y = a \cdot x^b$, где x – возраст пациента, a и b – коэффициенты. Далее было проведено сравнение полученных результатов с показателями для здоровых лиц соответствующей возрастной категории, выполнено построение графиков по полученным уравнениям регрессии зависимости показателей спектрального анализа ВРС от возраста.

Представленные формулы расчёта дают возможность применять опорные значения показателей для искомого возраста. Например, для пациента в возрасте 50 лет с ХНМК опорные значения по предложенным формулам расчёта составят: фоновая запись в состоянии покоя – TP=932 мс^2, VLF=457 мс^2, LF=211 мс^2, HF=186 мс^2; ортостатическая проба – TP=997 мс^2, VLF=538 мс^2, LF=286 мс^2, HF=90 мс^2. Значения, получаемые по данным формулам, проверялись по результатам исследования контрольной выборки здоровых лиц и приняты в

нашей практической лечебной работе в качестве ориентировочных возрастных нормативов.

По построенным графикам (рис. 1) в фоновой пробе у больных с ХНМК определялся более низкий возрастной показатель общей мощности спектра, опережающий возрастную физиологическую динамику в пределах около 15 лет. Среди структурных составляющих спектра ВРС мощность быстрых волн ниже возрастного показателя здоровых лиц до ~40%, медленных волн до ~30%. Особенностью динамики мощности очень медленных волн являлась их незначительная динамика при физиологическом старении, и ещё в более замедленной при наличии ХНМК с формированием практически платообразной линии.

В графиках, отражающих спектральные составляющие ВРС при ортостатической пробе (рис. 2) у больных с ХНМК и здоровых лиц, несмотря на статистическую достоверность различий данных (кроме VLF), не определяется значительное расхождение показателей. При этом в более молодом возрасте, до 45 лет, опорные возрастные показатели по полученным формулам регрессии для больных с ХНМК несколько даже выше, чем у здоровых лиц.

Обсуждение

Исходя из представленных данных фоновой пробы (таблицы 1, 2, рис. 1), можно выдвинуть предположение о более раннем развитии у больных с ХНМК процессов «старения» структур, участвующих в процессах центрального контроля вегетативного управления. Незначительность изменения уровня VLF-волн с возрастом подтверждает тезис о выполнении гуморальным уровнем регуляции функции базиса нейрогуморальной регуляции, на основе которого деятельность нейро-вегетативных структур управления позволяет наиболее адекватно отвечать на меняющиеся условия жизнедеятельности организма. При этом физиологически адекватный гуморальных уровень создаёт резерв «прочности» для парасимпатического и симпатического отделов ВНС. При развитии ХНМК происходит переход на более низкий уровень, который остаётся стабильно сниженным на протяжении дальнейшей жизни организма и снижает резерв управления.

В графиках, отражающих спектральные составляющие ВРС при ортостатической пробе (таблицы 1, 2, рис. 2), выделяется уже вышеупомянутая, привлекающая внимание ситуация, заключающаяся в том, что у пациентов с ранним появлением симптомов ХНМК (до 45–47 лет) в начале формируется реакции ВНС по типу гиперактивации на нагрузку, с превышением значений отдельных точек показателей здоровых лиц. Причиной этого может быть сохранный высокий уровень компенсаторных возможностей центров вегетативного управления при формировании микроорганического поражения при ХНМК. Однако такая хроническая ирритация центральных вегетативных структур в итоге проходит этап декомпенсирования, истощения адаптивных возможностей, с патологическим исходом в виде выхода на паттерн центрального управления, характерный для физиологических показателей более старших возрастных групп.

Таким образом, по представленным данным следует, что ХНМК приводят к развитию более раннего функционального старения структур центрального вегетативного управления, которое, пройдя этап избыточного ответа регуляторных центров в связи с неспособностью перманентного функционирования в режиме максимальной напряжённости организма, в последующем трансформируется в режим регуляции, типичный в норме для более старшей возрастной группы.

Выводы

1. По результатам проведённого исследования получены данные, определяющие опорные возрастные показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца при ХНМК, а также у здоровых лиц.

2. В процессе возрастных изменений отмечается постепенное снижение показателей спектральной мощности ВРС. При максимальном уровне значений спектральной мощности в молодом возрасте в зрелом возрасте происходит неуклонное снижение мощностных показателей нейровегетативного компонента управления, с развитием

ТАБЛИЦА 1

Показатели спектрального анализа вариабельности ритма сердца анализа в фоновой записи и ортостатической пробе у обследованных лиц

Обозначение показателей	1-я группа – больные с ХНМК ДЭ 2-й ст.	2-я группа – здоровые лица
Фоновая запись		
TP	968 (552±1796)*	2682,0 (1576,0±4787,25)
VLF	489 (292±704)*	920,5 (581,25±1687,25)
LF	171 (128±412)*	636,5 (414,25±1227,25)
HF	235 (79,7±393)*	711,5 (239±1552,75)
Ортостатическая проба		
TP	1202 (578±1734)*	2393 (1303,25±3541,25)
VLF	634 (276±799)	1004,5 (591,25±1347)
LF	302 (132±696)*	959 (375,25±1501,5)
HF	97,9 (48,6±157)*	278 (116,25±538,5)

Примечание: *TP – общая мощность спектра, мс^2; VLF – мощность очень низкочастотных волн, мс^2; LF – мощность низкочастотных волн, мс^2; HF – мощность высокочастотных волн, мс^2;*
** – достоверность различий значений между группами p < 0,05.*

ТАБЛИЦА 2

Формулы расчёта нормативных средних показателей спектрального анализа вариабельности ритма сердца для обследуемых лиц заданного возраста.

Обозначение показателей	1-я группа – больные с ХНМК ДЭ 2-й ст.	2-я группа – здоровые лица
Фоновая запись в состоянии покоя - лёжа		
TP	$y = 45754x^{-0,9952}$	$y = 81674x^{-1,0401}$
VLF	$y = 1323,18x^{-0,2718}$	$y = 2767,4x^{-0,3358}$
LF	$y = 82108x^{-1,5236}$	$y = 40360x^{-1,2411}$
HF	$y = 142368x^{-1,6971}$	$y = 364910x^{-1,8899}$
Ортостатическая проба		
TP	$y = 247288x^{-1,4093}$	$y = 135324x^{-1,2562}$
VLF	$y = 23868x^{-0,9694}$	$y = 13848x^{-0,8298}$
LF	$y = 2968794x^{-2,364}$	$y = 160619x^{-1,5927}$
HF	$y = 849,33x^{-0,5738}$	$y = 118025x^{-1,8713}$

Примечание: *TP – общая мощность спектра, мс^2; VLF – мощность очень низкочастотных волн, мс^2; LF – мощность низкочастотных волн, мс^2; HF – мощность высокочастотных волн, мс^2; в формулах y – искомое значение, x – возраст пациента, a и b – коэффициенты.*

постепенного доминирование зоны спектральной мощности очень медленных волн. Такие изменения отражают снижение с возрастом адаптационных возможностей, индивидуальной устойчивости здорового организма к физическим нагрузкам, стрессогенным влияниям, способности быстрого адекватного ответа со стороны центра вегетативных структур при инволюционных изменениях внутренних органов. В структуре вегетативных влияний раньше, в большей степени, происходит физиологическое снижение уровня парасимпатических координирующих воздействий. Развитие и прогрессирование ХНМК ускоряет процесс данных изменений, при этом более рано эти проявления отражаются в показателях фоновой записи в состоянии покоя, а затем, после периода ирритации центральных вегетативных структур, наступает этап декомпенсирования, истощения адаптивных возможностей с патологическим исходом в виде выхода на паттерн центрального управления, характерного для физиологических показателей более старшего биологического возраста, нежели чем реальный возраст пациента.

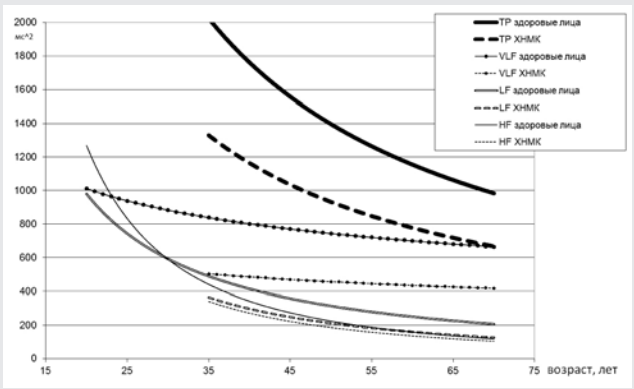


РИС. 1.
Возрастная динамика изменения общей мощности спектра ВРС и её компонентов у больных с ХНМК (пунктирная линия) в сравнении со здоровыми лицами (сплошная линия). Фоновая проба.

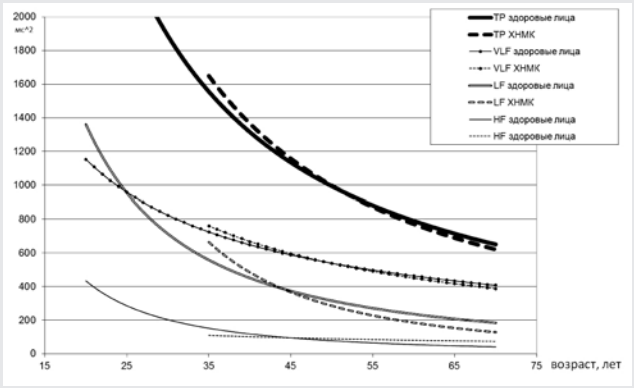


РИС. 2.
Возрастная динамика изменения общей мощности спектра ВРС и её компонентов у больных с ХНМК (пунктирная линия) в сравнении со здоровыми лицами (сплошная линия). Ортостатическая проба.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрийский А.А. Клинико-нейрофизиологическая характеристика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения головного мозга у лиц молодого возраста: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново, 2006. 20 с.

Aleksandriyskiy A.A. Kliniko-neyrofiziologicheskaya kharakteristika nachal'nykh proyavleniy nedostatochnosti krovosnabzheniya golovnogo mozga u lits molodogo vozrasta: avtoref. diss . ... kand. med. nauk. Ivanovo, 2006. 20 s .

2. Каргин М.В. Течение церебрального инсульта: неврологические, вегетативные и гемодинамические изменения в остром периоде: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2000. 22 с.

Kargin M.V. Techeniye tserebral'nogo insul'ta: nevrologicheskiye, vegetativnyye i gemodinamicheskiye izmeneniya v ostrom periode: avtoref. diss. … kand. med. nauk. Perm', 2000. 22 s.

3. Черных Е.Г. Вегетативно-сосудистая регуляция на ранней стадии формирования цереброваскулярной патологии у работников железнодорожного транспорта: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь, 2007. 24 с.

Chernyh E.G. Vegetativno-sosudistaja reguljacija na rannej stadii formirovanija cerebrovaskuljarnoj patologii u rabotnikov zheleznodorozhnogo transporta: avtoref. diss. … kand. med. nauk. Perm', 2007. 24 s.

4. Татаренко С.А., Бейн Б.Н. Вегетативная регуляция ритма сердца у пациентов с инсультом при проспективном исследовании // Сб. мат-лов научно-практической конференции «Проблемы неврологии и нейрохирургии», посвящённой 80-летию основания кафедры неврологии Ивановской ГМА. Иваново. 2013. С. 23-26.

Tatarenko S.A., Beyn B.N. Vegetativnaya regulyatsiya ritma serdtsa u patsiyentov s insul'tom pri prospektivnom issledovanii // Sbornik materialov nauchno-prakticheskoy konferentsii «Problemy nevrologii i neyrokhirurgii», posvyashchonnoy 80-letiyu osnovaniya kafedry nevrologii Ivanovskoy GMA. Ivanovo. 2013. S. 23-26.

5. Татаренко С.А. Состояние вегетатвиной регуляции ритма сердца у пациентов в резидуальном периоде перенесенного инсульта. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. № 8. С. 213-214.

Tatarenko S.A. Sostoyaniye vegetatvinoy regulyatsii ritma serdtsa u patsiyentov v rezidual'nom periode perenesennogo insul'ta. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova. 2014. № 8. S. 213-214.

6. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology Heart variability: standards measurement, physiological interpre¬tation and clinical use. Circulation. 1996. № 5. P. 1043-1065.

7. Швалев В.Н., Тарский Н.А. Феномен ранней возрастной инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы. Кардіологія. 2001. № 2. С. 10-14.

Shvalev V.N., Tarskiy N.A. Fenomen ranney vozrastnoy involyutsii simpaticheskogo otdela vegetativnoy nervnoy sistemy. Kardiologiya. 2001. № 2. S.10-14.

ГЛИАТИЛИН – ПРЕПАРАТ ВЫБОРА В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ. ПОЧЕМУ?

С. Абрамова, Н. Поляков, г. Санкт-Петербург

Среди препаратов для восполнения дефицита нейротрансмиттеров при нарушениях мозгового кровообращения одним из самых известных и давно применяемых в России является Глиатилин (холина альфосцерат). В том, какое место занимает этот препарат в современной неврологии, какова его клиническая ценность, нам помог разобраться Мирослав ОДИНАК, д. м. н., проф. Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корр. РАН.

— Широко известно применение Глиатилина в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения. А какова его роль в лечении хронической ишемии мозга?

— Механизмы повреждения нервной ткани при острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения во многом схожи. В их основе лежат преимущественно заболевания сердечно-сосудистой системы и патология системы крови, однако клинические проявления недостаточности мозгового кровообращения обусловлены повреждением клеток нервной ткани, в том числе холинергической нейромедиаторной системы. Поэтому применение нейропротективного холинергического лекарственного препарата Глиатилин (холина альфосцерата) эффективно в лечении как острой, так и хронической недостаточности мозгового кровообращения (ХНМК). Хроническое повреждение нервной ткани, в том числе субклиническое, требует поддержания целостности клеточных мембран и межклеточного взаимодействия. Холина альфосцерат служит предшественником фосфолипидов, что в сочетании с хорошей способностью к проникновению через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) позволяет ему успешно поддерживать целостность нейронов. Холина альфосцерат также является источником холина – основного компонента для биосинтеза ацетилхолина – и улучшает межклеточное взаимодействие в холинергической нейромедиаторной системе, обеспечивающей функции движения, мышления и памяти. Отдельно отмечу, что Глиатилин имеет высокий профиль безопасности, что позволяет назначать его в течении продолжительного времени при различных стадиях ХНМК, а также способствует высокой приверженности пациентов к лечению. Накопленный опыт применения Глиатилина в лечении острых нарушений мозгового кровообращения подтверждает высокую безопасность его длительного использования и свидетельствует об эффективности в процессе реабилитации, в том числе в плане восстановления когнитивных и двигательных функций, улучшения способности пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности, достижения целей восстановительного лечения на более ранних сроках.

— Сравнительно недавно в России появился ряд генериков холина альфосцерата. Имеет ли оригинальный препарат Глиатилин какие-либо важные отличия по сравнению с ними?

— Выбор оригинального препарата позволяет врачу и пациенту получить эталон эффективности и безопасности лекарственного вещества с определенной химической формулой, в данном случае – холина альфосцерата. Эффективность и безопасность Глиатилина подтверждена более чем 15-летним опытом его широкого применения в неврологии. Одним из важных отличий Глиатилина является его формула – жирорастворимая фосфатная соль холина альфосцерата, которая является стабильным соединением и определяет высокую способность препарата к проникновению через ГЭБ с последующей реализацией лечебных эффектов в центральной нервной системе (ЦНС). Кроме этого, хорошее проникновение через ГЭБ значительно снижает вероятность периферических холинергических эффектов, что является важным условием хорошей переносимости центральных холиномиметических препаратов.

— А каковы принципиальные отличия Глиатилина от препаратов другого состава, нацеленных на компенсацию дефицита ацетилхолина в головном мозге?

— Глиатилин имеет целый ряд отличий, важных с позиций практической медицины. Так, холина альфосцерат в структуре этого препарата оказывает мультимодальное нейропротективное действие, направленное на восстановление клеточных мембран и в значительной степени – на улучшение холинергической нейромедиаторной передачи. Мультимодальный механизм действия и эффективность глиатилина в лечении ХНМК подробно изучены в экспериментальных исследованиях с применением морфологических и ультраструктурных методов оценки, в клинических (в том числе постмаркетинговых) исследованиях. Далее, повторюсь, благодаря высокой способности к проникновению через ГЭБ эффекты Глиатилина в полной мере реализуются в ЦНС. К принципиальным отличиям также следует отнести большую продолжительность успешного клинического применения Глиатилина в отечественной и зарубежной неврологической практике.

— Какова оптимальная схема применения Глиатилина при ХНМК?

— Для любого лекарственного препарата схема лечения определяется индивидуально. ХНМК обычно имеет медленно прогрессирующее течение, что требует регулярного проведения нейропротективной терапии. Во всех случаях это курсовой прием длительностью не менее одного месяца. Наличие нескольких форм выпуска Глиатилина позволяет осуществлять лечение как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. При приеме капсул суточная доза составляет 800 мг – по 400 мг (1 капсула) утром и днем после еды. Возможно использование раствора Глиатилина для парентерального введения в суточной дозе 1000 мг (одна ампула) в первой половине дня внутривенно капельно (в 50–400 мл 0,9% раствора хлорида натрия) или внутримышечно. Парентерально Глиатилин назначают ежедневно в течение 5–10 дней (при необходимости – более продолжительно) с последующим переходом на прием капсул в течение не менее одного месяца. В большинстве

случаев курсы нейропротективной терапии, в том числе с применением Глиатилина, целесообразно проводить 1–2 раза в год. Предпочтительно в феврале–марте и октябре–ноябре, т. е. в периоды, предшествующие сезонному увеличению числа мозговых инсультов и транзиторных ишемических атак. При назначении Глиатилина следует учитывать немногочисленные противопоказания к его применению – гиперчувствительность к компонентам препарата, беременность, грудное вскармливание.

— Каких результатов могут ожидать врач и пациент при правильном применении Глиатилина?

— Применение Глиатилина направлено на сохранение и улучшение функций головного мозга, прежде всего когнитивных функций. Важно помнить, что в большинстве случаев эти нарушения развиваются у людей старших возрастных групп, с высокой вероятностью имеющих сопутствующую соматическую патологию. Благодаря доказанной эффективности и безопасности клинического применения Глиатилин при лечении когнитивных нарушений широко используется в качестве препарата первой линии. Основой профилактики острых нарушений мозгового кровообращения является своевременная диагностика и коррекция факторов риска развития мозгового инсульта, контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы, в первую очередь церебральной гемодинамики. В то же время высокая частота субклинического ишемического повреждения головного мозга требует своевременной защиты и адекватного метаболического обеспечения нервной ткани. Мультимодальное нейропротективное действие Глиатилина позволяет улучшать состояние нервной ткани, что особенно актуально при наличии риска ХНМК и развития мозгового инсульта. Применение Глиатилина как нейропротективного и нейрометаболического препарата способствует защите нейронов и клеток нейроглии, уменьшению их ишемического повреждения, сохранению и восстановлению ряда ключевых функций ЦНС как на ранних, так и на поздних стадиях ХНМК, в том числе после мозговых ишемических инсультов различных подтипов. Напомню, что с учетом современных представлений о патогенезе ХНМК лечение этого заболевания носит комплексный характер. Здесь заслуживает внимания усиление нейропротективного эффекта при применении Глиатилина в сочетании с антиоксидантными препаратами, содержащими янтарную кислоту или сукцинат. Глиатилин можно безопасно сочетать с широким спектром нейропротективных, нейротрофических, нейрометаболических, ноотропных, антиоксидантных препаратов, а также лекарственных средств для первичной и вторичной профилактики острых сосудистых событий, в том числе антиагрегантов, антикоагулянтов, антигипертензивных и антиаритмических препаратов. Таким образом, высокий уровень эффективности и безопасности, доказанный многолетней клинической практикой, делает Глиатилин препаратом выбора в лечении хронической недостаточности мозгового кровообращения.

УДК: 616.831-001

Код специальности ВАК: 14.03.03

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДИСЛИПИДЕМИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

Л.В. Бояринова[1], Г.А. Бояринов[1], О.Д. Соловьева[2], О.В. Военнов[2], А.В. Дерюгина[3], Р.Р. Зайцев[2], Е.В. Мошнина[2],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
[3]ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Бояринова Лариса Валентиновна – e-mail: lboyar@yandex.ru

Обследовано 30 пострадавших с сочетанной черепно-мозговой травмой (СЧМТ) в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. Установлено, что у больных активируются и нарастают свободно-радикальные процессы, приводящие к истощению антиоксидантной системы (АОС) и развитию окислительного стресса. Эти изменения вызывают нарушение липидного обмена: рост уровня триглицеридов (ТГ), снижение концентрации холестерина в составе липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и общего холестерина (ОХС).

Ключевые слова: СЧМТ, окислительный стресс, дислипидемия.

We examined 30 patients with CTBI in a state of traumatic and hemorrhagic shock II-III art. It was found that in patients undergoing CTBI, free-radical processes are activated and are increased that lead to depletion of the antioxidant system (AOS) and the development of oxidative stress. These changes are cause a disruption of lipid metabolism by which level of triglycerides is increased, concentration of HDL-C and total cholesterol (TC) are decreased.

Key words: CTBI, oxidative stress, dislipidemiya.

Окислительно-восстановительные и свободнорадикальные процессы (СРП) определяют стабильность гомеостаза живого организма. Пусковым моментом, способствующим развитию свободнорадикального окисления (СРО), является образование супероксид-анион-радикала, атакующего липидную основу клеточной мембраны, образуя перекисные соединения. Поэтому процесс получил название «перекисное окисление липидов» (ПОЛ). Окислительные реакции с участием свободных радикалов (СР) – необходимый процесс регуляции клеточного метаболизма. В физиологических условиях ПОЛ протекает на крайне низком уровне, что предохраняет организм от накопления токсичных продуктов (липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот) в концентрациях, опасных для жизнедеятельности. При оценке активации СРО, приводящих к деструктивным изменениям во внутриклеточном метаболизме, применяется термин «окислительный стресс», развитию которого способствует образование активных форм кислорода (АФК). Образование АФК сдерживается на низком уровне антиоксидантной системой (АОС): ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионредуктаза, глутатионпероксидаза) и низкомолекулярными соединениями (α-токоферол, ретинол, β-каротин, церулоплазмин, холестерин, альбумин, лактоферрин, мочевая и α-липоевая кислоты). Окислительный стресс – патогенетический фактор многих заболеваний, связанных с функциональными нарушениями биологических мембран, вызывающий необратимые изменения в метаболических внутриклеточных процессах, приводящие к гибели клетки и всего организма [1, 2, 3].

Патогенез черепно-мозговых повреждений многообразен. Первичные повреждения обусловлены непосредственным воздействием травмирующих сил на кости черепа, мозговые оболочки, ткань и сосуды мозга, систему ликвороциркуляции. Вторичные повреждения обусловлены внутричерепными и внечерепными факторами. Внутричерепные факторы вторичной ишемии мозга: внутричерепная гипертензия, отек мозга, ангиоспазм, нарушения регионарного и глобального мозгового кровотока, расстройства нейронального метаболизма, гидроцефалия, внутричерепные инфекционные осложнения, судороги, трансмембранный ионный дисбаланс, СРклеточные повреждения. Системные причины вторичных повреждений мозга: артериальная гипотензия, гипоксия, анемия, гипер(гипо)капния, электролитные расстройства, гипер(гипо)гликемия, гипертермия, нарушения кислотно-основного состояния и воспалительные реакции [4, 5].

Тяжелая сочетанная черепно-мозговая травма (СЧМТ) приводит к нарушению всех видов обмена веществ. Одной из причин нарушения метаболизма являются структурно-функциональные изменения клеток, происходящие в условиях нарушения физиологического равновесия между анти- и прооксидантными процессами [6]. Посттравматическая активация симпато-адреналовой и гипоталамо-надпочечниковой систем приводит к ускоренному липолизу в жировой ткани. Биохимические изменения (мобилизация и нарушение утилизации свободных жирных кислот, накопление $НАДФН_2$, АДФ), возникающие при СЧМТ, создают предпосылки для липидной пероксидации параллельно с подавлением АОС [7, 8]. Изменяется содержание внутриклеточного кальция, освобождаются СР кислорода и вазоактивные метаболиты арахидоновой кислоты, активируются механизмы комплементного каскада и ПОЛ [9]. Эти изменения сопровождаются нарушением ультраструктуры митохондрий клеток мозга, приводят к угнетению окисления и сопряженного с ним фосфорилирования и вызывают прогрессирующий дефицит АТФ [4, 10]. Дефицит энергии обуславливает однотипные метаболические и структурные сдвиги в различных органах и тканях. Недостаток кислорода нарушает энергетический обмен и стимулирует СР окисление, а активация СРП, повреждая мембраны митохондрий и лизосом, усугубляет энергодефицит.

Учитывая важную роль СРО липидов в поддержании гомеостаза в сбалансированном состоянии и немногочисленные литературные сведения об этих процессах в патогенезе СЧМТ, нами поставлена **цель** – оценить изменения активности про- и АОС, содержания ТГ и ХС в составе различных классов липопротеидов в сыворотке крови у данной категории больных в процессе развития травматической болезни.

Материал и методы

В НРТЦ ОКБ им. Н.А. Семашко г. Н. Новгорода обследовано 30 пострадавших с СЧМТ (21–80 лет), госпитализированных в ОРиТ в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. При поступлении оценка общей тяжести состояния больных по шкале APACHE II составила 21,5±4,0 балла. Стандартное лечение включало: обезболивание и седацию, респираторную поддержку, антибактериальную, инфузионно-трансфузионную терапию с целью коррекции водно-электролитного баланса, кислородной ёмкости крови, онкотического давления и профилактики синдрома ДВС, энтеральное и парентеральное питание, профилактику стресс-язв.

Анализ СРО и активности АОС в сыворотке крови проводили биохемилюминесцентным (БХЛ) методом (БХЛ-07, Н. Новгород). Изучали: I max (суммарная активность СР реакций) и tgα (выраженность активности АОС). Для определения нормальной величины I max и tgα проводили исследование крови (из кубитальной вены) утром натощак у 60 здоровых добровольцев (20–60 лет; ж+м). В сыворотке венозной крови исследовали показатели липидного обмена: триглицериды (ТГ), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и индекс атерогенности (ИА) на биохимическом анализаторе «Conelab20i» (Финляндия). Больным проводили динамическое наблюдение и вышеперечисленный комплекс исследований при поступлении, на 3-, 5-, 7-, 10-е сутки проведения интенсивной терапии. Полученные результаты обрабатывали при помощи программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. Различия средних величин признавались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

На 1-е сутки после травмы в сыворотке венозной крови больных отмечалось повышение интенсивности свечения на 24% (I max) по сравнению с должными значениями, что свидетельствует об интенсификации СРП в организме пострадавших. Несмотря на проведение интенсивной инфузионно-трансфузионной терапии в посттравматическом

периоде (ПТП) у пациентов наблюдалось дальнейшее нарастание АФК и к 5-м суткам их количество достигло максимального уровня (203±3,0 имп/сек) (таблица).

На 10-й день ПТП скрининговая оценка БХЛ показала уменьшение активности окислительных процессов на 11% относительно периода поступления пострадавших. Усиление СРП в организме больных в 1-е сутки ПТП вызвало повышение активности АОС (увеличение tgα на 36%). Нарастание продуктов липопероксидации привело к срыву адаптационных реакций и снижению активности АОС к 5-му дню исследования в 2,7 раза по сравнению с 1-ми сутками наблюдения. Анализ БХЛ на 10-й день ПТП свидетельствовал о тенденции восстановления активности АОС. Результаты исследования активности про- и АОС у больных, перенесших СЧМТ, показали, что в ПТП в организме пациентов избыточно увеличивается продукция АФК и повышается интенсивность СРП, а эндогенный антиоксидантный ответ с 3-х по 7-е сутки оказывается недостаточным для восстановления нормального состояния окислительных и антиокислительных процессов. Развивается окислительный стресс, приводящий к напряжению механизмов антиоксидантной защиты.

Поскольку холестерин, циркулирующий в сосудистом русле, является акцептором АФК, мы изучили динамику его содержания в сыворотке венозной крови у больных в ПТП. На ранних этапах повреждения ХС обеспечивает краткосрочную адаптацию клетки [11, 12]. Значения ОХС у больных, перенесших СЧМТ, определялись стабильно ниже нормы на 27–39% на всех этапах исследования ПТП. Только на 3-и сутки после травмы у пострадавших наблюдается увеличение в содержании ОХС на 14% по сравнению с периодом их поступления, что можно трактовать как краткосрочную адаптацию. При дальнейшем наблюдении на 5-е и 7-е сутки величина этого показателя вновь снижается до уровня первых суток. Выявленная тенденция сохраняется и на 10-е сутки ПТП, содержание ОХС достигает 3,03 ммоль/л, что в 1,65 раза ниже его должного значения (5,0 ммоль/л). Разнонаправленная динамика ХС и АФК свидетельствует о том, что длительно поддерживающаяся гипохолестеринемия у больных, перенесших СЧМТ, обусловлена избыточно циркулирующими в сосудистом русле АФК, которые постоянно «атакуют» компоненты АОС защиты, в том числе ХС, приводят к снижению ее активности. Развитие гипохолестеринемии при СЧМТ может быть связано с нарушением синтетической функции печени вследствие ее гипоксического повреждения, а также за счет использования ХС в повышенном синтезе гормонов. Тяжелая СЧМТ сопровождается кровопотерей, приводящей к потере ХС. Проведение интенсивной терапии с массивной инфузией коллоидно-кристаллоидных растворов больным также способствует снижению уровня ОХС в плазме пострадавших. СЧМТ сопровождается повреждением органов, тканей и клеток, для восстановления целостности которых необходимы энергия и структурные компоненты. Все это может объяснять снижение холестерина в крови этих больных в ПТП [11, 12]. Одновременно со снижением содержания ОХС в сыворотке крови больных в ПТП наблюдали уменьшение концентрации ХС-ЛПВП. Если в 1-е сутки содержание антиатерогенной фракции ХС выявлялось на уровне должных значений, то на 3-и сутки ПТП концентрация ХС-ЛПВП в сыворотке венозной крови уменьшилась на 49%, а на 5-й и 7-й день на 50% и 54% соответственно, что может быть связано с активным поглощением клетками холестерина. На 10-е сутки ПТП концентрация ХС-ЛПВП у пациентов вновь возросла и составляла 72% относительно должных значений. Содержание ХС-ЛПНП в сыворотке венозной крови у пострадавших при поступлении определялось на 38% меньше их должного уровня. Это, вероятно, было обусловлено кровопотерей, так как больные поступали в ОРиТ в состоянии травматического и геморрагического шока II–III ст. На 3-и сутки наблюдения у пациентов отмечался рост ХС атерогенной фракции на 30%, а на 5–7-е сутки на 45% и 43% соответственно, относительно периода их поступления. Поскольку ЛПНП содержат большую часть циркулирующего ХС и транспортируют его к периферическим тканям для формирования мембран и процессов стероидогенеза, то возрастание этой фракции липопротеидов в ПТП можно объяснить попыткой травмированного организма увеличить доставку ХС от печени с помощью ЛПНП к поврежденным тканям и клеткам для их репарации. На 10-е сутки ПТП у больных концентрация ХС-ЛПНП в сосудистом русле определялась на уровне 2,37 ммоль/л, что в 1,3 раза превышало ее значения, по сравнению с 1-ми сутками, но не достигало должных величин.

Установлено, что в 1-е сутки ПТП содержание ТГ определялось на 26% ниже уровня должных величин, а уже на 3-и сутки концентрация их возросла на 62% и в течение

ТАБЛИЦА.

Динамика показателей свободно-радикального окисления, активности АОС и липидного обмена у больных с сочетанной черепно-мозговой травмой

Показатель	Оптимальные значения	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	10-е сутки
I max, имп/сек	150±1,4	186±2,7	189±2,0p>0,5	203±3,0*p<0,05	181±1,4p>0,1	166±1,5*p<0,05
tgα, отн.ед.	25000±85	34114±87	30847±74*p<0,05	12614±71*p<0,005	14566±58*p<0,005	26457±61*p<0,05
ОХС, ммоль/л	5	3,22±0,07	3,66±0,01*p = 0,01	3,19±0,07p = 0,78	3,19±0,06p = 0,76	3,03±0,07*p = 0,08
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,1	1,15±0,03	0,59±0,08*p = 0,01	0,58±0,02*p = 0,01	0,53±0,01*p = 0,01	0,83±0,02*p = 0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3	1,85±0,03	2,41±0,02*p =0,01	2,69±0,02*p =0,01	2,64±0,02*p =0,01	2,37±0,01*p =0,01
ТГ, ммоль/л	1,7	1,26±0,05	2,04±0,03*p =0,01	2,12±0,02*p =0,01	2,04±0,02*p =0,01	1,99±0,02*p =0,01
ИА, усл. ед.	2,5-3,5	1,8±0,05	5,2±0,05*p<0,05	4,5±0,04*ёр<0,05	5,1±0,04*p<0,05	2,7±0,04*p<0,05

Примечания: *«*» – статистически значимые различия показателей от значений на 1-е сутки, p <0,05. В таблице приведены оптимальные значения липидных параметров сыворотки крови человека в соответствии с Европейскими рекомендациями 2003 года.*

последующих семи дней определялась достоверно повышенной. Поскольку концентрация ЛПВП в ПТП была значительно снижена, а их роль в сосудистом русле заключается в удалении из кровотока ТГ, то логично предположить, что увеличение содержания ТГ в крови является следствием снижения их транспорта в клетки тканей. Накопление ТГ в сыворотке крови и дефицит их в тканях может быть причиной продолжающегося недостатка энергии в жизненно важных органах, таких как сердце, почки, печень, энергетические потребности которых в основном обеспечиваются за счет β-окисления жирных кислот и сгорания ацетил-КоА в цикле Кребса. Длительный энергодефицит не может не отразиться на жизнедеятельности «страдающих» органов при СЧМТ [13]. Данная направленность изменений показателей в ХС обмене подтверждается динамикой ИА. В 1-е сутки наблюдения ИА на 28% меньше нижней границы должных значений, а на 3-и сутки ПТП величина его возросла на 189% относительно предшествующего этапа исследования, и на этом уровне поддерживалась в течение четырех дней. На заключительном этапе ИА уменьшился по сравнению с его значениями на предшествующих этапах исследования и определялся в пределах должных величин.

Заключение

В процессе изучения активности про- и АОС у пострадавших с СЧМТ установлено, что в ПТП в их организме активируются СРП, наблюдается истощение защитных механизмов АОС с ростом АФК. Избыточное накопление АФК вызывает нарушение липидного обмена и вносит существенный вклад в формирование полиорганной недостаточности в раннем ПТП [12,13,14,16]. Длительное снижение в плазме крови концентрации ОХС ниже 50% и повышение ТГ до 200% выше нормы у больных, перенесших СЧМТ, – плохой прогностический признак [11]. Полученные результаты и анализ литературных данных позволяют утверждать, что окислительный стресс и дислипидемия существенно усугубляют тяжесть состояния пострадавших с СЧМТ, ухудшают их восстановление и повышают риск неблагоприятного исхода. Все это свидетельствует о важной роли окислительного стресса и дислипидемии в патогенезе СЧМТ и обуславливает необходимость проведения контроля и коррекции этих нарушений у данной категории больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск. 2008.

Menchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. i dr. Okislitelnij stress: patologicheskye sostojanya I zabolevanya. Novosibirsk. 2008.

2. Бояринова Л.В., Бояринов Г.А., и др. Коррекция активности свободнорадикального окисления мексикором у больных с СЧМТ. Вестник интенсивной терапии. 2014. № 6. С. 43-46.

Bojarinova L.V., Boyarinov G.A., Korrekcia activnosti svobodno - radical'nogo okislenia mexicorom bol'nyh s SCHMT. Vestnik intensivnoj therapy. 2014. № 6. S. 43-46.

3. Осипова Н.А., Эделева Н.В., Якубовская Р.И. и др. Окислительный стресс при критических состояниях. Общая реаниматология. 2008. IV. 2. С. 98-101.

Osipova N.A., Jedeleva N.B., Jakubovskaya R.Y. Okyslytelnyj stress pri kriticheskyh sostojaniah. Obchaja reanymatologya. 2008. IV. 2. S. 98-101.

4. Лекции по ЧМТ: Учебное пособие /Под ред. В.В. Крылова. М.: Медицина, 2010. 320 с.

Lekcii po cherepno-mozgovoi travme Uchebnoe posobie / pod red. V.V. Krilova. M.: Medicina, 2010. 320 s.

5. Пурас Ю.В., Талыпов А.Э., Факторы вторичного ишемического повреждения головного мозга при черепно-мозговой травме. Неотложная медицинская помощь. 2012. № 1. С. 56-65.

Puras U.V., Talypov A.Je. Faktori vtorichnogo ichemicheskogo povrezhdenia golovnogo mozga pri cherepno-mozgovoi travme. Neotlognaja medisinskaja pomoch. 2012. № 1. S. 56-65.

6. Мороз В.В., Решетняк В.И., и др. Обмен холестерина, ДНК-повреждения, апоптоз и некроз клеток в крови при тяжелой сочетанной травме. Общая реаниматология. М. 2008. Т. 4. № 1. С. 5-11.

Moroz V.V., Rechetnjak V.Y., Obmen holesterina, DNK-povrejdenya, apoptoz i nekroz kletok v krovi pri tjajeloji sochetannoj travme. Obchaja reanimatologija. M. 2008. T. 4. № 1. C. 5-11.

7. Травматическая болезнь /Под ред. И.И. Дерябина, О.С. Насонкина. Л.: Медицина, 1987. 304с.

Travmaticheskaja boleznj / Red. Y.Y. Derjabina, O.S. Nasonkina. L.: Medicina, 1987. 304 s.

8. Сидоркина А.Н., Сидоркин В.Г. Биохимические аспекты травматической болезни и ее осложнений. Н. Новгород: ННИИТО, 2007. 120 с.

Sidorkina A.N., Sidorkin V.G. Biochymycheskye aspekty travmaticheskoj bolezni i ee oslognenyj. N. Novgorod: NNYYTO. 2007. 120 s.

9. Курашвили Л.В.Липидный обмен при неотложных состояниях. Пенза. 2003. 198 с.

Kurachvyli L.V. Lypydnyj obmen pri neotlognyh sostojaniah. Penza. 2003. 198 s.

10. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 1ю. С. 3-19.

Lukjanova L.D. Sovremennye problemy adaptacyi k gipoksyi. Sygnalnye mechanizmy i ih rolj v systemnoj reguliacia. Patologicheskaya fyzyologya i jeksperymentalnaya terapya. 2011. № 1. S. 3-19.

11. Мороз В.В., Молчанова Л.В., Щербакова Л.Н., и др. Показатели липидного обмена у больных в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология. М. 2001. № 6. С. 4-6.

Moroz V.V., Molchanova L.V., Cherbakova L.N.,Pokazately lypydnogo obmena u bol'nyh v krytycheskyh sostojanyjah. Anestesyologya reanymatologya. M. 2001. № 6. S. 4-6.

12. Щербакова Л.Н., Крапченко-Бережная Н. Р.и др Спектр липопротеидов в плазме крови больных, перенесших тяжелую механическую травму. Анестезиология и реаниматология. М. 2002. № 6. С. 19-22.

Cherbakova L.N., Krapchenko-Berejnaja N.R. Spektr lypoproteydov v plazme krovi bol'nyh pereneschyh tjageluju mechanycheskuju travmu. Anestesyologya i reanymatologya. M. 2002. № 6. S. 19-22.

13. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., и др. Фармакологическая коррекция гипоксии у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. Медиаль. 2014. № 1 (11). С. 23-26.

Boyarinov G.A., Bojarinova L.V., Farmakologycheskaja korrekcya gypoksyi u bol'nyh s sochetannoj torakoabdomynalnoj travmoj. Medyal'. 2014. № 1 (11). S. 23-26.

14. Щербакова Л. Н., Молчанова Л. В., Малахова С.В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. Общая реаниматология. М. 2008. Т. 4. № 1. С. 36-40.

Cherbakova L.N., Molchanova L.V., Malahova S.V. Dyslypydemya pri krytycheskyh sostoyanyah razlychnoy yetyologyy. Obchaja reanimatologija. M. 2008. T. 4. № 1. S. 36-40.

15.Перепелица С.А., Седнев О.В. Патогенетическая роль нарушения обмена холестерина и триглицеридов в развитии критических состояний. Общая реаниматология. М. 2015. Т. 11. № 5. С. 67-74.

Perepelytsa S.A., Sednev O.V. Patogenetycheskaya rol' naruchenya obmena holesteryna i tryglytserydov v razvytyy krytycheskyh sostojanyj. Obchaja reanimatologija. M. 2015. T. 11. № 5. S. 67-74.

16.Бояринова Л.В., Военнов О.В., Бояринов Г.А. и др. Метаболическая коррекция дислипидемии и свободнорадикального окисления у больных с СЧМТ // Тезисы XIII СФАР. СПб. 2012. С. 7-8.

Bojarinova L.V., Voennov O.V., Boyarinov G.A., Metabolycheskaja korrekcya dyslypydemya i svobodno-radikal'nogo okyslenya u bol'nyh s SCHMT // Tezisi XIII SFAR. Spb. 2012. S. 7-8.

УДК: 616.16:616.833.1-001+616.714/.716-003.215

Код специальности ВАК: 14.01.18, 14.01.20, 14.03.03

СОСТОЯНИЕ КРИТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ ЗАКРЫТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА У ПОСТРАДАВШИХ С СОЧЕТАННОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ И РАЗВИТИЕМ ВНУТРИЧЕРЕПНЫХ ГЕМАТОМ

А.О. Трофимов, Г.В. Калентьев, М.Ю. Юрьев,
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Трофимов Алексей Олегович *– e-mail: xtro7@mail.ru,*

Критическим давлением закрытия (КДЗ) церебрального микроциркуляторного русла называется такое давление, при котором микроциркуляция прекращается. КДЗ является суммой внутричерепного давления и давления напряжения сосудистой стенки. Цель работы: определить состояние КДЗ у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой (СЧМТ) на фоне развития оболочечных внутричерепных гематом (ВЧГ). Изучены результаты лечения 80 пациентов с тяжелой СЧМТ в зависимости от наличия ВЧГ, которые были разделены на две группы: 1-я группа – 42 пациента с политравмой без гематом, 2-я группа – 38 пострадавших с политравмой и сдавлением мозга острыми оболочечными гематомами. При анализе результатов использовалась формула расчета КДЗ по формуле R. Aaslid. КДЗ у пациентов с СЧМТ значимо увеличивается по сравнению с нормой. У пациентов с политравмой после удаления оболочечной ВЧГ в перифокальной зоне КДЗ остается значимо повышенным по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария.

Ключевые слова: политравма, оболочечная внутричерепная гематома, критическое давление закрытия.

Cerebral critical closing pressure (CrCP) is an important parameter of a microcirculation. The results of the treatment of 80 patients with severe head injury and polytrauma was studied. Depending on the presence of intracranial hemorrhages the patients were divided into 2 groups. Based on the TCD and MAP data obtained the cerebral perfusion pressure and the CrCP were calculated. The average CrCP values in each of the groups (with or without hematomas) appeared to be statistically significantly higher than a mean specified value of this index. The intergroup comparison of the CrCP showed a statistically reliable increase in its level in the 2nd group on the side of the removed hematoma as compared with opposite side (p =0,019).

Key words: combined head injury, intracranial hematoma, cerebral critical closing pressure.

Введение

Поддержание достаточного церебрального перфузионного давления является важнейшим аспектом своевременной и адекватной терапии пострадавших с тяжелыми повреждениями головного мозга [1].

Современное представление о церебральном перфузионном давлении (ЦПД) определяет его как разницу между средним артериальным и внутричерепным давлениями [2].

Вместе с тем, наличие градиентов давлений в паренхиме мозга, развивающихся на фоне его тяжелых повреждений, делает величину ЦПД достаточно усредненной, не отражающей, по мнению некоторых исследователей, «реальную» перфузию мозга [3].

Предполагается, что церебральную микроциркуляцию более точно отражает показатель «эффективного» ЦПД, которое определяется как разница между средним артериальным давлением и давлением, при котором прекращается кровоток в пиальных сосудах. Последний показатель получил название критического давления закрытия (КДЗ), или давления «нулевого потока» [4, 5].

Концепция «критического давления закрытия» была предложена в 1951 году A. Burton [6], а в дальнейшем, развита в работах R. Dewey и S. Permutt [7, 8].

Их исследованиями было показано, что КДЗ является суммой тканевого (паренхиматозного) давления, давления в синусах твердой мозговой оболочки и давления напряжения гладкомышечной стенки артериальных сосудов.

В дальнейшем было определено, что для мозга первые два показателя составляют величину внутричерепного давления. Таким образом, КДЗ определяется следующей формулой [4]:

КДЗ=ВЧД +ТСС,

где КДЗ – критическое давление закрытия церебрального микроциркуляторного русла,

ВЧД – внутричерепное давление,

ТСС – давление тонуса сосудистой стенки.

Современный подход к вычислению КДЗ основан на оценке состояния цереброваскулярного импеданса [5] и предусматривает одновременную оценку нескольких вторичных показателей физических характеристик мозга. Этот метод является наиболее точным, так как при его использовании значения КДЗ могут быть только положительными, что согласуется с первоначальной концепцией A. Burton [6].

Величина КДЗ имеет важное физиологическое значение и рассматривается как результат сглаживания пульсовых колебаний артериального давления до уровня, ниже которого начинается лавинообразное коллабирование микроциркуляторного русла [9].

Было показано, что величины ЦПД и ВЧД достоверно коррелируют со значениями КДЗ. Таким образом, определение КДЗ приобретает важное практическое значение, так как позволяет неинвазивно оценить состояние церебральной перфузии тогда, когда невозможно произвести ее инвазивную оценку путем прямого измерения внутричерепного давления [5].

К настоящему времени накоплено большое количество сведений об изменении церебрального КДЗ у недоношенных детей [4], гидроцефалии [10], церебральном вазоспазме [11] и т. д.

Было показано, что при умеренной внутричерепной гипертензии при черепно-мозговой травме (ЧМТ) величина КДЗ в среднем составляет 40,36±17,44 мм рт. ст., но при развитии «плато-волны» возрастает почти на 40% – до 54,71±17,66 мм рт. ст. [12].

Однако до настоящего времени состояние КДЗ церебрального микроциркуляторного русла у пострадавших с сочетанной ЧМТ (СЧМТ), как одной из наиболее тяжелой и распространенной формы повреждения головного мозга, остается малоизученным [5].

Особый интерес вызывает КДЗ на фоне травматических внутричерепных гематом, которые вызывают выраженные изменения параметров церебрального микроциркуляторного русла, сохраняющиеся даже после их удаления [13].

Цель работы: определить состояние критического давления закрытия церебрального микроциркуляторного русла у пострадавших с тяжелой сочетанной черепно-мозговой травмой на фоне развития оболочечных внутричерепных гематом.

Материал и методы

Изучены результаты лечения 80 пациентов с тяжелой СЧМТ, находившихся на лечении в ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко» в 2013–2016 гг.

Мужчин было 44, женщин – 36. Возраст больных составил от 15 до 73 лет, в среднем 34,3±14,5 года. Все пациенты получали лечение по протоколу Advanced Trauma Life Support.

В зависимости от наличия внутричерепных кровоизлияний все пациенты были разделены на две группы, первую из которых составили 42 пациента с СЧМТ без гематом, а вторую – 38 пострадавших с СЧМТ и сдавлением мозга внутричерепными гематомами (ВЧГ).

Группы были сопоставимы по возрасту, тяжести черепно-мозговой травмы и сочетанных повреждений (таблица 1).

Тяжесть состояния по шкале Ком Глазго в первой группе составила 10,4±2,6, во второй – 10,6±2,8 балла.

Тяжесть повреждений по Injury Severity Score в первой группе составила 32±8, во второй – 31±11 баллов.

Из 38 пациентов второй группы эпидуральные гематомы были выявлены у 7 человек, субдуральные – у 27, а множественные оболочечные – у 4 пострадавших. Все гематомы находились преимущественно в лобно-височной области. У одного пациента эпидуральная гематома лобно-височной области сочеталась с вдавленным переломом.

Все пострадавшие были оперированы в течение первых трех суток. Из них в течение первых суток по поводу гематом были прооперированы 33 пациента (86,8%).

Исходы лечения оценивались по Шкале исходов Глазго при выписке (таблице 2).

Инструментальные исследования

Всем пострадавшим проводился мониторинг витальных функций и состояния мозгового кровотока, что позволило констатировать отсутствие выраженных колебаний артериального давления (АД) и церебральной макроциркуляции. Все пациенты на момент исследования находились на спонтанном дыхании, не требовали седации и фармакологической поддержки артериального давления.

Одновременно производилась оценка среднего АД (Кардекс, МАР-03, РФ) и транскраниальная допплерография обеих средних мозговых артерий (Сономед 300М, Спектромед, РФ), что обеспечивало однотипные условия исследования мозгового кровотока. Мониторинг проводился по принципу «минута-за-минутой» [13]. Для вычисления использовалось среднее показателей, полученных за 10 минут мониторинга.

При анализе результатов использовалась формула расчета критического давления закрытия микроциркуляторного русла, предложенная R. Aaslid [14]:

$$КДЗ = АДсист - \frac{АД\ сист - АДдиаст}{Vсист - Vдиаст} \times Vсист \quad ,$$

где АД сист – систолическое артериальное давление,

АД диаст – диастолическое артериальное давление,

Vсист – систолическая линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии,

Vдиаст – диастолическая линейная скорость кровотока в средней мозговой артерии.

Референсный интервал КДЗ (условная норма) был выбран согласно данным Ogoh S. [15] 33±2 мм рт. ст.

ТАБЛИЦА 1.

Клиническая характеристика пациентов групп исследования

Параметры	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=38)
Ушиб мозга 2-й степени	13	13
Ушиб мозга 3-й степени	29	25
Ушиб легких	42	38
Переломы длинных трубчатых костей	21	17
Переломы таза	6	4

ТАБЛИЦА 2.

Распределение пациентов по шкале исходов Глазго (ШИГ) в группах исследования

	ШИГ 1	ШИГ 2	ШИГ 3	ШИГ 4	ШИГ 5	Всего
	Хорошее восстановление	Умеренная инвалидизация	Грубая инвалидизация	Вегетативный статус	Смерть	
Группа 1	23	10	6	2	1	42 (100%)
Группа 2	17	9	7	2	3	38 (100%)

Статистический анализ

Данные имели нормальное распределение, поэтому были представлены в виде средней ± среднее квадратичное отклонение. Сравнения между группами проводились по t-критерию Стьюдента. Уровень значимости принимался как $p<0,05$. Для выполнения анализа использовалась программа Statistica 7.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

Результаты исследования

Средние значения КДЗ в каждой из групп пациентов с тяжелой СЧМТ (как после удаления гематом, так и без них) статистически значимо превышали показатели условной нормы ($p<0,001$).

В группе пострадавших с СЧМТ без формирования гематом (1-я группа) средние значения КДЗ составили 46,88±14,05 мм рт. ст. (справа) и 45,44±10,73 мм рт. ст. (слева). При сравнении КДЗ в этой группе статистически значимой межполушарной асимметрии выявлено не было ($t=0,45$; $p=0,65$) (рис. 1).

Сравнение КДЗ внутри 2-й группы выявило статистически достоверные различия: среднее значение КДЗ в перифокальной зоне оболочечной гематомы даже после ее удаления оставалось значимо выше, чем в симметричной зоне противоположного полушария (56,02±21,68 мм рт. ст. против 45,43±16,71 мм рт. ст., соответственно; $t=2,38$; $p=0,019$) (рис. 2)

Межгрупповое сравнение показало отсутствие статистически значимых различий между средними значениям КДЗ у пациентов 2-й группы на стороне, противоположной удаленной гематоме по сравнению с 1-й группой ($p>0,05$).

В то же время в перифокальной зоне удаленной оболочечной гематомы средние значения КДЗ были статистически значимо выше, чем у пациентов с СЧМТ без формирования гематом ($p=0,015$ и $p=0,048$) (рис. 3).

При исследовании значений КДЗ при различных видах внутричерепных гематом достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$).

Обсуждение

Ведущую роль в развитии эпизодов мозговой гипоперфузии и вторичной ишемии при повреждениях мозга играют нарушения церебральной микроциркуляции [16].

Одним из множества параметров, которые описывают состояние церебрального микроциркуляторного русла, является критическое давление его закрытия [17].

В широком смысле, церебральное КДЗ играет важную роль в ограничении избыточной перфузии мозговой ткани (англ. «overperfusion»), повреждающей структуры гематоэнцефалического барьера и, возможно, лимфатической системы [18].

Нами было показано, что КДЗ у пострадавших с СЧМТ достоверно превышает показатели нормы ($p<0,001$).

По нашему мнению, одной из возможных причин этого повышения может быть нарастание концентрации катехоламинов, сопровождающее течение острого периода СЧМТ [19].

Другой причиной нарастания КДЗ может быть повышение внутригрудного давления при травме легких, которое в нашем исследовании выявлено у всех (100%) пациентов. И хотя мониторинг внутригрудного давления нами не проводился, по мнению некоторых исследователей,

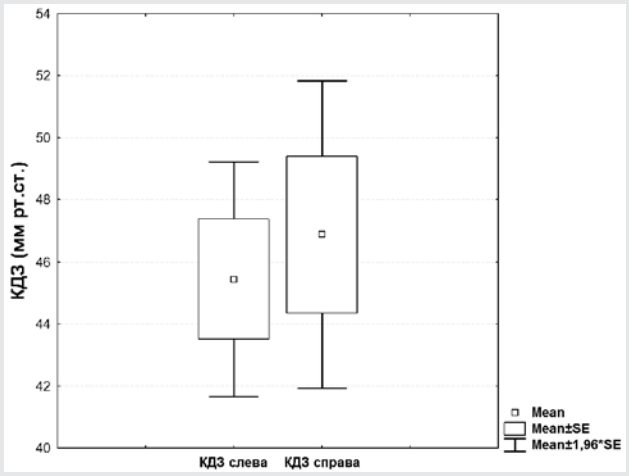


РИС. 1.
Сравнение КДЗ в группе пострадавших с СЧМТ без формирования гематом.

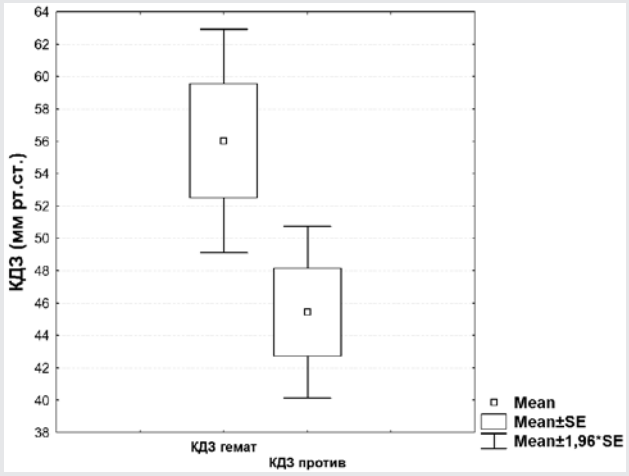


РИС. 2.
Сравнение КДЗ у пациентов с СЧМТ на стороне удаленной гематомы и на противоположной стороне.

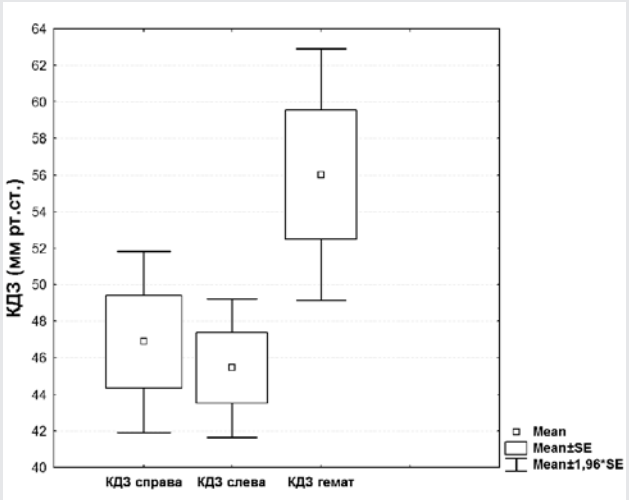


РИС. 3.
Сравнение КДЗ у пациентов без формирования гематомы (КДЗ справа и слева) и у пациентов с СЧМТ на стороне удаленной гематомы (КДЗ гемат).

травма легких оказывает существенное влияние на повышение КДЗ [20].

Нами показано, что КДЗ имеет существенные отличия в группах пострадавших с СЧМТ со сдавлением головного мозга оболочечными гематомами и без его сдавления.

Сопоставимость групп по структуре сочетанных повреждений свидетельствует, что выявленные изменения КДЗ являются следствием именно травматического сдавления головного мозга.

Статистически достоверное (p=0,019) увеличение КДЗ при СЧМТ на стороне уже устраненной компрессии оболочечной гематомой имеет, по-видимому, сложный генез.

Одной из причин может являться микроваскулярный вазоспазм пиальных сосудов перифокальной зоны [12]. Вместе с тем необходимо заметить, что транскраниальная ультразвуковая допплерография в отличие от лазерной допплеровской флоуметрии не позволяет оценить спазм сосудов, составляющих микроваскулярное ложе, что явилось одним из ограничений нашей работы.

С другой стороны, хотя мониторинг внутричерепного давления у пациентов обеих групп к моменту исследования уже не проводился, при контрольных КТ-сканированиях ни у одного из пациентов смещений срединных структур мозга более 5 мм выявлено не было, что может косвенно свидетельствовать об отсутствии сколь-либо значимых межполушарных градиентов внутричерепного давления, и следовательно (согласно формуле определения КДЗ), при постоянстве ВЧД – о повышении ТСС [21] как о причине повышения КДЗ в перифокальной зоне [22].

Таким образом, результаты нашего исследования позволяют заключить, что в раннем периоде тяжелой сочетанной ЧМТ наблюдаются выраженные изменения показателей мозговой микроциркуляции, в частности, критического давления закрытия церебрального микроциркуляторного русла, которые усугубляются при развитии оболочечных гематом.

В практическом плане оценка КДЗ у пострадавших с поражениями головного мозга может являться основой для неинвазивного определения значения «эффективного» ЦПД [8], своевременного выявления и адекватного лечения вторичных церебральных повреждений.

Выводы

Критическое давление закрытия церебрального микроциркуляторного русла у пациентов с СЧМТ значимо увеличивается по сравнению с нормой.

У пациентов с СЧМТ после удаления оболочечной гематомы в перифокальной зоне критическое давление закрытия остается значимо повышенными по сравнению с симметричной зоной противоположного полушария.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lewis P., Rosenfeld J. Monitoring of the association between cerebral blood flow velocity and intracranial pressure. Acta Neurochirgica Supplement. 2012. Vol. 114. P. 147–152.

2. Rosner M., Rosner S., Johnson A. Cerebral perfusion pressure. Management protocol and clinical results. Journal of Neurosurgery. 1995. Vol. 83. P. 949–962.

3. Sahuquillo J., Poca M., Arribas M. et al. Interhemispheric supratentorial intracranial pressure gradients in head-injured patients: are they clinically important? Journal of Neurosurgery. 1999. Vol. 90 (1). P. 16-26.

4. Rhee C., Fraser C. The ontogeny of cerebrovascular pressure autoregulation in premature infants. Journal of Perinatolology. 2014. Vol. 34. P. 926–931.

5. Varsos G., Budohoski K., Kolias A. et al. Relationship of vascular wall tension and autoregulation following traumatic brain injury. Neurocritical Care. 2014. Vol. 21. P. 266–274.

6. Burton A. On the physical equilibrium of small blood vessels. American Journal of Physiology. 1951. Vol. 164. P. 319–329.

7. Dewey R., Pierer H., Hunt W. Experimental cerebral hemodynamics-vasomotor tone, critical closing pressure, and vascular bed resistance. Journal of Neurosurgery. 1974. Vol. 41(5). P. 597-606.

8. Permutt S., Riley R. Hemodynamics of collapsible vessels with tone. The vascular waterfall. Journal of Applied Anesthesiology. 1963. Vol. 18. P. 924–932.

9. Varsos G., Richards H., Kasprowicz M. Cessation of Diastolic Cerebral Blood Flow Velocity: The Role of Critical Closing Pressure. Neurocritical Care. 2014. Vol. 20(1). P. 40-48. doi: 10.1007/s12028-013-9913-3.

10. Varsos G., Czosnyka M., Smielewski P. Cerebral critical closing pressure in hydrocephalus patients undertaking infusion tests. Neurological Research. 2015. Vol. 37 (8). P. 674-82. doi: 0.1179/1743132815Y.0000000044.

11. Soehle M., Czosnyka M., Pickard J. Critical Closing Pressure in Subarachnoid Hemorrhage. Effect of Cerebral Vasospasm and Limitations of a Transcranial Doppler-Derived Estimation. Stroke. 2004. Vol. 35. P. 1393-1398. doi: 10.1161/01.STR.0000128411.07036.a9.

12. Varsos G., de Riva N., Smielewski P. Critical Closing Pressure during Intracranial Pressure Plateau Waves. Neurocritical Care. 2013. Vol. 18 (3). P. 341-348. doi: 10.1007/s12028-013-9830-5.

13. Trofimov A., Kalentiev G., Gribkov A. Cerebrovascular Time Constant in Patients with Head Injury. Acta Neurochirurgica Supplement. 2015. Vol. 121. P. 295-299. DOI 10.1007/978-3-319-18497-5_5.

14. Aaslid R. Cerebral hemodynamics, Transcranial Doppler. Edited by Newell D., Aaslid R. New York: Raven Press. 1992.

15. Ogoh S., Fisher J. Impact of age on critical closing pressure of the cerebral circulation during dynamic exercise in humans. Experimental Physiology. 2011. Vol. 96 (4). P. 417–425.

16. Laan Mark ter. Neuromodulation of cerebral blood flow. Groningen, The Netherlands. Proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor. 2014.

17. Czosnyka M., Smielewski P., Piechnik S. Critical closing pressure in cerebrovascular circulation. Journal of Neurology, Neurosurgery. Psychiatry. 1999. Vol. 66. P. 606–611.

18. Plog B., Dashnaw M., Hitomi E. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system. Journal of Neuroscience. 2015. Vol. 35 (2). P. 518-526. doi: 0.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015.

19. Heistad D., Marcus M., Gross P. Effects of sympathetic nerves on cerebral vessels in dog, cat, and monkey. Am. Journal of Physiology Heart Circulation Physiology. 1978. Vol. 235. P. 544–552.

20. Dawson S., Panerai R., Potter J. Critical closing pressure explains cerebral hemodynamics during the Valsalva maneuver. Journal of Applied Physiology. 1999. Vol. 86. P. 675–80.

21. Richards H., Czosnyka M., Pickard J. Assessment of critical closing pressure in the cerebral circulation as measure of cerebrovascular tone. Acta Neurochirgica (Wien). 1999. Vol. 141. P. 1221–1227.

22. Michel E., Hillebrand S., von Twickel J. Frequency dependence of cerebrovascular impedance in preterm neonates: A different view on critical closing pressure. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism. 1997. Vol. 17. P. 1127–1131.

УДК: 616.8-009.62:616-001-089.168.1

Код специальности ВАК: 14.01.18, 14.01.20

СРАВНЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

М.В. Карельский[2], О.В. Военнов[2,3], Г.В. Калентьев[1], А.О. Трофимов[1,2], Р.И. Суханаев[4],

[1]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»,
[2]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[3]ГБУЗ «Городская больница № 30», г. Н. Новгород,
[4]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический противотуберкулезный диспансер»

Калентьев Георгий Вячеславович *– e-mail: georgyhause@mail.ru*

Изучена выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде в зависимости от выбранного метода анестезии. Обследовано 60 пациентов обоего пола. Больные разделены на три группы по 20 человек: группа 1 – ингаляционная анестезия (ИА); группа 2 – региональная анестезия (РА); группа 3 – тотальная внутривенная анестезия (ТВВА). У пациентов после РА в послеоперационном периоде отмечали снижение уровня кортизола крови, отсутствие боли после перевода в палату, тахикардии и артериальной гипертензии. У пациентов после ТВВА в послеоперационном периоде отмечено повышение уровня кортизола, однако болевой синдром, тахикардия и артериальная гипертензия отсутствовали. Через 24 часа на фоне высокого уровня кортизола регистрировался выраженный болевой синдром и, как следствие, умеренная тахикардия. Наибольшие значения уровня кортизола крови и выраженность болевого синдрома отмечались у больных после ТВВА, что свидетельствовало о более выраженной хирургической стрессовой реакции у пациентов, оперированных в условиях ТВВА, чем у пациентов, оперированных в условиях ИА и РА.

Ключевые слова: послеоперационный болевой синдром, сочетанная травма, анестезия, послеоперационное обезболивание.

We have studied the severity of pain in the postoperative period, depending on the method of anesthesia. We examined 60 patients of both sexes. The patients were divided into 3 groups of 20 people: group 1 – the inhalation anesthesia (IA); group 2 – regional anesthesia (RA); group 3 – total intravenous anesthesia (TIA). The patients after RA in the postoperative period had a decline in the blood levels of cortisol, absence of pain after the transfer to the ward and the lack of tachycardia and hypertension. The patients after TIA in the postoperative period did not have the tachycardia and hypertension, in spite of the increased levels of cortisol pain, but the next day on a background of high levels of cortisol were registered severe pain, moderate tachycardia and hypertension. The highest values of cortisol levels and the severity of pain were observed in patients after TIA, which indicated the more expressed surgical stress response in patients operated with TIA than patients operated with IA and RA.

Key words: postoperative pain, combined trauma, anesthesia, postoperative analgesia.

Введение

Многие реконструктивные операции, выполняемые у пострадавших с сочетанной травмой, высокотравматичны и представляют сложность не только для травматологов, но и в плане анестезиологического обеспечения.

Выбор анестезиологического пособия в отделениях анестезиологии и реанимации широк и представлен ингаляционной анестезией, тотальной внутривенной анестезией, а также регионарной анестезией, широко используемой у пострадавших с сочетанной травмой [1–5].

Проблема развития послеоперационной боли у данной категории пациентов особенно важна, так как длительное нахождение в отделениях сочетанной травмы накладывает свой отпечаток. Послеоперационная боль приводит к стимуляции симпатического отдела нервной системы с выраженной ноцицептивной импульсацией, что способствует формированию различных осложнений [6]. Современные положения ускоренной реабилитации пострадавших (fast-track) с сочетанными травмами требуют полноценного обезболивания, что снижает время стационарного лечения, стоимость, увеличивает количество пациентов, получающих специализированную помощь в условиях травмоцентров первого уровня. Таким образом, от выбора метода анестезии будет зависеть не только послеоперационный болевой синдром, но и дальнейший успех всего лечения [7–9].

Цель исследования: изучить выраженность болевого синдрома после этапных реконструктивных операций при различных вариантах анестезиологических пособий у пациентов с сочетанной черепно-мозговой травмой.

Материал и методы

С сентября 2011 по август 2012 г. проведено исследование, в которое вошли 60 пациентов, средний возраст составил 34 года (18–65 лет). В зависимости от выбранного метода анестезии пациенты были разделены на три группы по 20 человек. В 1-й исследуемой группе применяли

ингаляционную анестезию (ИА) севофлураном по общепринятой методике. Для проведения ингаляционной анестезии использовали наркозно-дыхательный аппарат «GE Avance» (США). Индукцию проводили с помощью дипривана, фентанила и недеполяризующего миорелаксанта рокурония бромида в рекомендуемых дозировках. Искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) осуществляли в режиме SIMV+PS+PEEP с ДО 6–8 мл/кг, ЧДД 9–10 дых./минуту (рекрCO_2 до 35 мм рт. ст.), FiO_2 0,45. После интубации трахеи начинали подачу севофлюрана с МАК 1–2 при потоке свежего газа 1 л/мин.

Во 2-й исследуемой группе использовали регионарную анестезию (РА) по методике комбинированной спинально-эпидуральной анестезии (КСЭА). Для выполнения спинальной анестезии использовали бупивакаин в расчете на рост пациента, а для продленной эпидуральной анестезии применяли ропивакаин в рекомендуемых дозировках.

В 3-й исследуемой группе применялась тотальная внутривенная анестезия (ТВВА) с применением дипривана, фентанила и недеполяризующего релаксанта рокурония бромида в рекомендуемых дозировках. ИВЛ осуществляли с параметрами 1-й исследуемой группы.

Премедикация в группах по своему составу не отличалась и включала атропин 0,1% раствор из расчета 0,1 мг/кг массы тела и 10 мг диазепама внутримышечно за 30 минут до поступления в операционную.

По возрасту, полу, длительности и характеру оперативного вмешательства больные в группах были сопоставимы между собой. Выполнялись следующие реконструктивные вмешательства: блокируемый интрамедуллярный остеосинтез бедренных костей, большеберцовых костей. Всем пациентам оперативные вмешательства проведены в запланированном объеме.

Средняя длительность операции составляла 95±11 мин, средняя длительность анестезии – 125±7 мин.

Послеоперационное обезболивание проводилось по принятой в клинике методике: трамадол гидрохлорид по 100 мг х 3 раза в день, при необходимости добавлялся промедол по 20 мг внутримышечно.

Обследование пациентов проводилось в четыре этапа: 1-й этап – перед операцией, 2-й этап – непосредственно после разреза кожи, 3-й этап – после перевода пациента в палату, 4-й этап – на следующий день, через 24 часа, после оперативного вмешательства. Исследовались балльная оценка выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), уровень кортизола крови с помощью иммуноэлектрохемилюминесцентного (ИЭХЛ) метода на анализаторе «Hitachi Elecsys 2010» (Германия), а также показатели гемодинамики – среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений (АДср, ЧСС), на мониторе пациента «Кардекс МАР-03» (Россия).

Обработка полученных результатов произведена с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. Средние значения представлены в виде M±m. Нормальность выборки проверена с помощью стандартного отклонения от среднего значения. Достоверность различия сравниваемых значений проверена с помощью критерия Стьюдента и критерия Вилкоксона. Достоверным считали различие значений при $p \leqslant 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При оценке интенсивности боли по ВАШ отмечено, что у всех пациентов в исследуемых группах перед оперативным вмешательством наблюдался умеренно выраженный посттравматический болевой синдром. Значения выраженности боли составляли от 1 до 3 баллов. Средние значения в группах находились в пределах от 1,95±0,16 до 2,35±0,2 балла без достоверных отличий.

В 1-й группе (ингаляционная анестезия) на 3-м этапе исследования выраженность боли составляла в среднем 4,45±0,4 балла, а на 4-м этапе исследования – 5,1±0,5 балла. Данный факт подтверждает наличие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, несмотря на назначение опиоидных анальгетиков. У 13 пациентов в группе с целью обезболивания применяли только трамадол гидрохлорид, а у 7 пострадавших потребовалось дополнительное назначение наркотического анальгетика промедола. В итоге суммарная доза трамадола гидрохлорида составила 6000 мг, а суммарная доза промедола – 140 мг (таблица 1).

У пациентов 2-й группы (регионарная анестезия) на 3-м этапе исследования болевой синдром на 75% был менее интенсивным, чем в 1-й группе, выраженность боли составляла в среднем 1,1±0,1 балла. При оценке результатов на 4-м этапе исследования выявлено, что выраженность боли достоверно была ниже 1-й группы на 27%, 3-й группы – на 35%, составляя в среднем 3,75±0,3 балла. Вместе с тем наличие болевого синдрома вызывало необходимость дополнительного введения трамадола гидрохлорида у 5 пациентов в дозе 300 мг/сутки, а у 15 больных – 200 мг/сутки. Суммарная доза трамадола гидрохлорида в группе составила 4500 мг. Назначение промедола потребовалось в одном случае, суммарная доза в данной группе составила 20 мг препарата.

У пациентов в 3-й группе (ТВВА) на 3-м этапе исследования болевой синдром отмечали лишь в 10 случаях с выраженностью боли в баллах на уровне 0,6±0,05, что было ниже на 87%, чем в 1-й группе. Достоверных отличий между 2-й и 3-й группами на данном этапе не отмечалось. К 4-му этапу исследования наблюдали повышение интенсивности боли до 4–7 баллов. Среднее значение составило 5,75±0,5 балла. Суммарная доза трамадола гидрохлорида составила 5000 мг. В восьми случаях потребовалось введение промедола, суммарная доза которого составила 160 мг.

Таким образом, динамика послеоперационного болевого синдрома после регионарной анестезии характеризовалась меньшими значениями выраженности боли и требовала минимального применения анальгетиков.

В нашем исследовании изучалась динамика уровня кортизола, отражающая степень активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой ситемы у пострадавших с сочетанной травмой при различных методах анестезиологического пособия. Повышение уровня кортизола свидетельствовало о степени стрессовой реакции на хирургическую травму, стимуляцию глюконеогенеза, модуляцию воспалительного ответа, с отражением на быстроте реабилитации пациентов.

У всех пациентов вне зависимости от вида анестезиологического пособия на 2-м этапе исследования межгрупповых

ТАБЛИЦА 1.
Суммарная доза анальгетиков в исследуемых группах

Группа	Суммарная доза трамадола гидрохлорида, мг	Суммарная доза промедола, мг
1	6000	140
2	4500	20
3	5000	160

ТАБЛИЦА 2.
Изменения АДср и ЧСС у больных в группах на этапах исследования

Группа пациентов	Показатель	Этапы исследования			
		1-й	2-й	3-й	4-й
1	АДср	103,1±5,9	88,4±4,7*	101,5±5,2	113,7±5,4
	ЧСС	94, 2±4,6	90,3±6,3	91,2±4,2	99,4±2,4
2	АДср	104,8±5,6	91,2±4,1*	98,4±4,4	101,2±4,5
	ЧСС	95,6±2,3	82,6±3,2*	87,4±3,2	85,1±2,9*
3	АДср	103,9±3,2	97,2±4,4	99,1±3,3	109,7±3,8
	ЧСС	93,4±2,8	86,2±2,2*	98,8±3,8	103,2±3,1*

***Примечание: *** *– показатель достоверно отличается от исходного значения (p≤0,05).*

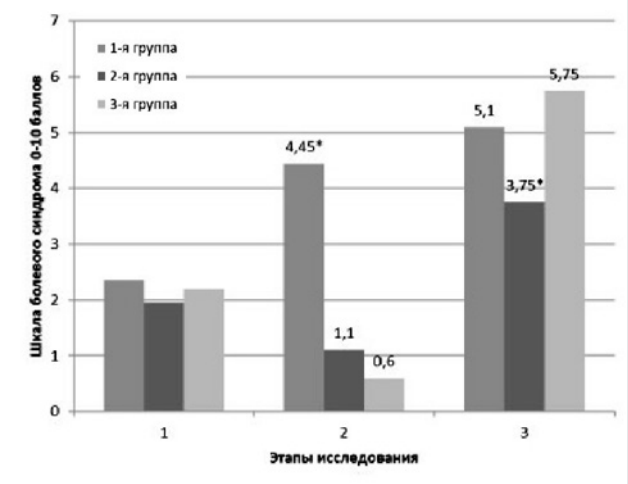


РИС. 1.
Динамика боли в баллах по ВАШ у обследованных больных на 1-, 3- и 4-ом этапах исследования.

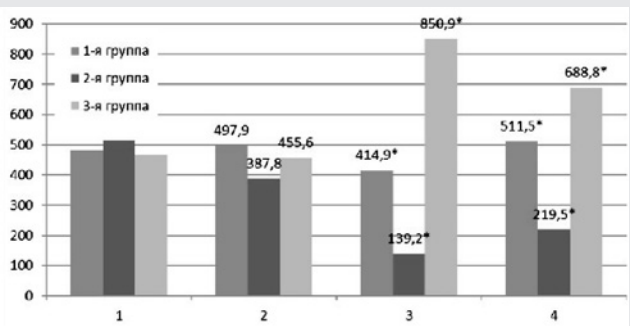


РИС. 2.
Изменения значений кортизола крови (нмоль/л) у обследованных больных.

Примечание к рис. 1 и 2: ** – результат достоверно отличается от результатов в других группах на данном этапе исследования (p≤0,05).*

различий в уровне кортизола не отмечалось и показатели достоверно не превышали референсных значений, что может свидетельствовать об адекватности анестезии. В последующем отмечена разнонаправленная динамика показателя. Значительное увеличение кортизола крови на 3-ем этапе исследования определялось только в 3-й группе пациентов, при одновременном снижении параметра в 1-й и 2-й группах. На данном этапе наименьшее значение кортизола крови определялось во 2-й группе (ниже на 84%), в 1-й группе ниже на 51% по сравнению с 3-й группой пациентов.

В динамике уровня кортизола крови значения, превышающие референсный интервал, отмечены у пациентов 3-й группы, что указывало на недостаточное купирование хирургической стрессовой реакции у пациентов. В 1-й группе уровень кортизола незначительно увеличивался к 4-му этапу, не превышая нормальных значений параметра, а во 2-й группе существенно понижался, что свидетельствовало о наилучшем блокировании хирургической стрессовой реакции (рис. 2).

При сопоставлении графиков динамики выраженности боли, дозы использованных наркотических анальгетиков и значений кортизола крови отмечено следующее. У пациентов после ингаляционной анестезии уровень кортизола после операции мало отличался от начальных значений, в то же время интенсивность боли на следующий день после операции была выражена, что требовало в 35% случаев промедола. У больных после регионарной анестезии значительно снижался уровень кортизола и интенсивность боли не была выраженной, что потребовало введения промедола лишь в 10% случаев. У пациентов после тотальной внутривенной анестезии увеличение кортизола крови совпадало с увеличением выраженности боли в послеоперационном периоде, что потребовало введения промедола в 40% случаев. По всей видимости, применение многокомпонентной анестезии и аналгезии с основой в виде регионарных блокад в большей степени позволяет блокировать выработку кортизола, нежели центральная анестезия и анальгезия, что лишний раз указывает на необходимость многокомпонентного обезболивания в периоперационном периоде.

При изучении показателей гемодинамики были выявлены следующие изменения АДср и ЧСС на этапах исследования.

У пациентов при ингаляционной анестезии (1-я группа) на 2-м этапе исследования регистрировали в сравнении с исходными значениями достоверное снижение АДср на 14%. На 3-м этапе АДср увеличивалось на 15% в сравнении с предыдущим значением, без достоверных отличий от исходных данных. К 4-му этапу отмечали лишь тенденцию к увеличению по сравнению с исходными значениями АДср на 10% (таблица 2). ЧСС достоверно не изменялась.

У пациентов с регионарной анестезией (2-я группа) отмечали снижение значений АДср и ЧСС на 2-м этапе на 15% и 14% соответственно, на 3-м этапе отмечали отсутствие достоверных отличий АДср и ЧСС от исходных данных. На 4-м этапе исследования достоверные отличия от исходных значений определялись в динамике ЧСС ниже на 10,1%.

У пациентов с ТВВА (3-я группа) на 2-м этапе регистрировали уменьшение ЧСС на 5%. На 3-ем этапе АДср и ЧСС достоверно не отличались от исходных параметров, а на 4-м этапе ЧСС превышала исходные значения на 11%.

Таким образом, у пациентов после ТВВА отмечали признаки повышения симпатической активности в виде увеличения ЧСС в сравнении с исходными значениями. У пациентов после ингаляционной анестезии отмечали снижение АДср лишь на 2-м этапе исследования, а у пациентов с регионарной анестезией определялось снижение симпатической активности уже во время операции и эта тенденция сохранялась до 4-го этапа исследования.

Выводы

Пациенты после ингаляционной анестезии севофлюраном, несмотря на невысокие значения кортизола крови, отмечали раннее появление болевого синдрома, который сохранялся через 24 часа и не сопровождался тахикардией и гипертензией.

После регионарной анестезии в послеоперационном периоде отмечалось снижение уровня кортизола крови, отсутствие боли после перевода в палату, тахикардии и артериальной гипертензии. Тем не менее, через 24 часа отмечался умеренный болевой синдром, без тахикардии и артериальной гипертензии.

У пациентов после ТВВА в послеоперационном периоде отмечено повышение уровня кортизола, однако болевой синдром, тахикардия и артериальная гипертензия отсутствовали. Через 24 часа, на фоне высокого уровня кортизола регистрировался выраженный болевой синдром и, как следствие, умеренная тахикардия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абазова И.С., Кабалоева М.В., Шебзухова Е.Х. Анестезиологическое пособие и современные методы интенсивной терапии сочетанных травм // Анестезия и интенсивная терапия при травме: тезисы докл. XI Съезд Федерации Анестезиологов и Реаниматологов. (Санкт-Петербург, 23-26 сент. 2008 г.). Санкт-Петербург, 2008. С. 177.

Abazova I.S., Kabaloeva M.V., Shebzuhova E.H. Anesteziologicheskoe posobie i sovremennye metody intensivnoj terapii sochetannyh travm // Anestezija i intensivnaja terapija pri travme: tezisy dokl. XI Sezd Federacii Anesteziologov i Reanimatologov. (Sankt-Peterburg, 23-26 sent. 2008 g.). Sankt-Peterburg, 2008. S.177.

2. Осипова Н.А. Послеоперационное обезболивание в России: клинические и организационные аспекты. Общая реаниматология. 2013. Т. 4. № 9. С. 5-10.

Osipova N.A. Posleoperacionnoe obezbolivanie v Rossii: klinicheskie i organizacionnye aspekty. Obshhaja reanimatologija. 2013. T. 4. № 9. S. 5-10.

3. Руденко М.И., Пасько В.Г., Унту Ф.И. Сочетанная анестезия в медицине критических состояний. Поликлиника. 2008. № 3. С. 6-7.

Rudenko M.I., Pas'ko V.G., Untu F.I. Sochetannaja anestezija v medicine kriticheskih sostojanij. Poliklinika. 2008. № 3. S. 6-7.

4. Рябов Г. А., Семенов В. Н., Терентьева Л. М. Экстренная анестезиология. М.: Медицина, 1983. С. 276-278.

Rjabov G. A., Semenov V. N., Terent'eva L. M. Jekstrennaja anesteziologija. M.: Medicina, 1983. – S. 276-278.

5. Цибуляк В. Н., Цибуляк Г. Н. Травма, боль, анестезия. М.: Медицина, 1994. С. 11-20.

Cibuljak V. N., Cibuljak G. N. Travma, bol', anestezija. M.: Medicina, 1994. S. 11-20.

6. Warfield C., Kalm C. Acute pain management. Programs in U.S. hospitals and experiences and attitudes among U.S. adults. Anestesiology. 1995. № 83. P. 1090-1094.

7. Husted H., Lunn T.H., Troelsen A., Gaarn-Larsen L., Kristensen B.B., Kehlet H. Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty? Acta Orthop. 2011. Vol. 6. № 82. С. 679–684.

8. Kainzwaldner V., Rachinger-Adam B., Mioc-Curic T., Wohrle T., Hinske L.C., Luchiting B., Ewert T., Azad S.C. Quality of postoperative pain therapy: evaluation of an established anesthesiology acute pain service. Anaesthesist. 2013. Vol. 7. № 62. P. 453–459.

9. Kehlet H. Labat Lecture 2005. Surgical stress and postoperative outcome – from here to where? Region. Anesth. Pain Med. 2006. № 31. P. 47-52.

УДК: 616.831-001-06-002-053.81

Код специальности ВАК: 14.01.11

ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ У ЮНОШЕЙ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМИ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯМИ

Л.Е. Корнилова, Е.Л. Соков, З.С. Таукенова, А.И. Нестеров, А.А. Корнилова

ГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Корнилова Людмила Евгеньевна *– e-mail: Lekornilova@mail.ru*

Были обследованы 35 призывников на военную службу с посттравматическими энцефалопатиями. Группу сравнения составили 27 здоровых мужчин аналогичного возраста. Болевой синдром оценивался при помощи визуально-аналоговой шкалы. Психологический профиль пациентов исследовался при помощи Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ). Выявлено, что наибольшие отклонения в психологическом статусе выявляются у призывников, перенесших внутричерепную травму в сознательном возрасте.

Ключевые слова: профиль личности, психоэмоциональные расстройства, посттравматическая энцефалопатия, лица призывного возраста.

The study involved 35 inductees with post-traumatic encephalopathy. Control group included 27 healthy individuals of similar age and gender. The pain syndrome was assessed using visual analogue scale. Psychological profile of patients was examined with Standardized Multifactorial method of Studying Personality (SMSP). It was found that the biggest disorders in psychological status were revealed in inductees, who endured intracranial trauma in the age of reason.

Key words: personality profile, psycho-emotional disorders, post-traumatic encephalopathy, inductees.

Многие авторы путем экспериментальных и клинических исследований показали, что в 50–90% случаев в отдаленном периоде внутричерепной травмы сохраняются и прогрессируют патологические изменения в различных участках головного мозга, которые клинически проявляются когнитивными, нейропсихологическими, вегетативными, двигательными и другими проявлениями [1, 2, 3], для обозначения которых используется термин «посттравматическая энцефалопатия» (ПЭ).

Посттравматические энцефалопатии лиц молодого возраста являются важной проблемой, актуальность которой определяется, прежде всего, высокой частотой данной патологии. До 50% молодых людей призывного возраста имеют в анамнезе разнообразные внутричерепные травмы, полученные как в перинатальном периоде, так и в течение дальнейшей жизни [2]. Около 30% призывников в Вооруженные Силы Российской Федерации имеют различные остаточные (резидуальные) посттравматические церебральные проявления, требующие специальной диагностики [4, 5]. Диагностика резидуальных посттравматических состояний у юношей является важным и ответственным моментом, так как необходима не только для своевременного выявления жизнеугрожающих состояний и проведения адекватного лечения, но и грамотного решения вопросов военно-врачебной экспертизы.

Вынесение ошибочных клинико-экспертных заключении влечет за собой крайне неблагоприятные последствия: направление в войска призывников с отклонениями в состоянии здоровья приводит к их досрочному увольнению из Вооружённых Сил, а гипердиагностика – к освобождению от службы практически здоровых лиц, что наносит обществу значительный моральный и материальный ущерб.

Цель исследования: изучить личностные особенности юношей призывного возраста с различными посттравматическими энцефалопатиями.

Материал и методы

Были обследованы 62 призывника на военную службу в возрасте от 18 до 27 лет. 35 призывников (56,5%), имеющих в анамнезе внутричерепную травму в различные возрастные периоды, составили основную группу. Из них резидуальная (перинатальная) энцефалопатия была выявлена у 11 человек (17,7%), посттравматическая энцефалопатия – у 10 человек (16,1%), смешанная энцефалопатия – у 14 призывников (22,6%). Наличие синдрома вегетативной дисфункции было выявлено у 20 призывников (57,1%), наличие синдрома внутричерепной гипертензии – у 24 призывников (68,6%), головокружение – у 19 призывников (54,3%), головная боль – у 33 призывников (94,3%). 27 призывников (43,5%) без ПЭ составили группу здорового контроля.

Всем призывникам были проведены детальный сбор анамнеза, клинический, алгический, нейропсихологический методы исследования. Диагноз посттравматической энцефалопатии подтверждался рентгенологически и путем магнитно-резонансной томографии. Клинический метод включал в себя исследование неврологического и соматического статуса. Количественная и качественная оценка болевого синдрома производилась с применением 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Психологический профиль исследовался при помощи Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) – сокращенного варианта опросника MMPI [6, 7, 8, 9].

Результаты исследований подвергались статистической обработке с использованием статистического пакета SpSS 16.0. Анализ закона распределения данных проводился с использованием теста Колмогорова–Смирнова, все исследуемые данные имели нормальное распределение. Достоверность различий в группах оценивалась с помощью критерия Стьюдента.

Результаты исследования

При осмотре юноши основной группы предъявляли жалобы на постоянные головные боли, боли в шее, усиливающиеся при статических нагрузках. Чаще всего головная боль характеризовалась такими словами, как «давящая», «сжимающая», «боль-страдание». Отмечалось, что боль обессиливает, вызывает чувство тревоги, угнетает, реже характеризовалась как тянущая, ноющая. Более чем у одной трети призывников оценивалась как умеренная и у половины пациентов как сильная. При проведении клинико-неврологического обследования выявлялась относительная бедность неврологической симптоматики. Наиболее часто встречались вестибулярная атаксия, вегетативные нарушения, позиционный горизонтальный нистагм.

Интенсивность головной боли по ВАШ в группе призывников с резидуальной энцефалопатией составляла 4,7±0,4 балла, не отличалась от интенсивности головной боли при смешанной энцефалопатии, которая составляла 5,2±0,4 балла ($p>0,05$) и была достоверно ниже интенсивности головной боли призывников с посттравматической энцефалопатией ($p<0,05$), которая составляла 7,6±0,6 балла. Данные шкал СМИЛ представлены в таблице.

При изучении психологического профиля шкала Достоверности в группе здорового контроля была ниже ($p<0,05$), чем в группе с резидуальной энцефалопатией, посттравматической энцефалопатией, смешанной энцефалопатией, что указывало на наличие бессознательного преувеличения имеющейся клинической симптоматики в группах с внутричерепными травмами. При этом изменения в группе призывников, получивших внутричерепную

ТАБЛИЦА.

Данные шкал достоверности, ипохондричности, шизоидности опросника СМИЛ у призывников

Шкалы, балл	Резидуальная энцефалопатия	Посттравматическая энцефалопатия	Смешанная энцефалопатия	Здоровый контроль
	(n=11)	(n=10)	(n=14)	(n=27)
Достоверности	55,3±2,9*	70,8±5,6* **	56,9±4,7*	49,3±3,0
Ипохондричности	59,3±3,9*	71,0±5,3* **	58,2±2,7*	55,7±2,4
Шизоидности	60,3±3,1*	71,0±5,3* **	57,2±2,6*	52,7±1,4

***Примечание:** *p<0,05 в сравнении групп призывников с ПЭ и здорового контроля, **p<0,05 в сравнении между типами ПЭ.*

травму в сознательном детском и юношеском возрасте, были максимальными.

Шкала Ипохондричности в группе здорового контроля была достоверно ниже ($p<0,05$), чем в группе с резидуальной энцефалопатией, посттравматической энцефалопатией, смешанной энцефалопатией. Уровень значения ипохондричности в группе посттравматической энцефалопатии превышал максимальные нормальные значения. Данные изменения указывали на «близость» призывников в группе с посттравматичексой энцефалопатией к астено-невротическому типу. Испытуемые с высокими показателями по этой шкале медлительны, пассивны, медленно приспосабливаются, плохо переносят смену обстановки, легко теряют равновесие в социальных конфликтах.

Шкала Шизоидности в группе здорового контроля была достоверно ниже ($p<0,05$), чем в группе с резидуальной энцефалопатией, посттравматической энцефалопатией, смешанной энцефалопатией. Изменения в группе призывников, получивших внутричерепную травму в сознательном возрасте, указывали на сочетание повышенной чувствительности с эмоциональной холодностью и отчужденностью в межличностных отношениях.

Обсуждение

Выявление психологических отклонений у лиц, перенесших внутричерепные травмы в различные жизненные периоды, позволило определить, что наибольшие отклонения в психологическом статусе выявляются у призывников, перенесших внутричерепную травму в сознательном возрасте. Последствия этой травмы сказываются не только на интенсивности цефалгического синдрома и других расстройств, но и на возможности самооценки имеющихся расстройств, бессознательном их усугублении и утяжелении, нарушении психофизиологической адаптации к стрессу и физическим нагрузкам.

Более низкие отклонения в группе призывников с резидуальной и смешанной (резидуальной и посттравматической) энцефалопатией, по-видимому, связаны с наличием интенсивных лечебных и реабилитационных мероприятий в младенческом, раннем детском, детском и раннем школьном возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Живолупов С.А. Патогенетические механизмы травматической болезни головного мозга и основные направления их коррекции / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, С.В. Коломейцев. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 10. С. 42-46.

Zhivolupov, S. A. Patogeneticheskie mehanizmy travmaticheskoj bolezni golovnogo mozga i osnovnye napravlenija ih korrekcii / S. A. Zhivolupov, I. N. Samarcev, S. V. Kolomejcev. Zhurn. nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. № 10. S. 42-46.

2. Одинак М.М. Структура боевой травмы мозга и организация оказания неврологической помощи на этапах медицинской эвакуации в вооруженных конфликтах. Военно-медицинский журн. 1997. № 1. С. 56-62.

Odinak M.M. Struktura boevoj travmy mozga i organizacija okazanija nevrologicheskoj pomoshhi na jetapah medicinskoj jevakuacii v vooruzhennyh konfliktah. Voenno-medicinskij zhurn. 1997. № 1. S. 56-62.

3. Kraus J.F. Epidemiology / J. F. Kraus, L. D. Chu. Washington: American Psychiatric Press. 2005. P. 3-26.

4. Соков Л.П., Соков Е.Л., Соков С.Л. Клиническая нейротравматология и нейроортопедия: Руководство. М.: ИД «Камерон», 2004.

Sokov L.P., Sokov E.L., Sokov S.L. Klinicheskaya nejrotravmatologiya i nejroortopediya: Rukovodstvo. M.: ID «Kameron», 2004.

5. Ядчук В.Н., Клепиков А.Н., Работкин О.С., Пашковский Р.Д., Чернова Т.А. Медицинское обеспечение подготовки граждан к военной службе. Военно-медицинский журнал. 2003. № 6. С. 20-24.

Jadchuk V.N., Klepikov A.N., Rabotkin O.S., Pashkovskij R.D., Chernova T.A. Medicinskoe obespechenie podgotovki grazhdan k voennoj sluzhbe. Voenno-medicinskij zhurnal. 2003. № 6. S. 20-24.

6. Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. Ниж. Новгород: Издательство НижГМА, 2004.

Grigor'eva V.N. Psikhosomaticheskie aspekty nejroreabilitatsii. Khronicheskie boli. Nizh. Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA, 2004.

7. Von Korff M., Simon G. The relationship between pain and depression. British Journal of Psychiatry. 1997. Suppl.30. P. 101-108.

8. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: учеб. Пособие. М.: Издательство: МЕДпресс-информ, 2005.

Mendelevich V.D. Klinicheskaya i meditsinskaya psikhologiya: ucheb. Posobie. M.: Izdatel'stvo: MEDpress-inform, 2005.

9. Соков Е.Л., Корнилова Л.Е., Соков Р.С. Особенности личностного профиля пациентов с хроническим болевым синдромом в спине и нижних конечностях. Медицинский альманах. Неврология. 2014. № 3 (33). С. 71-73.

Sokov E.L., Kornilova L.E., Sokov R.S. Osobennosti lichnostnogo profilja pacientov s hronicheskim bolevym sindromom v spine i nizhnih konechnostjah. Medicinskij al'manah. Nevrologija. 2014. № 3 (33). S. 71-73.

УДК: (616.831-002+616.36)-055.1-07
Код специальности ВАК: 14.01.11

РЕЦИДИВИРУЮЩИЙ СИНДРОМ РЕЙЕ У ВЗРОСЛОГО МУЖЧИНЫ – ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.А. Руина, А.В. Густов, А.А. Смирнов, А.Г. Логанова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Руина Екатерина Андреевна *– e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru*

В статье представлен клинический случай рецидивирующего синдрома Рейе у взрослого мужчины. Данное состояние впервые описано у детей во время вирусной инфекции при приеме салицилатов в качестве жаропонижающего средства. В приведенном примере синдром Рейе развился при приеме профилактической дозы ацетилсалициловой кислоты и имел рецидивирующий характер. Обсуждены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и прогноза этого заболевания.

Ключевые слова: синдром Рейе у взрослого пациента, ацетилсалициловая кислота, острая рецидивирующая печеночная энцефалопатия.

The article provides a clinical case of recidivous Reye 's syndrome of adult man. This condition was first described in children during viral infection after getting salicylates as antipyretic drug. In this case Reye's syndrome has developed after the preventive dose of acetylsalicylic acid and had recidivous character. The questions of etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment and prognos of this disease were discussed.

Key words: Reye 's syndrome of adult man, acetylsalicylic acid, acute recidivous liver encephalopathy.

Синдром Рейе (острая печеночная энцефалопатия) – это острое состояние, проявляющееся быстро прогрессирующей токсической энцефалопатией вследствие отека головного мозга и сопровождающееся жировой дегенерацией внутренних органов, прежде всего печени.

Данное заболевание впервые было описано в 1963 году патологоанатомом Рейе и его коллегами, которые сообщали о 21 ребенке с гриппом В, получавшем лечение препаратами ацетилсалициловой кислоты. Летальный исход наблюдался у 17 детей [1].

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний, пик был зарегистрирован с 1979 по 1980 год, описано 555 случаев. Шесть исследований случай-контроль, проведенных в Соединенных Штатах Америки между 1978 и 1989 годом, показали связь между синдромом Рейе и приемом аспирина во время вирусной инфекции у детей. Снижение частоты синдрома Рейе объясняется распространением рекомендаций Комитета по Безопасности лекарственных средств по ограничению использования аспирина у детей в возрасте до 12 лет во время вирусных заболеваний. В литературе описаны лишь единичные случаи заболевания у взрослых [2, 3]. В дальнейшем были выявлены другие препараты, вызывающие сходную клиническую картину. Такими являются ацедипрол, димедрол, амиодарон, кальция гомопантотенат и др. Описаны наследственные ферментопатии, проявляющиеся Рейе-подобным синдромом [4, 5].

Таким образом, принято выделять классический (аспирин-ассоциированный, идиопатический) и атипичный синдром Рейе (Рейе-подобные синдромы).

Важно отметить, что синдром Рейе развивался у больных, принимавших ацетилсалициловую кислоту в терапевтических дозах (15–27 мг/кг/сутки). В то же время в эксперименте было подтверждено, что принятие минимальной дозы аспирина не исключает развития данного синдрома.

Основным этиопатогенетическим механизмом повреждения митохондрий при классическом синдроме Рейе является прием салицилатов и текущая вирусная инфекция. После всасывания препарата его метаболизм осуществляется в митохондриях и эндоплазматической сети гепатоцитов до образования активных метаболитов. Ацетилсалициловая кислота in vitro способна увеличивать проницаемость ионных каналов внутренней мембраны митохондрий для ионов H+, приводя к ее деполяризации, набуханию митохондрий, торможению 3-й фазы и активации 4-й фазы дыхания, разобщению окислительного фосфорилирования, увеличению активности АТФ-азы с последующим энергодефицитом. Митохондрии с деполяризованной внутренней мембраной разрушаются в лизосомах [6].

В печени и крови больных возрастает активность липазы, происходит липолиз триглицеридов в составе липопротеидов очень низкой плотности с образованием жирных кислот. При синдроме Рейе нарушается митохондриальное β-окисление жирных кислот, снижается количество конечных продуктов их метаболизма – ацетил-КоА и кетоновых тел, и возникает дефицит аденозинтрифосфата. Удаление накапливающихся ацилкарнитинов происходит путем почечной экскреции, при этом уменьшается содержание свободного карнитина, необходимого для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии. В ответ на депрессию β-окисления в несколько раз усиливается ω-окисление

длинноцепочечных и среднецепочечных жирных кислот в микросомах печени, зависимое от цитохрома Р-450. Его продуктами являются дикарбоновые жирные кислоты, их содержание в крови коррелирует с выраженностью гипераммониемии и тяжестью состояния. Токсические жирные кислоты и их конъюгаты экскретируются через почки, вызывая ацидурию. Часть жирных кислот ресинтезируется в триглицериды, которые накапливаются в ткани печени и других органов, формируется микровезикулярный стеатоз [7].

Высокое содержание свободных жирных кислот в крови у больных с синдромом Рейе вызывает повреждение митохондрий нейронов, нейроглии и гепатоцитов с развитием энергодефицита и лактат-пируватного ацидоза.

Длинноцепочечные, среднецепочечные жирные кислоты и промежуточные продукты их метаболизма при участии простагландинов ингибируют ферменты синтеза мочевины из аммиака в печени, возникает гипераммониемия. Развивается алкалоз, что увеличивает сродство гемоглобина к кислороду и приводит к гипоксии тканей. Высокие концентрации аммиака стимулируют синтез глутамина из глутамата в нервной ткани. Накопление глутамина в клетках нейроглии приводит к повышению осмотического давления в них, набуханию астроцитов и в больших концентрациях вызывает отёк головного мозга, что коррелирует с выраженностью неврологических расстройств. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности, недостаточно синтезируется гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), основной тормозной медиатор [8].

После нарушения аэробного дыхания в митохондриях дефицит энергии компенсируется усилением анаэробного гликолиза, в то же время из-за недостатка кетоновых тел и ацетил-КоА ингибируется глюконеогенез. Возникающая гипогликемия при синдроме Рейе становится дополнительным фактором, нарушающим работу внутренних органов, особенно головного мозга.

В свою очередь, вирусные белки самостоятельно повреждают митохондрии, способствуя повышению проницаемости мембран и мобилизации железа для участия в перекисном окислении липидов. Имеющийся в организме α-токоферол способен связывать железо в хелатный комплекс и тем самым проявлять антиоксидантное свойство. У больных с синдромом Рейе его количество в плазме крови снижено. Опосредованное ингибирующее влияние вирусных частиц на митохондрии реализуется через индукцию образования провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6 [6].

Пик заболеваемости синдромом Рейе приходится на возрастную группу 5–14 лет (средний возраст – 7 лет), редко регистрируется у новорожденных и лиц старше 18 лет. Заболевание с одинаковой частотой встречается у лиц обоих полов. Описаны семейные случаи заболевания (2,9% имеют братьев или сестер с Рейе-подобным заболеванием в анамнезе), рецидивирующее течение регистрируется у 0,4% больных.

Клинические проявления варьируют в зависимости от тяжести синдрома. В течении классического синдрома Рейе выделяют четыре фазы: продромальную, начальную, фазу развернутого токсикоза и обратного развития. Продромальная фаза часто представлена острой респираторной вирусной инфекцией (60–80% случаев), ветряной оспой (20–30%), диареей вирусной этиологии (5–15%). Симптомы начальной фазы возникают через 3–7 дней. Характерным признаком является постоянная или повторяющаяся рвота, возникает сонливость, апатия, атаксия. К 5–7-му дню болезни нарастает гепатомегалия.

В фазу развернутого токсикоза пациент становится агрессивным, раздражительным, наблюдается психомоторное возбуждение, дезориентация. Энцефалопатия быстро прогрессирует в делирий и кому. Возникают генерализованные тонические судороги, которые трудно поддаются терапии. Наблюдается ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига и Брудзинского обычно отрицательные. Печень умеренно увеличена, нормальной или повышенной плотности. Желтуха обычно отсутствует.

Ранним признаком развернутого токсикоза является геморрагический синдром, который первоначально проявляется рвотой цвета кофейной гущи, в дальнейшем – гематурией и кровоточивостью из мест инъекций. Иногда отмечаются петехиальные высыпания.

Лабораторная диагностика синдрома Рейе заключается в проведении биохимического анализа крови. Ранним проявлением является рост концентрации аммиака в крови, но в конце 3–4-го дня его уровень снижается до нормального состояния. Уровень аммиака выше 350 мг/дл ассоциируется с плохим прогнозом. У пациентов отмечается повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы (в 3–20 раз выше нормы), свободных жирных кислот. Гипогликемия возникает у 40% пациентов. Уровень билирубина, содержание электролитов сыворотки в большинстве случаев остается нормальным. Нередко выявляют нарушение свертывания крови (удлинение ПТВ и АЧТВ). Показатели общего анализа крови обычно в пределах нормы.

При проведении люмбальной пункции выявляется повышение давления ликвора, отсутствуют признаки воспаления.

В случаях необходимости проведения дифференциальной диагностики с другими гепатопатиями решающее значение приобретает биопсия печени. При синдроме Рейе гистологическое исследование выявляет диффузную мелкокапельную жировую дистрофию гепатоцитов, особенно по периферии долек, исчезновение депонируемого гликогена, наличие центролобулярных некрозов и отсутствие воспалительных клеточных инфильтратов. При электронной микроскопии отмечается расширение эндоплазматического ретикулума и набухание митохондрий гепатоцитов, много пероксисом.

Диагностика энзимопатий возможна методом определения активности ферментов в культивируемых фибробластах кожи, лимфоцитах и нейтрофилах [10].

Клинические проявления синдрома Рейе неспецифичны, следовательно, он является диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика включает энцефалиты, менингиты, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания,

инфекционные лихорадки, нежелательные эффекты лекарственных препаратов, наследственные энзимопатии.

Лечение пациента с синдромом Рейе проводится в стационаре в отделении реанимации и интенсивной терапии. Положение больного на спине с приподнятым головным концом кровати на 10–45^0. Все манипуляции производят крайне осторожно, чтобы исключить повышение внутричерепного давления.

Необходимо парентеральное питание. Энергетическая ценность должна быть не менее 1500 ккал в день, чтобы снизить интенсивность катаболизма и гипераммониемии.

Медикаментозное лечение в первую очередь направлено на уменьшение отека головного мозга. Вводят 10–15% раствор альбумина, гипертонические растворы кальция хлорида, магния сульфата, маннитол, глюкокортикоиды. Для ликвидации гипогликемии используют концентрированные растворы глюкозы. Проводят дезинтоксикацию, коррекцию водно-электролитных и метаболических нарушений. Широко используются гепатопротекторы (эссенциале, легалон), которые способствуют регрессу жировой инфильтрации печени. Назначают L-карнитин, витамин Е, аскорбиновую кислоту, тиамин. Возможно проведение гемосорбции, гемодиализа, перитонеального диализа, в тяжелых случаях – трансплантация печени [11].

Прогрессирование синдрома Рейе может спонтанно останавливаться на любой стадии, с последующим выздоровлением через 5–10 дней, однако без лечения в 30–70% случаев он заканчивается летальным исходом.

Клинический пример: больной Н., мужчина, 39 лет. В марте 2016 года обратился с жалобами на общую слабость, головные боли давящего характера, преимущественно в теменно-затылочной области, сопровождающиеся тошнотой, слабость в правых конечностях, снижение памяти и внимания.

Из анамнеза заболевания известно, что до 2015 года чувствовал себя удовлетворительно, за медицинской помощью не обращался. По данным периодических медицинских осмотров отклонений не было.

В июле 2015 года при проведении диспансерного осмотра в общем анализе крови было выявлено повышение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита. С учетом данных о длительном стаже курения терапевтом был назначен аспирин 75 мг 1 раз в день. Через 14 дней на фоне незначительного повышения артериального давления до 130/70 мм рт. ст. впервые появились головные боли в правой теменно-затылочной области давящего характера, сопровождавшиеся тошнотой, почувствовал слабость в правых конечностях, онемение в них. Был госпитализирован в неврологическое отделение, при осмотре определялись правосторонний умеренный гемипарез, правосторонняя гемигипестезия при ясном сознании, менингеальные симптомы отсутствовали. На фоне проводимого лечения в течение суток симптоматика полностью регрессировала. Данный эпизод был расценен как транзиторная ишемическая атака в бассейне левой средней мозговой артерии. Выписан домой в удовлетворительном состоянии, рекомендовано увеличить суточную дозировку аспирина до 100 мг.

В сентябре 2015 года (через 1 месяц после приема аспирина) пациент потерялся по пути на работу, был найден на улице в сознании, однако не ориентировался во времени и месте, не узнавал родных, снова развилась слабость в правых конечностях, на расстоянии ощущался резкий запах аммиака. В течение последующих шести месяцев регулярно возникали пароксизмальные состояния (всего их было 6), больной их частично амнезирует. Данные эпизоды характеризовались цикличностью, возникали 1 раз в месяц и всегда продолжались семь дней. В первый день возникала выраженная общая слабость, сонливость, усиливалась головная боль, от больного на расстоянии ощущался резкий запах аммиака. Пациент становился раздражительным, агрессивным, в течение нескольких дней нарушалась ориентировка в месте и времени, нарастало двигательное возбуждение, появлялись грубые мнестические расстройства: забывал, как использовать столовые приборы, ел руками, не помнил имена детей, при частичной сохранности элементарных бытовых навыков (пользование туалетом). К 7-му дню симптоматика купировалась самостоятельно или на фоне внутривенного введения глюкозы, цитофлавина. Эпизоды в декабре и феврале 2016 характеризовались усугублением клинической симптоматики. На третий день заболевания, утром, развилась серия из 10 первично-генерализованных судорожных припадков, каждый длительностью от 30 до 60 секунд, с прикусом языка, в сознание между приступами не приходил. По поводу эпилептического статуса был дважды госпитализирован в отделение интенсивной терапии и реанимации. После лечения сохранялся умеренный правосторонний гемипарез.

Из анамнеза жизни известно, что раннее развитие протекало без особенностей. Отмечал частые ОРВИ (до 5–6 раз в год). Черепно-мозговые травмы отрицает. Наследственный анамнез отягощен по сердечно-сосудистым заболеваниям (отец пробанда в возрасте 55 лет перенес инфаркт миокарда с летальным исходом). Работал водителем автомобиля «Скорой медицинской помощи», с работой справлялся удовлетворительно, однако в ноябре 2015 года был уволен, так как возникшие пароксизмальные состояния расценили как результат злоупотребления алкоголем. Социально-бытовые условия удовлетворительные. Женат, воспитывает двоих детей. Употребление алкоголя отрицает, курит с 20 лет, до 10 сигарет в день. Аллергологический анамнез спокойный.

Соматический статус: состояние удовлетворительное, пациент нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. На коже лица сосудистые звездочки. Видимые слизистые оболочки бледной окраски, склеры слегка иктеричны. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 17 в минуту. Гемодинамика стабильная. Язык обложен белым налетом. Живот мягкий, безболезненный. Асцита нет. Печень пальпируется на 2 см от края реберной дуги.

Неврологический статус: сознание ясное, менингеальных знаков нет. Патологии со стороны черепных нервов не выявлено. Правосторонний умеренный гемипарез.

Мышечный тонус повышен по пирамидному типу в правых конечностях. Сухожильные рефлексы рук и ног D>S, положительный симптом Тремнера справа, патологические стопные знаки отсутствуют. В положении Ромберга не устойчив. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Чувствительных нарушений нет. Выявлены рефлексы орального автоматизма. Когнитивные функции тестировались с использованием Монреальской шкалы и оценены в 24 балла, при этом снижено внимание и объем кратковременной памяти.

Показатели общего анализа крови, общего анализа мочи, коагулограммы в норме. По данным биохимического исследования крови выявлена гипогликемия, гиперхолестеринемия, повышение уровня трансаминаз втрое. Уровень гликированного гемоглобина в норме, электролитный состав крови без патологии. Реакция Вассермана отрицательная. Маркеры вирусных гепатитов и антитела к ВИЧ не обнаружены.

По данным электрокардиограммы, рентгенографии органов грудной клетки патологии не выявлено.

Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга (рис.) с внутривенным контрастным усилением (Оптимарк, 0,5 ммоль/мл, 10 мл) на аппарате с мощностью магнитного поля 1,5 Тесла: в белом веществе преимущественно субкортикальных отделов обеих лобных, теменных долей визуализируются множественные очаги (всего 14) с патологическим гиперинтенсивным сигналом на T2ВИ, T2tirm и изоинтенсивным на T1ВИ. Очаги имеют округлую и овальную форму, четкие контуры и размеры от 1*1 до 7*3 и 5*4 мм, часть овальных очагов имеют ось, перпендикулярную оси тел боковых желудочков, признаков перифокальной реакции в окружающем веществе мозга и масс-эффект не выявлено. После введения контраста очагов патологического контрастирования в веществе полушарий мозга и мозжечка не выявлено. Заключение: МР-картина очаговых изменений белого вещества лобных и теменных долей обоих полушарий мозга дисциркуляторного характера.

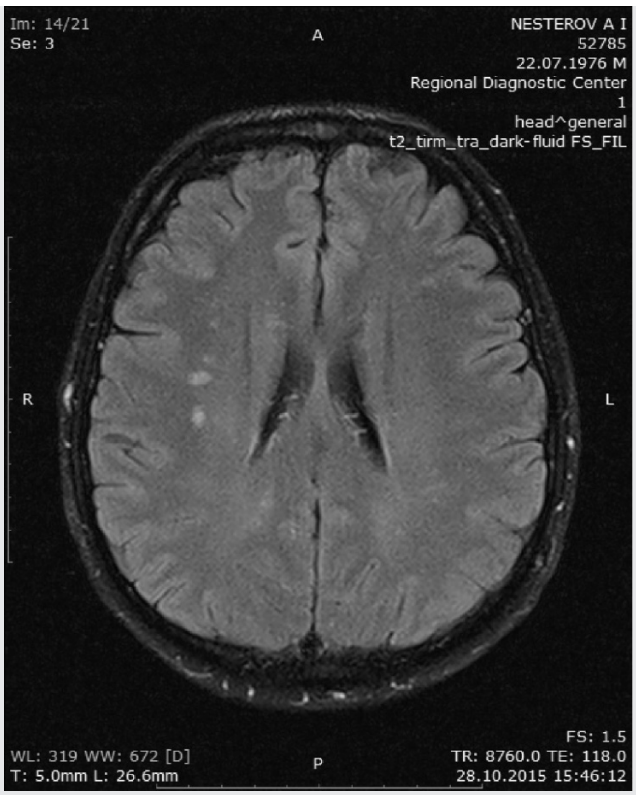


РИС.
Пациент Н., 39 лет. МРТ головного мозга в режиме T2 tirm, очаговые изменения паравентрикулярного и субкортикального белого вещества лобных и теменных долей, преимущественно справа.

Магнитно-резонансная ангиография: патологии не выявлено.

Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатомегалия, умеренные диффузные изменения паренхимы печени.

При исследовании глазного дна обнаружена начальная ангиопатия сетчатки, вены резко расширены.

Консультирован гематологом, ревматологом, эндокринологом, инфекционистом – патологии не обнаружено.

На основании жалоб, данных анамнеза, результатов обследования установлен диагноз: острая рецидивирующая печеночная энцефалопатия Рейе с правосторонним умеренным гемипарезом, с пароксизмальными делириозными расстройствами сознания, с гипертензионным и судорожным синдромом, когнитивными нарушениями.

Отменены препараты ацетилсалициловой кислоты.

Медикаментозная терапия в момент приступа включала введение 40% глюкозы 20 мл внутривенно струйно № 10, метипред 4 таблетки по 4 мг утром через день, эссенциале 5 мл внутривенно струйно № 10 ежедневно, аевит по 1 драже 3 раза в день 2 месяца.

Курсами рекомендован цитофлавин внутривенно капельно 10 мл № 10. Затем тиоктацид 600 мг внутривенно капельно № 10. Для уменьшения проявлений внутричерепной гипертензии диакарб 250 мг с препаратами калия в течение 3–5 дней с перерывом на 2 дня 1 месяц.

Катанамнез

Пациент находился под нашим наблюдением шесть месяцев. Самочувствие его улучшилось, головные боли стали беспокоить меньше, пароксизмов не наблюдалось. Однако после интенсивной физической нагрузки через три месяца дважды возникала дезориентация, появлялся запах аммиака, судорог не было. Состояния купировались введением 40% глюкозы внутривенно и цитофлавином. В контрольных лабораторных тестах вновь выявлено повышение печеночных трансаминаз.

С учетом рецидивирующего характера течения заболевания рекомендована пункционная биопсия печени. Пациент от ее проведения отказался.

Обсуждение

Согласно мировой статистике, в структуре острых и хронических заболеваний печени лекарственно-индуцированные поражения составляют от 0,7 до 20%. С патогенетической точки зрения выделяет две группы лекарственных поражений печени – токсические и идиосинкразические. Токсические поражения дозозависимые, предсказуемые, возникают в течение нескольких дней от начала терапии. В подавляющем большинстве случаев лекарственные гепатопатии развиваются по механизму идиосинкразии, непредсказуемо, в различные

сроки от начала приема препарата в обычных терапевтических дозах. Идиосинкразия возникает из-за особенностей строения ферментов, как генетически детерминированных, так и приобретенных (метаболический тип), или по механизму гиперчувствительности (иммунологический тип). Лекарственные поражения печени, обусловленные иммуноопосредованным механизмом, клинически проявляются гипертермией, сыпью, эозинофилией, лимфоаденопатией, формированием антиядерных антител. В приведенном нами клиническом случае развитие данного синдрома может быть обусловлено ферментопатией, которая клинически манифестировала при приеме аспирина.

Выявлены клинические особенности течения синдрома Рейе у взрослого мужчины. Во-первых, симптоматика развилась при приеме профилактичской дозы аспирина. Во-вторых, заболевание имело рецидивирующий характер, приступы возобновлялись даже после отмены препарата, несмотря на проводимую терапию. Помимо общемозговых симптомов, эпизодов нарушенного сознания, у пациента определялся очаговый неврологический дефицит в виде правостороннего гемипареза. По данным литературы синдром Рейе у взрослых встречается крайне редко, однако, учитывая широкое использование препаратов ацетилсалициловой кислоты, данный синдром должен рассматриваться в дифференциальной диагностике состояний с остро развившейся необъяснимой энцефалопатией и дисфункцией печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reye R., Morgan C., Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera. A disease entity in childhood. Lancet. 1963. Vol. 2. P. 749-752.

2. Kirkpatrick D.B., Ottoson C., Bateman L.L. Reye's Syndrome in an Adult Patient.West J Med. February. 1986. Vol. 144. № 2. P. 223–225.

3. Davis L.E., Komfeld M. Influenza A virus and Reye's syndrome in adults. J Neurol Neurosurg Psychiatry.1980. № 43. P. 516-520.

4. Бадалян Л.О., Берестов А.И., Блохин Б.М. и др. Журн. невропатол. и психиатр. 1990. № 8. С. 109-113.

Badalyan L.O., Berestov A.I., Blokhin B.M. i dr . Zhurn. nevropatol . i psikhiatr. 1990. № 8. P. 109-113.

5. Терещенко С.Ю., Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В. Наследуемый дефицит карнитин пальмитоилтрансферазы IA типа, как один из вариантов митохондриальных болезней с нарушением бета-окисления жирных кислот: диагностика и терапевтическая тактика. Медицинские науки. 2014. № 11. С. 847-854.

Tereshchenko S.YU., Smol'nikova M.V., Gorbacheva N.N., Shubina M.V. Nasleduyemyy defitsit karnitin pal'mitoiltransferazy IA tipa , kak odin iz variantov mitokhondrial'nykh bolezney s narusheniyem beta- okisleniya zhirnykh kislot : diagnostika i terapevticheskaya taktika. Meditsinskiye nauki. 2014. № 11. P. 847-854.

6. Венгеровский А.И., Батунина Н.О., Саратиков А.С., Синдром Рейе - тяжелое осложнение терапии салицилатами. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2000. Т. 63. № 2. С. 76-80.

Vengerovskiy A.I., Batunina N.O., Saratikov A.S., Sindrom Reyye - tyazheloye oslozhneniye terapii salitsilatami. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2000. Vol. 63. № 2. P. 76-80.

7. Weiner D.L., Bachur R.G. Reye Syndrome [Интернет].URL: http://emedicine.medscape.com/article/803683¬treatment (дата обращения 22.07.2016).

8. Биохимия: учебник / под ред. Е. С. Северина. 5-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2014. 768 с.

Biokhimiya: uchebnik / pod red . Ye. S. Severina. 5 -ye izd., ispr. i dop. M.: GEOTAR - Media, 2014. 768 p.

9. Майданник В.Г. Педиатрия: учебник для студ. высш. мед. учеб. заведений III—IV уровней аккредитации. 2-е изд., испр. и доп. Харьков: Фолио, 2002. 1125 с.

Maydannik V.G. Pediatriya: uchebnik dlya stud. vyssh. med. ucheb. zavedeniy III-IV urovney akkreditatsii. 2-ye izd., ispr. i dop. Khar'kov: Folio, 2002. 1125 p.

10. Оскирко А.Н., Кишкурно Е.П., Комир В.В., Млявая Т.В. Синдром Рея в педиатрической практике. Медицинский журнал. 2012. № 1.С. 139-148.

Oskirko A.N. , Kishkurno Ye.P. , Komir V.V., Mlyavaya T.V. Sindrom Reya v pediatricheskoy praktike . Meditsinskiy zhurnal . 2012. № 1.P. 139-148 .

11. Скоромец А.А. Соматоневрология: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2009. 655 с.

Skoromets A.A. Somatonevrologiya: rukovodstvo dlya vrachey. SPb.: SpetsLit, 2009. 655 p.

УДК: [616.831-002-092:612.017.1]-036.1

Код специальности ВАК:

СИНДРОМ CLIPPERS: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Е.А. Руина[1], А.А. Смирнов[1], К.С. Комшина[1], Е.В. Паршина[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко»

Руина Екатерина Андреевна *– e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru*

Синдром CLIPPERS – хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту по данным магнитно-резонансной томографии, отвечающее на терапию глюкокортикостероидными препаратами. В статье представлен подробный обзор литературных публикаций по данной теме. Рассмотрены этиология и патогенез, клинические проявления, картина магнитно-резонансной томографии CLIPPERS синдрома. Приведено собственное наблюдение синдрома CLIPPERS у мужчины 36 лет.

Ключевые слова: хроническое лимфоцитарное воспаление в мосту, отвечающее на терапию глюкокортикостероидами, CLIPPERS.

CLIPPERS syndrome is a chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids. The article provides a detailed review of the literature resources. The modern views on etiology, pathogenesis of CLIPPERS syndrome, the clinical signs, the general characteristics of the picture on MRI have been considered in this article. We report a clinical case of a 36-year-old patient with CLIPPERS syndrome.

Key words: chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids; CLIPPERS.

Введение

Синдром CLIPPERS (Chronic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids) – это хроническое лимфоцитарное воспаление с поражением моста, контрастным усилением периваскулярных пространств в мосту по данным магнитно-резонансной томографии, отвечающее на терапию глюкокортикостероидными препаратами.

Первое описание восьми случаев заболевания представлено в научной статье S. Pittock в 2010 году (Mayo Clinic College of Medicine, Соединенные Штаты Америки). В настоящее время в мире зарегистрировано около 50 случаев CLIPPERS-синдрома.

Этиология и патогенез синдрома CLIPPERS остаются неизвестными. В пользу иммунно-опосредованного воспалительного генеза заболевания говорят обнаружение при биопсии периваскулярных, Т-клеточных инфильтратов в очагах поражения, наличие контрастного усиления на магнитно-резонансной томографии и клинико-радиологический терапевтический ответ на иммуносупрессивную терапию. Одной из черт синдрома CLIPPERS является преимущественное вовлечение в процесс периваскулярного пространства моста и прилежащих областей головного мозга. Это объясняется наличием аутоантигенных эпитопов в периваскулярных тканях моста [1]. Учитывая анатомическое расположение малых интрааксиальных вен в стволе мозга, не исключается первичное воспаление в венозной системе.

Ствол мозга предрасположен к различным иммунным атакам, примером могут служить энцефалит Бикерстаффа, болезнь Бехчета, рассеянный склероз.

Эффекторами воспаления при CLIPPERS-синдроме являются Т-лимфоциты с превалированием CD4 клеток. В ходе иммунного ответа представление антигенов происходит при участии главного комплекса гистосовместимости класса II (MCH II). С помощью MCH II CD4 Т-лимфоциты распознают продукты протеинов экзогенного происхождения, в то время как MCH I представляет эндогенные пептиды CD8 Т-лимфоцитам. Таким образом, при синдроме CLIPPERS имеется больше данных о механизме Т-клеточного ответа на антигены окружающей среды, чем на внутриклеточные антигены (внутриклеточные инфекции, аномальные белки при опухолевом процессе). Триггерные факторы иммунно-опосредованного ответа остаются невыясненными. В литературе имеются единичные работы, указывающие на ассоциацию данного синдрома с вирусными гепатитами [2], применением цитостатической терапии при лимфоме Ходжкина [3], предшествующей заболеванию вакцинацией против гриппа [4]. В ряде случаев перед появлением неврологической симптоматики имела место вирусная инфекция с лихорадкой [5].

Наиболее частые симптомы в дебюте синдрома CLIPPERS – это атаксия и диплопия. Реже дебют представлен дизартрией, чувствительными расстройствами на лице. Встречаются такие проявления, как головокружение, тошнота, дизгевзия, тиннитус, нистагм, парестезии, чувствительные нарушения в конечностях, спастичность [6]. У некоторых больных описаны кожные проявления - индуцированный аннулярный эритроматоз [7]. Биопсия кожи выявляет лимфогистиоцитарный инфильтрат в дерме, подкожной клетчатке, расположенный периневрально [8].

В большинстве случаев клинические симптомы развиваются подостро (в течение 3 дней – 3 месяцев). При этом

они имеют тенденцию к быстрой прогрессии и утяжелению [5]. Тем не менее, по данным литературы, летальные исходы при CLIPPERS-синдроме встречаются редко, что, возможно, связано с проведением глюкокортикостероидной терапии.

Диагностика данного синдрома базируется на нейровизуализационных исследованиях. Магнитно-резонансная томография выявляет точечные и тяжистые очаги поражения в мосту, гипоинтенсивные при сканировании в режиме Т1, гиперинтенсивные в режимах Т2 и FLAIR [9]. При контрастном усилении очаги накапливают контраст. Такая специфическая МР-картина поражения моста носит название «соли с перцем». В дополнение к классической инфратенториальной локализации, описанной Pittock и его коллегами [10], в патологический процесс могут включаться и супратенториальные периваскулярные пространства. Также подобные очаги были найдены в мозжечке, среднем мозге, субкортикально-кортикальных областях обоих полушарий [11]. Размер и количество очагов уменьшаются по мере увеличения расстояния очага от варолиева моста [12]. Дополнительной находкой на магнитно-резонансной томографии можно считать лакунарные инфаркты, которые, как полагают некоторые исследователи, являются результатом распространения «периваскулярной болезни» – периваскулярного инфильтрата, способствующего окклюзии лентикостриарных сосудов [6].

Для диагностики синдрома CLIPPERS рекомендовано исследование ликвора, где обнаруживается повышенный титр антител против миелинового олигодендроцитарного гликопротеина (анти-МОГ-АТ), β-2 микроглобулина, общего белка, небольшой лимфоцитарный плеоцитоз. Рост уровня β-2 микроглобулина в цереброспинальной жидкости часто свидетельствует о вовлечении центральной нервной системы при лейкемии или лимфоме, но следует учитывать, что его повышение происходит и при CLIPPERS-синдроме [12]. В качестве дифференциальной диагностики с инфекционными, онкологическими заболеваниями, болезнями соединительной ткани используются микроскопическое, культуральное исследования ликвора, полимеразная цепная реакция, проточная цитометрия, определение уровня ангиотензин-превращающего фермента, антитела к кардиолипину, к β-2-гликопротеину, антинейтрофильные цитоплазматические антитела, антитела к аквапорину – 4, антинуклеарные антитела, в том числе антитела к двуспиральной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) [13].

При проведении биопсии выявляются изменения в сосудах малого диаметра в белом веществе мозга в виде периваскулярного и внутристеночного воспалительного процесса, скопление преимущественно CD4 Т-лимфоцитов без цитологической атипии. Имеются единичные описания мультифокального гиалиноза малых сосудов в белом веществе у пациента с синдромом CLIPPERS, не страдавшего гипертонической болезнью, с отсутствием отложения PAS-положительных веществ (гликогена, гликопротеинов, гликозаминогликанов) в сосудах [6]. Периваскулярные инфильтраты в центральной нервной системе обнаруживаются не только при CLIPPERS-синдроме, но и при первичной лимфоме головного мозга, лимфогранулематозе [14]. Пациенты с синдромом CLIPPERS в течение первого года должны наблюдаться на предмет исключения лимфопролиферативных заболеваний.

В лечении синдрома CLIPPERS применяется кортикостероидная терапия. Проводится пульс-терапия метилпреднизолоном в дозе 1 г ежедневно в течение 1 недели с переходом на таблетированный прием. При неэффективности используется метотрексат 10 мг 1 раз в неделю [5]. Кроме того, есть опыт применения интерферона β 1А в лечении синдрома CLIPPERS [15]. В литературе описываются единичные случаи эффективного лечения синдрома CLIPPERS гидроксихлорохином [16], а также комбинацией противотуберкулезных препаратов, без назначения глюкокортикостероидной терапии [17].

Клиническое наблюдение

Пациент Б., 38 лет, работал разнорабочим в пищевой промышленности. Работа была связана с физическими нагрузками. Первыми признаками заболевания были изменение походки в виде шаткости, периодические головокружения несистемного характера, возникшие в 2009 году. Заболевание развивалось постепенно, острых эпизодов ухудшения самочувствия не отмечал. За медицинской помощью не обращался, продолжал работать, однако пациента не раз останавливали сотрудники милиции, подозревая его в употреблении алкоголя. С февраля 2014 года пациент стал поперхиваться твердой пищей, отмечал затекание жидкой пищи в нос, появилось постоянное покашливание. Походка ухудшалась, передвигался без посторонней помощи, однако несколько раз падал. В июле 2014 появилось онемение правой половины лица, двоение в глазах при взгляде в стороны, нарушение речи в виде нечеткости, носового оттенка голоса. С осени 2014 года у пациента возникли головные боли с локализацией в затылочной области, усиливающиеся при наклонах, а также в утренние часы, боли сопровождались тошнотой и нарушением зрения. Обратился за медицинской помощью в ноябре 2014 года, было заподозрено демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы.

Из анамнеза известно, что пациент проживал с женой, детей не имел. Родители больного здоровы. Старший брат умер в результате эпилептического статуса.

При поступлении предъявлял жалобы на двоение в глазах, нарушение речи, глотания, шаткость при ходьбе, головокружение, онемение правой половины лица и правых конечностей, периодические головные боли в области затылка.

При объективном обследовании на момент поступления выявлены стигмы дизэмбриогенеза – особенности строения лицевого скелета, готическое небо, глубокий прикус, аномалии строения зубов, низко посаженные уши, «вколоченные» пальцы на ногах, стопа Фридрайха. Проведено исследование неврологического статуса: пациент контактен, полностью ориентирован в месте, времени, собственной личности. Черепные нервы: зрение не нарушено, конвергенция сохранена, горизонтальный выраженный нистагм при взгляде вправо и влево, движения глазных яблок в полном объёме, диплопия при взгляде в стороны, точки выхода тройничного нерва безболезненны, лицо симметричное, слух сохранен, речь с носовым оттенком, фонация мягкого неба недостаточная, дисфагия. Глоточный и корнеальный рефлекс снижен с двух

сторон. Нижнечелюстной рефлекс не вызывается. Язык расположен по средней линии, гипотрофии и фасцикуляций не определяется. Сухожильные рефлексы с рук и ног симметричны, оживлены, положительные рефлексы орального автоматизма. Симптом Бабинского положителен с двух сторон. Брюшные и подошвенные рефлексы не вызываются. Снижение мышечной силы до 4 баллов в правой руке. Поверхностная чувствительность – гемигипестезия лица слева и туловища справа, глубокая чувствительность сохранена. В позе Ромберга (особенно усложненной) не устойчив, координаторные пробы (пальценосовую и пяточно-коленную) выполняет с негрубой интенцией. При закрытых глазах атаксия усиливается. Выявлена асинергия Бабинского. Проба на гиперметрию положительна слева. Функция тазовых органов сохранена. Походка атактическая.

В общих анализах крови и мочи патологии не обнаружено. В биохимическом анализе крови показатели аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, альбумина, общего белка, глюкозы, гаптоглобина, щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, мочевой кислоты, общего билирубина, электролитов, лактатдегидрогеназы, креатинина, мочевины были в пределах нормы.

Обследование не выявило антител класса M и G против вируса клещевого энцефалита.

Реакция Вассермана была отрицательной. Австралийский антиген, антитела к вирусу гепатита С, вирусу иммунодефицита человека не были обнаружены.

Для исключения болезней соединительной ткани, антифосфолипидного синдрома, васкулитов был проведен скрининг на антиядерные антитела, антитела к двуспиральной ДНК, антитела к кардиолипину, к В2-гликопротеину, антинейтрофильные цитоплазматические антитела – данные обследования дали отрицательный результат.

Консультация нейроофтальмолога: глазные яблоки спокойные, безболезненные, среды прозрачные. Зрачково-моторных нарушений нет. Глазное дно: диски зрительных нервов небольшие, симметричные бледно-розовые, границы четкие. Артерии на глазном дне сужены, извиты, калибр их неравномерный. Вены без особенностей. Патологических очагов на глазном дне не обнаружено.

На флюорограмме грудной клетки патологии выявлено не было.

Магнитно-резонансная томограмма (МР-томограмма), проведенная в феврале 2014 года, выявила зону неоднородного сигнала 4,7*4,3*2,6 см в варолиевом мосту с выраженным перифокальным глиозом, а также участками округлой формы с ликворными характеристиками (рис. 1–3). После введения контрастного вещества наблюдалось усиление МР-сигнала в области моста.

На МР-томограмме, выполненной в ноябре 2014 года, динамики не наблюдалось.

Пациент был консультирован нейрохирургом, который не обнаружил данных, отвечающих за глиому моста.

На фоне проводимого лечения (пульс-терапия 1000 мг метилпреднизолоном внутривенно капельно в течение 5 суток) наблюдалось улучшение глотания, однако, сохранялись пирамидная недостаточность в правой руке и атаксия при ходьбе. Пациент был выписан с назначением внутрь метилпреднизолона в дозе 48 мг через день.

Заключение

Особенностями клинической картины в описанном случае явились дебют заболевания в молодом возрасте, медленно прогрессирующее течение заболевания. Наличие множественных стигм дизэмбриогенеза не исключает генетическую предрасположенность к данному состоянию. При грубом воспалительном процессе в области моста двигательные расстройства были выражены незначительно, ядром клинической картины была мозжечковая атаксия в сочетании с бульбарным синдромом. При проведении магнитно-резонансной томографии, помимо характерного симптома «соли с перцем» магнитно-резонансной томографии, была обнаружена киста в области варолиева моста, образование которой, вероятно, связано с перенесенным лакунарным стволовым инсультом. Инсульт может быть следствием окклюзии

РИС. 1.
МР-томограмма больного Б., 36 лет, в режиме Т1 в сагиттальной проекции до лечения: зона неоднородного сигнала 4,7*4,3*2,6 см с выраженным перифокальным глиозом, а также участками округлой формы с ликворными характеристиками.

РИС. 2.
МР-томограмма больного Б., 36 лет, в режиме Т1 во фронтальной проекции до лечения: зона неоднородного сигнала 4,7*4,3*2,6 см с выраженным перифокальным глиозом, а также участками округлой формы с ликворными характеристиками.

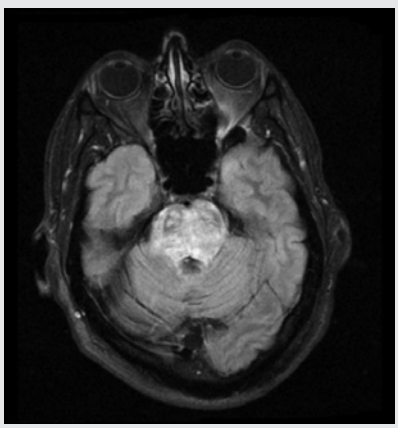


РИС. 3.
МР-томограмма больного Б., 36 лет, в режиме FLAIR в аксиальной проекции до лечения: зона неоднородного сигнала 4,7*4,3*2,6 см с выраженным перифокальным глиозом, а также участками округлой формы с ликворными характеристиками.

мелких сосудов ствола на фоне хронического лимфоцитарного воспаления в мосту. Пациент поступил в стационар через 5 лет от появления первых симптомов. Таким образом, отмечалась поздняя диагностика данного синдрома, но проведенная терапия глюкокортикостероидными препаратами стабилизировала его состояние на несколько месяцев, хотя и не имела драматического эффекта. Клиническую и радиологическую динамику не удалось оценить в дальнейшем, так как пациент умер в результате несчастного случая в январе 2015 года.

Для установления диагноза наиболее информативным методом является магнитно-резонансная томография. Дифференциальная диагностика данного синдрома должна проводиться с центральным понтинным миелинолизом, болезнью Бехчета, энцефалитом Бикерстаффа, инсультом, опухолями, метастазами рака, лимфомой, рассеянным склерозом с изолированным поражением моста. Поэтому тесное междисциплинарное сотрудничество неврологов и радиологов является залогом успеха в лечении пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Pittock S.J., Debruyne J., Krecke K.N., Giannini C., van den Ameele J., De Herdt V., et al. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivas cular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS). Brain. 2010. Vol. 133. № 9. P. 2626–2634.

2. Weng C.F., Chan D.C., Chen Y.F., Liu F.C., Liou H.H. Chronic hepatitis B infection presenting with chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS): a case report. Journal of Medical Case Reports. 2015. № 9. P 266.

3. Mashima K., Suzuki S., Mori T., Shimizu T., Yamada S., Hirose S., Okamoto S., Suzuki N. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids (CLIPPERS) after treatment for Hodgkin's lymphoma. International Journal of Hematology. 2015. Vol. 102. № 6. P. 709-712.

4. Hillesheim P.B., Parker J.R., Parker J.C. Jr. Escott E., Berger J.R. Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroinds following influenza vaccination. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2011.Vol. 136 № 6. P. 681-685.

5. Reddy S.M. CLIPPERS: A case report and review of literature. An Indian Acad Neurol. 2015. Vol. 18. № 3. P. 345-347.

6. Saigal G., Quencer R. Acute lacunar infarcts in CLIPPERS: is the chronic infiltrative lymphocytic perivascular disease process to blame? Neuroradiology Journal. 2013. Vol. 26. № 6. P. 629-635.

7. Smith A., Matthews Y., Kossard S., Turner J., Buckland M.E., Parratt J. Neurotropic T-cell lymphocytosis: a cutaneous expression of CLIPPERS. Journal of Cutaneous Pathology. 2014. № 41. P. 657–662.

8. Kleinschmidt B.K., Matthew West. CLIPPERS With Chronic Small Vessel Damage: More Overlap With Small Vessel Vasculitis? J Neuropathol Exp Neurol. 2014. Vol. 73. № 3. P 262-267.

9. Taieb G., Duran-Pena A., de Chamfleur N.M., Moulignier A., Thouvenot E., Allou T., Lacour A., Hoang-Xuan K., Pelletier J., Labauge P. Punctate and curvilinear gadolinium enhancing lesions in the brain: a practical approach. Neuroradiology.2016. Vol. 58. № 3. P. 221-235.

10. Gul M., Chaudhry A.A., Chaudhry A.A., Sheikh M.A., Carsons S. Atypical presentation of CLIPPERS syndrome: a new entity in the differential diagnosis of central nervous system rheumatologic diseases. Journal of Clinical Rheumatology. 2015. Vol. 21. № 3. P 144-148.

11. Mosqueira A. J., Gilo F., Carreras T., Barbosa A., Meca-Lallana. CLIPPERS syndrome with atypical distribution of lesions in magnetic resonance imaging of the brain. Canneti Hospital Universitario de la Princesa. 2013. Vol. 57. № 8. P. 354-358.

12. Fujisawa N., Oya S., Mori H., Matsui T. Chronic Lymphocytic Inflammation with Pontine Perivascular Enhancement Responsive to Steroids with a Significant Elevation of β-2 Microglobulin Levels. Korean Neurosurg Soc. 2015. Vol. 58. № 5. P. 487-490.

13. Mkael Symmonds, Patrick J. Waters, Wilhelm Kuker, M. Isabel Leite, and Ursula G. Schulz. Anti-MOG antibodies with longitudinally extensive transverse myelitis preceded by CLIPPERS. Neurology. 2015. Vol. 84. № 11. P. 1177–1179.

14. Hjalmar J. De Graaff, Mike P. Wattjes, Annemieke J. Rozemuller, Axel Petzold, Joep Killestein. Should CLIPPERS Be Considered a Prelymphoma State or a New Inflammatory Disease? JAMA Neurol. 2013. Vol. 70. № 7. P. 915-918.

15. Rico M., Villafani J., Tunon A., Mateos V., Oliva-Nacarino P. IFN beta 1a as Glucocorticoids-Sparing Therapy in a Patient with CLIPPERS. J Case Rep. 2016. Vol. 27. № 17. P. 47-50.

16. Boon Loong Tan, MB, B.Ch, corresponding author Marc Agzarian, and David W. Schultz. CLIPPERS: Induction and maintenance of remission using hydroxychloroquine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015. Vol. 2. № 1. P. 56.

17. Nicolas Mele, Vincent Guiraud, Pierre Labauge, Catherine Oppenheim, Jean Louis Mas and Guillaume Taieb. Effective antituberculous therapy in a patient with CLIPPERS: New insights into CLIPPERS pathogenesis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2014. Vol. 1. № 1 P. 6.

УДК: 616.858:616.831+615.841

Код специальности ВАК: 14.01.11

ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ГЛУБИННЫХ СТРУКТУР МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА. АЛГОРИТМ ОТБОРА БОЛЬНЫХ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Е.А. Александрова[1], А.В. Густов[1], Е.В. Паршина[2], К.М. Беляков[2], И.В. Бородачева[2], О.А. Подлиток[2], С.В. Макушина[2],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Александрова Екатерина Александровна *– e-mail: dalex1970@mail.ru*

Обследованы 56 больных с развернутой и поздней стадиями болезни Паркинсона, которые могли быть рассмотрены как потенциально нуждающиеся в нейрохирургическом лечении – электростимуляции глубинных структур мозга. Разработан алгоритм отбора пациентов с развернутой и поздними стадиями болезни Паркинсона на нейрохирургическое лечение – имплантацию системы для электростимуляции глубинных структур мозга в отдаленных нейрохирургических центрах, включающий в себя два этапа для маломобильных пациентов – амбулаторный и стационарный. Разработка алгоритма направления на нейрохирургическое лечение сократила «путь» маломобильного больного от поликлиники до нейрохирургического центра. Проведение электростимуляции глубинных структур мозга при болезни Паркинсона позволило значительно улучшить состояние пациентов – повысить функциональную активность на 55%, уменьшить выраженность моторных нарушений на 55%, уменьшить дозу препаратов леводопы в два раза.

Ключевые слова: электростимуляция глубинных структур мозга, болезнь Паркинсона, отбор больных.

The study involved 56 patients with extensive and late stages of Parkinson's disease, which could be considered as potentially in need for deep brain stimulation (DBS). We designed the algorithm for selecting of patients for DBS in remote neurosurgical centers wich includes two stages – outpatient and inpatient. The development direction of the algorithm for deep brain stimulation selection reduced the «way» of low- mobility patients to the remote neurosurgical centers. Deep brain stimulation in Parkinson's disease has greatly improved the condition of patients – improved functional activity by 55%, reduce the severity of motor disorders by 55%, reduce the dose of levodopa twice.

Key words: deep brain stimulation; Parkinson disease; patients selection.

Введение

В последние годы достигнут значительный прогресс в лекарственной терапии болезни Паркинсона. Однако медикаментозная терапия развернутых и поздних стадий не всегда эффективна и порой сопровождается возникновением побочных явлений в виде инвалидизирующих симптомов, существенно ограничивающих жизнедеятельность пациентов [1, 2].

Наибольшее ограничение жизнедеятельности вызывают моторные флюктуации – колебания двигательной функции пациента вплоть до полной обездвиженности. Развитие моторных флюктуаций зависит от давности заболевания. Они возникают у 30–60% больных при давности болезни 4–5 лет, а при продолжительности болезни 15 лет – у 96% пациентов. Лекарственные дискинезии встречаются у 50–90% больных, длительно (более 5 лет) получающих препараты леводопы [1, 2].

Таким образом, лечение болезни Паркинсона на развернутой и поздних стадиях представляет собой непростую задачу, требует значительных экономических затрат, как прямых, связанных с необходимостью назначения большого количества препаратов, так и непрямых, связанных с ограничением трудовой деятельности самого больного и ухаживающих лиц [3].

Высокоэффективным способом лечения поздних и развернутых стадий болезни Паркинсона, преодоления моторных флюктуаций и лекарственных дискинезий признана электростимуляция глубинных структур мозга [4, 5].

Преимуществом электростимуляции глубинных структур мозга, по сравнению с деструктивными методами лечения, является возможность получить максимальный эффект при минимальных побочных явлениях [6, 7].

В случае успешной электростимуляции субталамического ядра уменьшается тяжесть периодов выключения, сокращается их продолжительность; дозу противопаркинсонических препаратов удается снизить на 50% [8, 9].

Однако, существует достаточно большое количество противопоказаний и ограничений для электростимуляции глубинных структур мозга при болезни Паркинсона [4, 10].

При недооценке этих ограничений и противопоказаний ошибочное направление в специализированный центр маломобильных пациентов усугубляет нарушения их нервно-психического статуса.

Некорректный отбор пациентов, направляемых в специализированные центры, на предварительном этапе составляет свыше 60%, что приводит к отказу в нейрохирургическом лечении или является одной из основных причин неэффективности этого вида лечения [11, 12].

Совершенно очевидно, что нужен тщательный отбор пациентов для проведения хирургического вмешательства – стимуляции глубинных структур мозга в отдаленных нейрохирургических центрах [13, 14].

Целью настоящей работы была разработка алгоритма отбора пациентов с болезнью Паркинсона на нейрохирургическое лечение – имплантацию системы для электростимуляции глубинных структур мозга.

Материал и методы

Нами были обследованы 56 больных с развернутой и поздней стадиями болезни Паркинсона, которые могли быть рассмотрены как потенциально нуждающиеся в нейрохирургическом лечении. Среди них 23 мужчины и 33 женщины в возрасте от 29 до 70 лет, средний возраст составил 57,63±7,5 года, возраст дебюта – 49,1,1±7,4 года, средняя продолжительность заболевания – 8,64±3,29 года. Болезнь Паркинсона 3-й степени тяжести по Хен–Яру наблюдалась у 40 человек, четвертая – у 16 пациентов. Инвалидность 1-й группы была у 2 пациентов, 2-й группы – у 34 больных, 3-й группы – у 17 человек; инвалидности не было только у 6 больных, достигших пенсионного возраста. Всем пациентам проводилось углубленное неврологическое исследование, включавшее использование унифицированной шкалы болезни Паркинсона в периодах «включения и выключения», исследование когнитивных функций с использованием краткой шкалы оценки психического статуса, а также магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ). Осуществлялась оптимизация медикаментозной терапии с применением метаболических предшественников дофамина (леводопа-бензеразид, леводопа-карбидопа), препаратов-стимуляторов дофаминовых постсинаптических рецепторов (агонисты дофаминовых рецепторов – прономан (пирибедил), прамипексол, ропинирол), средств, замедляющих катаболизм дофамина (ингибитор МАО-В-разагилин), блокаторов глутаматных NMDA-рецепторов, осуществляющих ингибирование обратного захвата, усиление высвобождения, мягкую стимуляцию дофаминовых рецепторов (амантадины), центральные блокаторы М-холинорецепторов (тригексифенидил, бипириден). При невозможности подбора терапии на поликлиническом этапе пациенты госпитализировались в неврологический стационар для дальнейшего подбора терапии и проведения отбора на стимуляцию глубинных структур мозга.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе на уровне поликлиники проводился отбор пациентов с развернутой и поздней стадиями болезни Паркинсона, с длительностью заболевания более пяти лет, имевших инвалидизирующие двигательные симптомы, несмотря на применявшиеся высокие дозы леводопы в возрасте до 70 лет, которых можно было рассматривать в качестве кандидатов на стимуляцию глубинных структур мозга. Первично было отобрано 56 человек. Все пациенты, проходившие отбор для направления на нейрохирургическое лечение, имели степень функциональной активности по шкале Шваба–Ингленда, в среднем, 25±4,4%. Продолжительность периода «включения» составляла 1–1,5 часа, либо пациенты не отмечали эффекта от применения препаратов леводопы (3 больных). Среди инвалидизирующих моторных симптомов были: феномены изнашивания конца дозы с развитием симптомов «включения-выключения», недостаточное включение, отсроченное включение, непредсказуемое «выключение», отсутствие включения. Кроме того, наблюдались дискинезии конца дозы в виде болезненной дистонии у 14 пациентов, дискинезии пика дозы у 12 пациентов, двухфазные дискинезии у 4 больных.

С целью определения реакции пациентов на препараты леводопы производился подбор медикаментозной терапии с последующим контролем ее эффективности. Оценивались результаты МРТ головного мозга, качество выполнения тестов на когнитивные функции, психоэмоциональный и соматический статус.

Важнейшей целью проведения этих исследований на поликлиническом этапе являлось выявление противопоказаний для проведения нейрохирургического лечения в виде электростимуляции глубинных структур мозга.

Выделялось три группы противопоказаний. Первая группа была связана с особенностями течения болезни Паркинсона у конкретного больного. В эту группу симптомов и состояний входили: недостаточный ответ на леводопу, при котором операция неэффективна; когнитивная дисфункция; нелеченая депрессия; инвалидизация пациента вследствие «недофаминовых», в основном аксиальных симптомов – нарушений походки, камптокормии, грубой постуральной неустойчивости, дисфонии. Ко второй группе противопоказаний относились сопутствующие заболевания, которые являлись противопоказаниями к имплантации системы для электростимуляции глубинных структур мозга, – неконтролируемая артериальная гипертензия, сопутствующая цереброваскулярная патология с множественными очагами дисциркуляции в головном мозге, при которой имеется высокий риск послеоперационных внутричерепных геморрагий. Третья группа противопоказаний относилась к социальным. Это нежелание или неспособность, в том числе со стороны родственников пациента, к сотрудничеству во время хирургической процедуры или в процессе послеоперационного программирования [13, 14].

При корригируемых факторах, таких как депрессия или артериальная гипертензия, после проведенной терапии пациенты вновь рассматривались как кандидаты для нейрохирургического лечения.

Особого внимания требовало проведение дифференциальной диагностики между болезнью Паркинсона и атипичным паркинсонизмом, прежде всего, мультисистемной атрофией, при которой имплантация системы для стимуляции глубинных структур мозга и проведение нейростимуляции провоцирует прогрессирование заболевания – это пациенты с синдромами атипичного паркинсонизма, среди которых ведущее место занимает мультисистемная атрофия [15].

Настораживающими симптомами у таких больных являются ранняя постуральная неустойчивость, ранняя ортостатическая гипотензия, падения, леводопарезистентность, ранние нарушения мочеиспускания в рамках вегетативной недостаточности.

Наибольшие трудности представляла дифференциальная диагностика мультисистемной атрофии с поздними

стадиями болезни Паркинсона при наличии немоторных проявлений в виде вегетативной недостаточности.

При необходимости сложные случаи обсуждались в он-лайн режиме с нейрохирургами центров, проводящих хирургические вмешательства.

В ходе проведенных диагностических мероприятий на догоспитальном этапе были выявлены 8 пациентов, имевших противопоказания к стимуляции глубинных структур мозга. Среди них – неудовлетворительный ответ на препараты леводопы (менее чем 30%-е улучшение моторной функции) выявлялся у 2 больных, выраженные когнитивные нарушения – у 4 пациентов (количество баллов по краткой шкале оценки психического статуса 18, 19, 20 и 22 балла соответственно).

В двух случаях отмечалась выраженная постуральная неустойчивость с падениями. В одном случае у пациентки наблюдались выраженные изменения дисциркуляторного характера в области базальных ганглиев по данным МРТ. В одном случае у пациента выявлялись клинические и нейровизуализационные признаки мультисистемной атрофии в виде прогрессирующей вегетативной недостаточности, леводопарезистентности, пирамидной недостаточности, мозжечковых симптомов в сочетании с атрофией моста, мозжечка и средних ножек мозжечка. При оптимизации медикаментозной терапии у 14 пациентов с 3-й стадией болезни Паркинсона удалось добиться компенсации моторных нарушений за счет комбинированного применения препаратов леводопы, антагонистов дофаминовых рецепторов, ингибитора МАО-В, амантадинов, изменения схемы леводопатерапии – увеличение дозы препаратов, увеличение частоты приема, использование комбинированного препарата леводопа-карбидопа – энтакапон – сталево. У двух пациентов с выраженной постуральной неустойчивостью также удалось добиться уменьшения тяжести моторных симптомов. Всем пациентам с когнитивными нарушениями, наряду с оптимизацией левадопатерпии, был назначен акатинола мемантин в возрастающей дозировке с последующим контролем когнитивных нарушений. Пациентам с постуральной неустойчивостью, после коррекции моторных флюктуаций, были даны рекомендации по улучшению двигательного контроля – постуральные тренировки, ходьба с двумя палками, использование визуальной опоры. При выявлении леводопарезистентности к лечению добавлялся ПК-мерц.

У 32 пациентов не удалось добиться улучшения моторной функции на амбулаторном этапе, с другой стороны, противопоказаний к нейрохирургическому лечению на догоспитальном этапе у них выявлено не было. Все эти больные относились к группе маломобильных пациентов, имели существенные ограничения жизнедеятельности, у всех больных имелись инвалидизирующие моторные симптомы болезни Паркинсона, требовавшие коррекции в условиях стационара [16]. Таким образом, подготовка больных к нейрохирургическому лечению, помимо амбулаторного, включала в себя госпитальный этап отбора.

На госпитальном этапе основными лечебно-диагностическими задачами являлись: максимальная оптимизация медикаментозной терапии, в том числе с применением парентерального введения лекарственных средств, с последующей повторной оценкой моторной части унифицированной шкалы болезни Паркинсона в периодах «включения – выключения», и оценкой функциональных возможностей пациента с применением шкалы Шваба–Ингленда. Оценивалась общая продолжительность выключения, диагностика всех имеющихся у пациентов моторных флюктуаций и дискинезий с видеофиксацией синдромов, а также выявление скрытно протекающих заболеваний сердечно-сосудистой системы, таких как сложные нарушения ритма и проводимости, выявление скрытно протекающих онкологических заболеваний. Проводилась прицельная нейровизуализация области базальных ганглиев у больных с сопутствующей цереброваскулярной патологией для выявления очагов дисциркуляции в зоне предполагаемой имплантации электродов. Пациентам и их родственникам разъяснялись все преимущества и ограничения стимуляции глубинных структур мозга.

Всего из 32 пациентов для проведения нейрохирургического лечения было отобрано 10 пациентов, полностью соответствующих критериям отбора.

У оставшихся больных ограничивающими обстоятельствами были: впервые диагностированные скрытно протекающие рак предстательной железы и базалиома – 2 случая, нарушения сердечного ритма и проводимости, требовавшие предварительного лечения у кардиолога – 4 случая, неконтролируемая артериальная гипертензия – 2 случая, депрессивное состояние – 2 случая, изменения головного мозга в области базальных ганглиев по данным МРТ, не позволяющие провести эффективное нейрохирургическое вмешательство – 6 пациентов; мультисистемная атрофия – 2 больных; отказ от нейрохирургического лечения – 4 пациента.

При выявлении некорригируемых противопоказаний к имплантации системы для стимуляции глубинных структур мозга пациентам проводилась оптимизация медикаментозной терапии в условиях стационара, также применялись немедикаментозные способы лечения, такие как занятия лечебной физкультурой, тренировка ходьбы и речи. Таким образом, стационарный этап отбора для маломобильных пациентов с болезнью Паркинсона является необходимой частью диагностического алгоритма и позволяет как интенсифицировать медикаментозную терапию, так и отсеять пациентов с состояниями, неприемлемыми для нейрохирургического лечения болезни Паркинсона

Среди пациентов, окончательно отобранных для нейрохирургического лечения болезни Паркинсона, было 5 мужчин и 5 женщин в возрасте от 30 до 63 лет, средний возраст – 55,8±11,8 года. Возраст дебюта заболевания составил от 24 до 53 лет, средний возраст дебюта – 43,3±8,62 года. Большинство (7 пациентов) составили больные с паркинсонизмом с ранним началом, с возрастом дебюта до 45 лет. Продолжительность заболевания составила от 5 до 15 лет. Средняя продолжительность заболевания – 12,5±4,52 года. Таким образом, у большинства больных существенные ограничения трудоспособности возникли еще до достижения пенсионнного возраста.

В пяти случаях уход за больными требовал постоянного присутствия ухаживающего лица, что привело к

необходимости ограничения активной трудовой деятельности для ухаживающего лица. У всех пациентов была диагностирована развернутая (третья) или поздняя (четвертая) стадия болезни Паркинсона. Моторные флюктуации выявлялись у всех обследованных в виде прогнозируемых и непрогнозируемых выключений (10 человек). Также диагностировались расстройства походки в виде нарушения инициации ходьбы и «прилипаний» (8 человек). Застывания наблюдались у 8 больных, болезненные дискинезии конца дозы – у 7 человек, грубые двухфазные дискинезии – у 2 человек, тяжелые дискинезии пика дозы – у 1 пациентки. Наибольшую инвалидизацию у пациентов, отобранных для нейрохирургического лечения, вызывали феномены «включения – выключения», а также «отсутствие включения». Причём, если предсказуемые выключения требовали модификации повседневной активности, непредсказуемые выключения, помимо ограничения жизнедеятельности, приводили к паническим реакциям и провоцировали неконтролируемый прием препаратов леводопы до 8–10 таблеток в сутки.

Нейрохирургическое лечение в виде имплантации системы ACTIVA PC для глубинной электростимуляции субталамических ядер с обеих сторон было проведено 10 пациентам с болезнью Паркинсона на базе НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва) и в Федеральном нейрохирургическом центре (Тюмень).

После проведенного нейрохирургического лечения средний балл по моторной части унифицированной шкалы болезни Паркинсона снизился на 55% – с 83,4±14,1 до 37,2±12,4% (p=0,0001). Отмечалось уменьшение зависимости от окружающих. По данным шкалы Шваба–Ингленда повседневная активность увеличилась с 24±5,2 до 79±11% (p=0,0001). Полностью независимыми от окружающих стали четыре пациента, частично нуждающимися в посторонней помощи – три пациента, более частая зависимость от посторонней помощи наблюдалась трех пациентов, однако даже в этих случаях исчезла необходимость в постоянном присутствии рядом ухаживающих лиц.

В трех случаях ухаживающие смогли выйти на работу, в одном случае сам пациент взял на себя обязанности по уходу за ребенком, одна пациентка вернулась к трудовой деятельности. Таким образом, в результате проведенного нейрохирургического лечения улучшился не только медицинский, но и социальный статус пациентов и ухаживающих лиц. Средняя доза леводопы снизилась почти в два раза – с 1340±405 до 697,5±256 мг (p=0,0005). У пятерых больных при исходной продолжительности периода «выключения» – 51–75% в послеоперационном периоде феномен «выключения» был купирован полностью. У оставшихся пятерых человек при такой же исходной продолжительности периода «выключения» – 51–75% в сутки, он уменьшился до 25% в сутки и менее (p=0,0001).

Основными проблемами оставались нарушения походки – у пяти пациентов, требующие использования специальных приемов для улучшения инициации ходьбы, постуральная неустойчивость – в 4 случаях, расстройства речи, нарушающие контакт – у 2 пациентов, не нарушающие контакт с окружающими, но очевидные для пациента и его семьи – у 3 пациентов. Нарушения речи и походки относятся к недофаминзависимым симптомам болезни Паркинсона, таким образом коррекция подобного рода нарушений не являлась основной целью нейрохирургического вмешательства. Уменьшение речевых расстройств достигалось установкой двух программ, которые пациент переключает самостоятельно – одна для лучших моторных функций, другая – для улучшения речи. Нарушения походки преодолеваются применением немедикаментозных методов лечения.

Самым важным для больных в послеоперационном периоде стало исчезновение непрогнозируемых выключений и значительное уменьшение прогнозируемых выключений, также исчезновение инвалидизирующих дискинезий. Таким образом, значительно улучшилось качество жизни больных. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей [7, 13, 17].

Заключение

Разработан алгоритм отбора пациентов с развернутой и поздними стадиями болезни Паркинсона для нейрохирургического лечения – имплантация системы для электростимуляции глубинных структур мозга в отдаленных нейрохирургических центрах. Алгоритм отбора кандидатов для нейрохирургического лечения включает в себя два этапа для маломобильных пациентов – амбулаторный и стационарный, на амбулаторном этапе проводится отбор пациентов по общим показаниям к нейрохирургическому лечению болезни Паркинсона; стационарный этап отбора позволил провести максимальную компенсацию состояния больных и выявить пациентов со скрытно протекающими соматическими заболеваниями. Разработка алгоритма направления на нейрохирургическое лечение сократила «путь» маломобильного больного от поликлиники до нейрохирургического центра. Проведение электростимуляции глубинных структур мозга при развернутой и поздних стадиях болезни Паркинсона позволило значительно улучшить состояние пациентов – повысить функциональную активность на 55%, уменьшить выраженность моторных нарушений на 55%, уменьшить дозу препаратов леводопы в два раза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левин О.С., Шиндряева Н.Н., Иванов А.К. Особенности лечения поздней стадии болезни Паркинсона. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. № 8. С. 85-91.

Levin O. S. Shindriaeva N.N., Ivanov A.K. Osobennosti lechenia pozdneii stadii bolezni Parkinsona. Jurnal nevrologii I psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2009. № 8. S. 85-91.

2. Olanow C.W., Obeso J.A., Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. Lancet Neurol. 2006. Vol. 5 (Suppl 8). P. 677-87.

3. Шиндряева Н.Н. Фармакоэкономическое исследование ведения пациентов с болезнью Паркинсона. Пермский медицинский журнал. 2011. № 4. С. 63-69.

Shindriaeva N.N. Farmakoekonomicheskoie issledovanie vedenia patsieniov s bolezn'u Parkinsona. Permskii meditsinskii jurnal. 2011. № 4. S. 63-69.

4. Иллариошкин С.Н. Глубокая электростимуляция головного мозга при экстрапирамидных заболеваниях: взгляд невролога. Нервные болезни. 2011. № 1 (4). С. 2-8.

Illarioshkin S.N. Glubokaya elektrostimuliatsia golovnogo mozga pri ekstrapiramidnich zabolevaniach: vzgiyad nevrologa. Nervnye bolezni. 2011. № 1 (4). S. 2-8.

5. Pollak P., Benabid A.L., Krack P. et al. Deep brain stimulation. In Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's Disease and Movement Disorders. Baltimore: Williams and Wilkins. 1998. 1085 101.

6. Ondo W., Bronte-Stewart H. The North American Survey of Placement and Adjustment Strategies for Deep Brain Stimulation. Stereotact Funct Neurosurg. 2005. № 83 (4) P. 142-147 .

7. Pollak P., Fraix V., Krack P., Moro E., Mendes A., Chabardes S., Koudsie A., Benabid A.L. Treatment Results: Parkinson's disease. Mov. Disord. 2002. № 17. P. 75-83.

8. Томский А.А., Бриль Е.В., Шабалов В.А., Федорова Н.В. Электростимуляция области субталамического ядра при болезни Паркинсона. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2006. № 3. С. 14-17.

Tomskii A.A. Bril' E.V., Shabalov V.A., Fiodorova N.V. Eelektrostimuliatsia oblasti subtalamicheskogo yadra pri bolezni Parkinsona. Voprosi neirohirurgii im. N.N. Burdenko. 2006. № 3. S. 14-17.

9. Kleiner-Fishman G., Herzog J., Fishman D.N., Tamma F., Lyons K.E., Pahwa R., Lang A.E., Deuschl G.Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation: Summery and Meta-Analysis of Outcomes. Moverment Disordes. 2006. Vol. 21. Suppl. 14. P. 290-304.

10. Lang A E, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. Mov. Disord. 2002. № 17 (3). P. 94-101.

11. Okun M.S., Fernandez H.H., Pedraza O., Misra M. et al. Development and initial validation of a screening tool for Parkinson disease surgical candidates. Neurology. 2004. Jul. 13. № 63 (1). P. 161-163.

12. Okun M.S., Tagliati M., Pourfar M., Fernandez H.H., Rodriguez R.L., Alterman R.L., Foote K.D. Management of referred deep brain stimulation failures: a retrospective analysis from 2 movement disorders centers. Arch. Neurol. 2005. Aug. № 62 (8). P. 1250-1255.

13. Deep Brain Stimulation Management // Edited by William J. Marks. Jr. Cambridge University Press. 2010. 168 p.

14. Bain P. et al. Deep Brain Stimulation. Oxford. 2009.

15. Lang A.E., Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. Mov. Disord. 2002. № 17 (3). P. 94-101.

16. Приказ МЗ РФ от 28 декабря 2012 г. N 1583н Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни Паркинсона, требующей стационарного лечения в связи с нестабильной реакцией на противопаркинсонические средства.

Prikaz MZ RF ot 28 dekabrya 2012 g. № 1583n «Ob utverzhdenii standarta specializirovannoy medicinskoy pomoschi pri bolezni Parkinsona, trebuyuschey stacionarnogo lecheniya v svyazi s nestabil'noy reakciey na protivoparkinsonicheskie sredstva».

17. Jiang L.L., Liu J.L., Fu X.L., Xian W.B. et al. Long-term Efficacy of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A 5-year Follow-up Study in China. Chin Med J (Engl). 2015. Sep. 20. № 128 (18). P. 2433-2438.

УДК: 616.831-006+616-853 Код специальности ВАК: 14.01.11

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

М.В. Мухачева, Б.Н. Бейн, Е.С. Шишкина,
ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»

Мухачева Марианна Витальевна *– e-mail: marvit75@yandex.ru*

Проведён комплексный анализ (клинический, ЭЭГ и МРТ) 104 больных с опухолями головного мозга, из которых 48 человек имели среди клинических проявлений опухоли эпилептические припадки. Выявлены особенности симптоматической эпилепсии у нейроонкологических больных: время появления пароксизмов при сопоставлении со стадией развития опухоли, особенности течения эписиндрома, характеристика эпиприпадков в зависимости от локализации опухоли. Показано, что рост объёма новообразования сопровождается нарастанием медленных волн в спектре ЭЭГ, отражающим сдвиг процессов возбуждения и торможения в нервных клетках и системах, что обусловливает регресс эпилептических проявлений у больных. После удаления опухоли улучшение функционирования головного мозга при неполном разрушении генератора эпилептических разрядов парадоксально облегчается возобновлением эпилептических припадков, что требует назначения противоэпилептических препаратов. Показан динамический мониторинг ЭЭГ.

Ключевые слова: опухоли головного мозга, эпилептические припадки, связь с гистологией и стадией роста опухоли, ЭЭГ.

Conducted a comprehensive analysis of the clinical, EEG and MRI 104 patients with brain tumors, of which 48 were among the clinical manifestations of tumors and seizures. Peculiarities of symptomatic epilepsy neurooncological patients: the time of the appearance of seizures in comparison with the stage of tumor development, especially the course of the epileptic syndrome, characteristic of themselves epileptic seizures depending on the localization of brain tumors. It is shown that the growth of tumors is accompanied by an increase in slow waves in the EEG spectrum, reflecting the shift of the processes of excitation and inhibition in nerve cells and systems, which leads to regression of epileptic manifestations in patients. After removal of tumors, improving the functioning of the brain –in case of incomplete destruction of the generator epileptic discharges - paradoxically facilitates the resumption of epileptic seizures, which requires the appointment of antiepileptic drugs. Shows the dynamic EEG monitoring.

Key words: brain tumor, epileptic seizures, communication with the histology and stage of tumor growth, EEG.

Введение

Опухоли полушарий головного мозга во многих случаях сопровождаются эпилептическими припадками. По данным литературы, включение эпилептических пароксизмов в клинику при церебральных опухолях встречается у 50% пациентов. Однако взаимоотношения новообразований на разных стадиях роста с частотой возникновения и характеристиками эпиприпадков изучены недостаточно [1–4]. Ещё менее исследованы механизмы, вызывающие припадки при прогрессировании опухолей головного мозга [5–9], что вызывает интерес к данной проблеме.

Целью работы явилось исследование особенностей клинических проявлений и течения эпилептических припадков у нейроонкологических больных, с учётом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ), гистологической структуры опухолей и электроэнцефалографии (ЭЭГ).

Материал и методы

В исследование включены 104 пациента с опухолями головного мозга, данными нейровизуализации и уточнением гистологической структуры опухолей после операции. В указанной группе пациентов отмечены эпиприпадки на разных стадиях развития новообразований. В ряде случаев припадки были единичны, но у большинства носили повторный характер и продолжались после оперативного лечения.

Изучен характер эпилептических припадков в сопоставлении с данными ЭЭГ, а также частота приступов и их связь с локализацией и гистологией церебральных опухолей. Все больные получали противоэпилептические препараты (ПЭП).

Больные изучены проспективно, что позволило судить о течении не только опухолевого процесса, но и самостоятельности реализации пароксизмов. Использован комплекс дополнительных обследований – МРТ и ЭЭГ в динамике.

Результаты исследования

Из 104 больных с опухолями головного мозга супратенториальной локализации, комплексно обследованных в клинике, эпилептические припадки отмечены в 46,2% наблюдений (48 человек). Характеристика эпилептических припадков зависела от локализации опухоли (оболочечные – менингиомы, внутримозговые – глиомы), гистологической картины новообразований и скорости роста (таблица 1).

Как следует из таблицы 1, у больных с опухолями головного мозга парциальные и вторично-генерализованные припадки, у которых по характеру ауры предполагалась зона поражения головного мозга, встречались в 68% случаев. Среди первично-генерализованных приступов, можно предположить, что в части случаев инициальные черты припадка не распознавались, возможно, из-за быстрой иррадиации эпилептической активности головного мозга. В остальных наблюдениях происхождение генерализованного припадка могло быть связано с общей реакцией мозга на сдавление, интоксикацию от растущей опухоли, нарушения кровообращения, диффузного отёка мозга.

Представляет интерес вопрос: в какой стадии роста опухоли возникают эпилептические припадки? Эти данные представлены в таблице 2.

Согласно таблице 2, эпилептические припадки у нейроонкологических больных могли появиться задолго (т. е. за несколько лет) до инициации общемозговых симптомов, чаще в случаях медленно растущей опухоли доброкачественного характера (диффузная астроцитома или менингиома). На этой стадии величина опухоли составляет в среднем 1–2 см в диаметре. Как следует из таблицы 2, припадки у всех пациентов (n=24) имели очаговый или вторично-генерализованный характер. Их число составляет 50% от общего количества больных с очаговым компонентом в структуре припадка.

В фазе клинической манифестации общемозговых симптомов и эпиприпадков, возникающих синхронно, размер новообразования достигает 3–4 см в диаметре. Это характерно для быстро растущей опухоли, чаще малигнозного характера (анапластическая астроцитома или глиобластома).

В периоде декомпенсации опухолевого роста – с выраженной внутричерепной гипертензией и явлениями дислокации мозга – 8 (16,7%) пациентов. У них возникали одиночные генерализованные судорожные припадки, которые могли приводить к нарушению жизненно важных функций и требовали реанимационных мероприятий для подготовки больных к экстренной операции.

После хирургического удаления опухоли головного мозга эпилептические припадки у больных могли возобновиться в разные сроки. В раннем послеоперационном периоде они регистрировались только у 5 (10,4%) пациентов, возможно, из-за реанимационного наблюдения за пациентами, использования бензодиазепиновых препаратов в комплексе с дегидратационной терапией и др. медикаментами.

ТАБЛИЦА 1.

Характер и частота эпилептических припадков у больных менингиомами и глиомами головного мозга

Наличие и виды эпилептических припадков	Гистология опухоли		Всего
	менингиомы	глиомы	n /%
Отсутствуют	23(50%)	33(56,9%)	56(53,8%)
Парциальные	4(8,7%)	7(12,1%)	11(10,6%)
Вторично-генерализованные	8(17,4%)	13(22,4%)	21(20,2%)
Первично-генерализованные	11(23,4%)	5(8,6%)	16(15,4%)
Всего наблюдений	**46(100%)**	**58(100%)**	**104(100%)**

ТАБЛИЦА 2.

Наличие эпилептических припадков у больных на разных стадиях роста опухолей головного мозга n=48

Временные соотношения появления припадков и общемозговых признаков опухоли головного мозга	n	%
Появление припадков до лечения больных:		
до появления общемозговых признаков при опухоли головного мозга:	24	50
- очаговых припадков	11	22,9
- вторично-генерализованных припадков	13	27,1
- в фазе манифестации клинической картины опухоли	16	33,3
- в фазе декомпенсации опухолевого развития	8	16,7
Повторение припадков после хирургической резекции опухоли:		
- в раннем послеоперационном периоде	5	10,4
- в стадии ремиссии опухолевого роста	19	39,6
- в стадии рецидивного роста опухоли головного мозга	12	25

В восстановительном периоде с достижением стадии стойкой ремиссии возобновление прежних видов припадков возникло в 19 (39,6%) наблюдениях. При этом преобладали очаговые или вторично-генерализованные пароксизмы, возобновляющиеся чаще при прекращении или отмене приёма ПЭП.

При рецидивном росте глиом возобновление припадков наблюдалось в 12 (25,0%) случаях преимущественно генерализованного характера. Причиной их был злокачественный характер опухоли, её быстрый рост, нарастание внутричерепной гипертензии, интоксикации, диффузного отёка и гипоксии мозга. Приведём некоторые клинические примеры характеристик и течения эпилептических припадков у нейроонкологических пациентов.

Наблюдение 1

Больная Б., 22 года, в течение трех лет отмечала частые, до нескольких раз в день, приступы психосенсорного характера. Внезапно возникало смутное ощущение «изменения обстановки», со стереотипными насильственными воспоминаниями: «будто провожает своих подруг, разговаривает с ними». Во время пароксизма всегда бледнело лицо.

Другой вариант приступа – видоизменение видимого: «окружающие люди становились какими-то «некрасивыми», собственные руки казались «резиновыми»; во время приступа выпадали предметы из рук. Время изменённого сознания – до 20 секунд.

Иногда припадки сопровождались отключением сознания и автоматизмами: начинала «мять, рвать платье или ломать предметы» перед собой. При этом что-то невнятно говорила, смеялась, просила пить. После приступа ничего не могла вспомнить, беспокоила сильная головная боль, вялость, сонливость. Продолжительность сложного парциального припадка около 1 минуты.

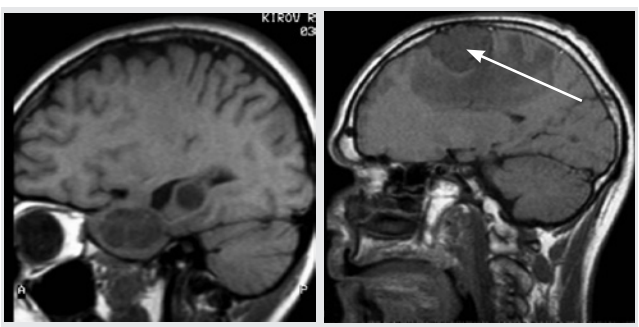
При первом МРТ выявлена зона изменённой плотности вдоль нижнего рога правого бокового желудочка с небольшим перифокальным отёком, накапливающая контраст. В связи с отказом больной от операции назначены ПЭП, которые существенно не снижали количество приступов. В неврологическом статусе – сознание ясное, мелкоразмашистый нистагм, слегка сглажена левая носогубная складка. На глазном дне – расширены вены; верхнеквадрантная гемианопсия слева. При записи ЭЭГ – включение тета-волн частотой 5–7 кол/сек. в спектре основной активности, с преобладанием в отведениях от правой височно-теменной зоны. На МРТ (рис. 1А) увеличение зоны перивентрикулярно расположенного очага с перифокальным отёком и деформацией нижнего рога бокового желудочка.

После субтотальной резекции опухоли и зоны перифокального отека (гистология – диффузная астроцитома) – эпилептические припадки прекратились на фоне продолжения приёма ПЭП. При катамнестическом наблюдении – стойкая ремиссия опухолевого роста. В связи с отсутствием в течение трех лет эпилептических пароксизмов и признаков эпилептической активности на ЭЭГ – постепенная отмена ПЭП. Т. о., в данном наблюдении судорожный синдром опередил на 3 года типичные общемозговые проявления при опухоли головного мозга. Однако генез припадков был тесно связан с зоной опухоли и регрессировал после её удаления.

Наблюдение 2

Больная К., 37 лет, периодически беспокоили головные боли, преимущественно в левой половине головы. Связывала их с эмоциональными переживаниями (смерть мужа) и эпизодическим повышением АД до 160 мм рт. ст. Отмечала головокружение при повороте головы, цефалгию, плаксивость, неуравновешенность, умеренное снижение памяти.

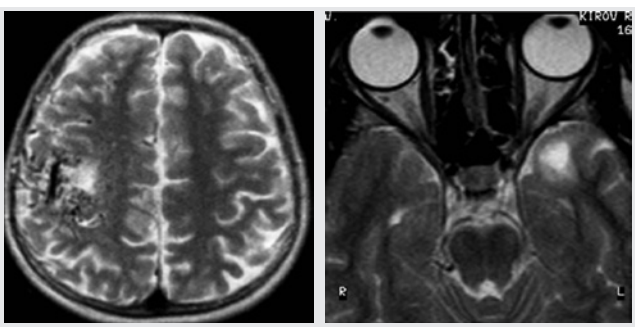
В течение последнего года периодически возникали ощущения «ползания мурашек» на левой половине лица и онемение пальцев левой руки. У пациентки 2 раза были приступы с потерей сознания. Последний приступ возник при переходе улицы: внезапно возник поворот головы влево, чувство тошноты, головокружение, после чего потеряла сознание. После приступа отмечала боль и прикус языка, головную боль, сонливость. Со слов очевидцев наблюдались общие судороги. Назначен приём финлепсина. При нейровизуализации (МРТ головного мозга) выявлены признаки новообразования размером 2х2,5 см с перифокальным отёком, в глубинных отделах правой лобной доли, парасагиттально (рис. 1Б). Контраст не накапливает. На ЭЭГ регистрировались лёгкие диффузные изменения биопотенциалов, перемежающиеся альфа- и тета-волны, явной эпилептиформной активности не выявлено.



А **Б**

РИС. 1.

МРТ головного мозга больных глиомой с эпилептическими припадками. А – объемное образование (диффузная астроцитома) правой височной доли (больная Б., 22 года); Б – объемное образование центральных извилин; парасагиттально, виден опухолевый узел и значительный перифокальный отёк (больная К., 37 лет).



А **Б**

РИС. 2.

МРТ наблюдение больной с комбинированной патологией: А – артерио-венозная мальформация правой теменной области; Б – глиоматоз левой височной доли (см. стрелки).

Рентгенография – умеренные признаки остеохондроза шейного отдела со снижением высоты промежутков С3-С4, С4-С5, С5-С6, деформации межпозвоночной щели, заострение углов тел позвонков.

В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Проведена хирургическая субтотальная резекция глиомы в правой лобной доле головного мозга. Гистология – преимущественно дифференцированная астроцитома. После операции припадки в дальнейшем не повторялись. Как видно, у данной пациентки очаговые (парестезия и онемение лица) и вторично-генерализованные припадки (адверзия головы с переходом в генерализованный судорожный приступ) возникли в фазе манифестации опухоли головного мозга. При проспективном наблюдении за больной – приступы не повторялись. Больная вернулась к работе по специальности.

Однако не у всех пациентов после хирургического удаления опухоли мозга эпилептические припадки прекращались, несмотря на отсутствие рецидива опухолевого образования и малый по времени эписиндром в анамнезе. Встречались варианты, когда эпилепсия и эписиндром (неопухолевого генеза) сочетались с формированием новообразования (факоматозы, гемангиомы, церебральная опухоль и др.). Ниже представлена иллюстрация больной М., 38 лет, с врождённой артериовенозной мальформацией сосудов головного мозга, проявлявшейся в течение многих лет очаговыми эпилептическими припадками (рис. 2). Позже у пациентки возникли частые головные боли и при МРТ выявлен очаг новообразования в левой височной доле с перифокальным отёком, накапливающий контрастное вещество.

Важной особенностью эпилептических припадков при опухолях головного мозга являются постприступные выпадения функций в зоне локализации новообразования [12]. Это не только параличи Тодда (для центральной локализации церебральных бластом), но и временное торможение функций мозга при других локализациях опухоли. По нашим данным [9–10] посткритическое очаговое угнетение мозга встречается в 2 раза чаще, чем при идиопатических формах эпилепсий. Сюда относятся постприступные «остановки речи» у больных с глиомами в лобной области, длительное (минуты) непонимание обращённой речи, амнестическая афазия, аносмия и агевзия. Известно, что в зоне опухоли происходит повреждение гематоэнцефалического барьера, усиливающееся после эпиприпадка [9]. Эти изменения нередко вызывают появление на МРТ дополнительного очага изменённого сигнала, симулирующего «инфаркт» вещества мозга. При динамическом МРТ эти изменения исчезают в пределах 1–2 дней [11]. Возможны угнетение и регресс эписиндрома при нарастающем росте опухоли мозга, что описано при глиомах мозолистого тела [13].

По данным ЭЭГ при церебальных опухолях фоновая электрическая активность мозга исходно имеет тенденцию к замедлению ритма биопотенциалов. По мере роста опухоли наблюдается нарастание медленно-волновой активности, отражающей патологическое угнетение функционального состояния мозга. Одновременно ингибируется эпилептиформная активность, снижается генерализация эпилептических разрядов. Согласно данным Н.П. Бехтеревой [14], медленная электрическая активность мозга имеет пределы полезного эффекта. У больных глиомой при переходе в фазу суб- и декомпенсации усиленная медленная активность в спектре ЭЭГ глубоко угнетает функционирование головного мозга, то есть приобретает патологическое значение. Значит симптоматическая эпилепсия при растущей опухоли головного мозга имеет регрессирующее течение, что является её особенностью.

Выводы

1. Симптоматическая эпилепсия наблюдается почти в половине случаев при опухолях головного мозга, что требует её дифференциации с идиопатическими формами эпилепсий.

2. Эпилептические припадки у 67% нейроонкологических пациентов имеют очаговый или вторично-генерализованный характер, что подчёркивает их связь с локализацией опухоли.

3. При медленном росте опухоли головного мозга (при доброкачественных глиомах и оболочечных менингиомах) эпиприпадки могут составлять моносиндром дебюта новообразования и предшествовать его классической манифестации в течение ряда лет.

4. При совпадении начала эпилептических припадков с симптомами субкомпенсации – общемозговыми феноменами – можно предполагать малигнозный вариант опухоли.

5. Генерализованные эпилептические припадки у нейроонкологических пациентов в 1,5 раза чаще имеют вторично-генерализованный характер, что требует детального протоколирования клинических проявлений припадка и выявления очаговых симптомов инициации пароксизма.

6. При регистрации ЭЭГ в межприступном периоде увеличен удельный вес медленной части спектра волн и их мощность в обоих полушариях. В стадии суб- и декомпенсации опухолевого процесса медленные волны становятся доминирующими, эпилептиформная активность угнетается, что клинически сопровождается регрессом эпиприпадков.

7. Рецидив эпилептических припадков в восстановительном периоде у пролеченных больных не всегда связан с продолженным ростом опухоли мозга и требует подбора адекватных ПЭП с коррекцией дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Неврология. Национальное руководство. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., Гехт А.Б. М. 2009. 1064 с.

Nevrologiya. Nacional'noe rukovodstvo. Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I., Geht A.B. M. 2009. 1064 s.

2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин. М.: Медицина, 2010. 720 с.

Karlov V.A. Epilepsiya u detej i vzroslyh zhenshin I muzhchin. M.: Medicina, 2010. 720 s.

3. Энциклопедия клинической онкологии / ред. Давыдов М.И. М.: ООО РЛС, 2004. 894 с.

Enciklopedia klinicheskoj onkologii / red. Davydov M.I. M.: OOO RLS, 2004. 894 s.

4. Нейрохирургия. Гринберг М.С. / пер. с англ. М.: МЕДпрессинформ, 2010. 1008 с.

Neyrohirurgiya. / Grinberg M.S. / per. S angl. M.: MEDpressinform, 2010. 1008 s.

5. Бейн Б.Н., Гофман С.С., Туров А.И., Дронов А.П. Исследование инфраструктуры генерализованного ритмического разряда «пик-медленная волна». Физиология человека. 1988. Т. 14. № 5. С. 770-776.

Beyn B.N., Gofman S.S., Turov A.I., Dronov A.P. Issledovanie infrastruktury generalizovannogo ritmicheskogo razryada «pik-medlennaya volna». Fisiologiya cheloveka. 1988. T. 14. № 5. S. 770-776.

6. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография. Таганрог: изд-во ТГТУ, 2000. 640 с.

Gnezdickiy V.V. Obratnayazadacha EEG I klinicheskaya elektroencefalografiya. Taganrog: izd-vo TGTU, 2000. 640 s.

7. Бейн Б.Н., Протасова О.В. Математический анализ ЭЭГ больных с генерализованными разрядами «пик-медленная волна» // Сб. НИР «Вятские встречи по актуальным проблемам невропатологии и психиатрии». Киров: КГМА. 2001. С. 14-16.

Beyn B.N., Protasova O.V. Matematicheskiy analiz EEG bol'nyh s generalizovannymi razryadami «pik-medlennaya volna» // Sb. NIR «Vyatslie vstrechi po aktual'nym problemam nevrologii i psihiatrii». Kirov: KGMA. 2001. S. 14-16.

8. Мухачева М.В. Иммунный статус при онкогенной эпилепсии. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2010. Т. XLII. № 3. С. 60-65.

Muhacheva M.V. Immunnyi status pri onkogennoy epilepsii. Nevrologicheskiy vestnik. Zhurnal im. V.M. Behtereva. 2010. T. XLII. № 3. S. 60-65.

9. Бейн Б.Н. Эпилепсия: вегето-сосудистые и микроциркуляторные расстройства. Киров. 1997. 183 с.

Beyn B.N. Epilepsiya: vegeto-sosudistye i mikrocirkulyatornye rasstroystva. Kirov. 1997. 183 s.

10. Мухачева М.В., Бейн Б.Н. Клинико-неврологический статус больных с опухолями головного мозга. Клиническая неврология. 2008. № 4. С. 3-6.

Muhacheva M.V., Beyn B.N. Kliniko-nevrologicheskiy status bol'nyh s opuholyami golovnogo mozga // Klinicheskaya nevrologiya. 2008. № 4. S. 3-6.

11. Бейн Б.Н., Перунова Н.Ю., Журавлёва Л.А. Роль компьютерной томографии при поражении головного мозга у больных с судорожными припадками. Журнал. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1990. № 6. С. 25-29.

Beyn B.N., Perunova N.YU., Zhuravleva L.A. Rol' komp'uternoy tomografii pri porazhenii golovnogo mozga u bol'nyh s sudorozhnymi pripadkami. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 1990. № 6. S. 25-29.

12. Дифференциальная диагностика эпилептических и неэпилептических припадков: учебно-методическое пособие для врачей (сост. Бейн Б.Н.). Киров: КГМА, 1998. 28 с.

Differencialnaya diagnostika epilepticheskih i neepilepticheskih pripadkov: uchebno-metodicheskoe posobie dlya vrachey (sost. Beyn B.N.). Kirov: KGMA, 1998. 28 s.

13. Van Wagenen, Herren / кн. Бейн Б.Н. «Мозолистое тело, эпилептогенез, каллозотомия». Киров: ООО «Маури», 2010. 400 с.

14. Бехтерева Н.П., Камбарова Д.К., Поздеев В.К. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга. Л.: Медицина, 1978. 240 с.

Behtereva N.P., Kambarova D.K., Pozdeev V.K. Ustoychivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyah mozga. L.: Medicina, 1978. 240 s.

УДК: 616.853-053.2:615.357

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.03.06

СИНДРОМ ПСЕВДО-ЛЕННОКСА: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ГОРМОНОТЕРАПИИ

Т.М. Прыгунова, Е.И. Карпович,
ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Прыгунова Татьяна Михайловна *– e-mail: P-tanchita@yandex.ru*

Атипичная парциальная эпилепсия детского возраста, или синдром псевдо-Леннокса, является заболеванием, ведущим к когнитивным, речевым, двигательным расстройствам, что ухудшает адаптацию и усложняет терапию. Значительное число пациентов, страдающих данной формой эпилепсии, резистентны к общепринятой медикаментозной терапии. Одним из методов лечения синдрома псевдо-Леннокса является гормонотерапия, способствующая не только коррекции эпилептических приступов, но и уменьшению регресса в развитии ребенка. В данной статье описан клинический случай, демонстрирующий успешное применение гидрокортизона в комплексном лечении синдрома псевдо-Леннокса у мальчика 5 лет. В работе подробно описана применяемая схема терапии и отражена динамика клинического процесса. Результатом проведенного лечения стало купирование статуса атипичных абсансов и уменьшение проявлений оро-лингво-буккомоторной диспраксии.

Ключевые слова: эпилепсия, синдром псевдо-Леннокса, глюкокортикостероиды,

Atypical partial epilepsy of childhood or the pseudo-Lennox syndrome is a disease leading to cognitive, speech and motor disorders that impair adaptation and complicates the therapy. Many patients with different forms of epilepsy resistant to conventional drug treatments. Hormone therapy is an alternative method of treatment pseudo-Lennox syndrome conducive to the correction of epileptic seizures and decrease regression of child development. This article describes a clinical case of successful hydrocortisone application in treatment of the pseudo-Lennox syndrome in 5 years old boy. Described the used scheme of treatment and reflects the dynamics of clinical process. The result of this treatment was the relief of the status of atypical absence seizures and reduce symptoms of oro-linguo- buccomotory dyspraxia.

Key words: epilepsy, pseudo-Lennox syndrome, corticosteroids.

В детской эпилептологии существуют клинические синдромы, ведущие к прогрессирующим когнитивным, речевым, двигательным расстройствам, что ухудшает адаптацию ребенка и значительно нарушает качество жизни. Терапия таких заболеваний требует особого внимания и подхода вследствие высокой резистентности к общепринятым медикаментозным методам лечения [1]. Важнейшей задачей является поиск и разработка новых и/или альтернативных способов терапии, к которым относят: гормонотерапию, кетогенную диету, стимуляцию блуждающего нерва, нейрохирургические методы, использование внутривенных человеческих иммуноглобулинов, противовирусных, гомеопатических препаратов, психотерапию и т. д. [1, 2].

Впервые стероидные гормоны были применены для лечения эпилепсии в 1942 году, когда при наблюдении за больными было замечено, что избыточное употребление воды и назначение антидиуретического гормона провоцирует учащение припадков [3]. В 1958 г. получены значительные результаты при применении адренокортикотропного гормона (АКТГ) в лечении инфантильных спазмов. К 1998 году показано, что препарат оказывает существенное влияние на инфантильные спазмы и значительно улучшает показатели электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [4]. Несмотря на то что в ходе недавних исследований была выявлена иммунологическая природа ряда эпилепсий, отсутствует четко установленный аутоиммунный базис заболевания и применение гормонов в терапии часто носит эмпирический характер [2, 5]. В лечении используется АКТГ, преднизолон, гидрокортизон, синтетические нейроактивные стероиды (ганаксолон) и оксипрогестерона капронат. По разным литературным данным рекомендуемые дозы препаратов отличаются, так АКТГ применяют 10–120 МЕ в сутки. Синтетический ганаксалон обладает высокой эффективностью при парциальных приступах и инфантильных спазмах, при отсутствии побочных эффектов АКТГ и преднизолона. Использование оксипрогестерона капроната рекомендовано при катамениальной эпилепсии [1, 2, 6, 7, 8, 9].

Механизм действия стероидных гормонов при эпилепсии изучается. Основная гипотеза предполагает их комплексное действие на организм: оказание противовоспалительного и иммуносупрессивного эффектов, коррекция дисфункции ферментных систем, изменение внутри-внеклеточного электролитного состава, коррекция гипогликемии, уменьшение содержания воды в церебральных тканях, селективное нейротрофическое действие на глутаминергические нейроны, ускорение темпов созревания мозговых структур, стимуляция образования биогенных аминов [2, 7, 10]. Более предпочтительно использование АКТГ, объяснение эффективности которого основано на концепции выключения развивающегося эпилептогенного процесса («switch off»): активация через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось для стимуляции коры надпочечников к производству экзогенных глюкокортикостероидов (ГКС) и за счет отрицательной обратной связи подавление кортикотропин-релизинг гормона, снижение уровня которого оказывает противосудорожный эффект вследствие снижения нейронального возбуждения [4, 7].

Лечение с использованием ГКС часто сопровождается развитием побочных эффектов. В их числе раздражительность, увеличение массы тела, гипертония, электролитные нарушения (гипокалиемия), нарушение толерантности к глюкозе (стероидный диабет), сонливость, стероидная язва желудка, снижение активности иммунной системы, остеопороз, формирование синдрома Кушинга, супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, также возможно развитие обратимой атрофии головного мозга с дилатацией желудочков и внежелудочковых ликворных пространств [1, 5, 7]. Более серьезные побочные эффекты, такие как гипертрофическая кардиомиопатия и сепсис, были зарегистрированы при применении АКТГ [12, 13]. Нежелательные действия препаратов чаще всего обратимы при прекращении гормонотерапии и возникают преимущественно при длительном применении, что всегда требует анализа соотношения риска и ожидаемого эффекта терапии [1, 5, 7, 12, 13].

Основными показаниями для применения ГКС при эпилепсии являются тяжелые и резистентные к терапии формы эпилептических энцефалопатий, таких как синдром Веста, электрический статус медленного сна, тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества, синдром Леннокса-Гасто, приобретенная эпилептическая афазия (синдром Ландау-Клеффнера), а также рефрактерный эпилептический статус неуточненной этиологии. Использование гормонов в лечении необходимо с целью коррекции эпилептических приступов и для уменьшения регресса развития [1, 5, 11].

Одним из заболеваний, в лечении которого гормональные препараты играют ведущую роль, является атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детского возраста (синдром псевдо-Леннокса). Это возраст-зависимая эпилептическая энцефалопатия с феноменом продолженной пик-волновой активности в фазу медленного сна с частыми полиморфными фокальными моторными и псевдогенерализованными приступами, сопровождающаяся когнитивными нарушениями и выраженными изменениями на ЭЭГ [1]. Впервые синдром псевдо-Леннокса был описан в 1982 году Aicardi и Chevrie [14]. Возраст дебюта между 2,5 и 6 годами [1, 14]. Клиническая картина в начале заболевания напоминает роландическую эпилепсию с дальнейшей ее атипичной трансформацией [15, 16, 17, 18].

Клиническое ядро составляет триада приступов: фокальные моторные пароксизмы (фарингооральные, гемифациальные или фациобрахиальные пароксизмы с нарушением речи, возникающие обычно при засыпании или пробуждении), атипичные абсансы и атонические приступы [1, 17]. Облигатным симптомом являются когнитивные нарушения. При осмотре выражена оро-лингво-буккомоторная диспраксия: гипомимия, трудности жевания, дизартрия, слюнотечение [17]. При проведении ЭЭГ регистрируется высокоамплитудная эпилептиформная активность: острая–медленная волна (идентичная по морфологии доброкачественным эпилептиформным паттернам детства – ДЭПД) высокого индекса, преимущественно в передне-центральных отведениях, с диффузным распространением и значительным нарастанием во сне [1, 14, 17]. В активный период заболевания приступы,

как правило, резистентны к противосудорожным препаратам, при их неэффективности показано применение гормонотерапии (пероральный прием гидрокортизона или преднизолона). Лечение ГКС осуществляется преимущественно по схеме: гидрокортизон (кортеф) стартовая терапия 10 мг/кг в сутки с постепенным снижением на 2 мг/кг/сутки каждые две недели с переходом на продолженный прием в суточной дозе 2 мг/кг в течение 3–6 месяцев в зависимости от эффективности, данных ЭЭГ, переносимости и побочных эффектов препарата [1, 7, 17].

Клинический случай. Мальчик М., 5 лет. Ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне позднего гестоза. Роды первые, оперативные (слабость родовой деятельности). Масса тела при рождении 4400 грамм. Оценка по шкале Апгар 5/8 баллов. Рос и развивался по возрасту.

Дебют заболевания в возрасте 2,5 лет, когда во время утреннего пробуждения развился следующий приступ: прерывистое дыхание, слюнотечение, падение мышечного тонуса, клонические подергивания левой руки длительностью 2–3 минуты. Через три недели во время сна зарегистрированы генерализованные тонико-клонические судороги, которые за сутки повторились дважды. В лечении назначены препараты вальпроевой кислоты (депакин в сиропе в суточной дозе 25 мг/кг).

Через четыре месяца от начала терапии появились приступы по типу тонического напряжения в левой руке, нарушения речи без нарушения сознания, продолжительность до 30 секунд. После приступа развилась слабость в левой руке. Данные эпизоды повторялись с частотой около одного раза в неделю. Ребенок переведен с сиропа на депакин хроносферу с повышением суточной дозы до 40 мг/кг, что не привело к купированию данных приступов.

В возрасте 3 лет к лечению добавлен топамакс в суточной дозе 3,5 мг/кг, с эффектом. Бесприступный период составил три месяца на комбинированной терапии с вальпроевой кислотой.

Через три месяца на фоне комбинированной терапии в бодрствовании присоединились приступы заведения глазных яблок с учащенным морганием. В возрасте 3,5 лет данные эпизоды стали сопровождаться внезапным падением, длительность их составляла до 10 секунд, многократно за сутки со средней частотой один раз в 3–5 минут. При введении левитирацетама (кеппра) отмечено резкое учащение приступов. Появилась заторможенность речи. В возрасте 3 лет 10 месяцев в лечение был добавлен клоназепам 0,625 мг в сутки. Приступы с внезапным падением не повторялись.

При госпитализации в стационар в неврологическом статусе: уровень сознания – флуктуирующий сопор, имеет место статус атипичных абсансов. Речевые нарушения: дизартрия, речь скандированная, замедленная. Моторная неловкость. Мышечный тонус умеренный, сухожильные рефлексы симметричны. При проведении пробы Барре – положительная верхняя проба Барре слева. Координаторные пробы выполняет с интенцией. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга выявляются негрубые постгипоксические изменения церебральной структуры в виде умеренного расширения субарахноидальных пространств. При ночном видео-ЭЭГ мониторировании: в бодрствовании регионально и диффузно зарегистрированы ДЭПД в правой центрально-лобной, левой центрально-височной областях, частые субклинические диффузные билатерально-асинхронные разряды высокоамплитудных комплексов пик-полипик-медленная волна длительностью до 1 секунды. Во сне региональная эпиактивность – пик-медленная волна, острая-медленная волна с региональной акцентуацией то в левом, то в правом полушарии. На пролонгированных эпохах записи во время сна индекс эпилептиформной активности нарастает до 85% – паттерн продолженной эпиактивности во сне (рис. 1).

Таким образом, у больного М. отмечался клинический полиморфизм приступов. В дебюте заболевания фаринголингвобрахиальные приступы (фокальные моторные приступы при пробуждении) с последующим присоединением вторично-генерализованных тонико-клонических судорог. В течение года присоединение атонических приступов и развитие статуса атипичных абсансов. На комбинированной терапии у ребенка сформировалась выраженная оро-лингво-букко-моторная диспраксия – слюнотечение, дизартрия, постприступный сенсомоторный дефицит в конечностях после серийных приступов.

Ребенку поставлен диагноз: атипичная доброкачественная парциальная эпилепсия детского возраста (синдром

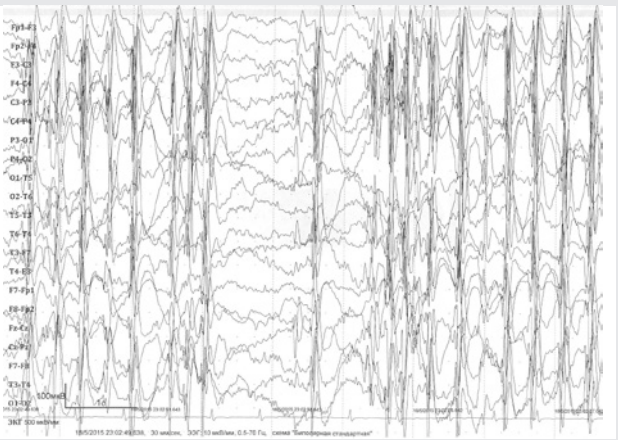


РИС. 1.
ЭЭГ больного М. во время сна.
Электрический статус медленного сна.

РИС. 2.
ЭЭГ пациента М. через 6 месяцев гормональной терапии.

псевдо-Леннокса) с электрическим эпилептическим статусом медленного сна. Начат курс гормональной терапии гидрокортизоном per os (кортеф) по схеме с приемом поддерживающей дозы 2 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев. Проведение массивной комбинированной терапии позволило достигнуть клинико-нейрофизиологического улучшения течения заболевания. Базовая терапия была оставлена в прежнем объеме (депакин хроносфера 35 мг/кг/сутки и топамакс 3,2 мг/кг/сутки). При введении клоназепама отмечена стабилизация состояния с уменьшением частоты и продолжительности абсансов. Присоединение гормонотерапии – кортеф 200 мг в сутки (10 мг/кг/сутки) привело к полному купированию статуса атипичных абсансов, пареза левой руки, нормализации речевой функции. При проведении контрольного видео-ЭЭГ мониторирования через 6 месяцев от начала применения кортефа во сне регистрировалась эпилептиформная активность пик-полипик волна в правой теменно-лобно-височной области с индексом представленности до 30–40%, что отражает выраженную положительную динамику по данным нейрофизиологического обследования (рис. 2). С учетом улучшения стало возможным заменить клоназепам на этосуксимид (суксилеп) как препарат выбора в терапии атипичных абсансов в суточной дозе 25 мг/кг. Осложнением гормональной терапии у данного пациента явилось повышение массы тела и развитие синдрома Иценко-Кушинга, при снижении дозы кортефа и его отмене отмечено обратное развитие осложнений терапии.

Данный клинический пример иллюстрирует эффективность терапии ГКС в комплексном лечении синдрома псевдо-Леннокса. Выраженная положительная динамика у пациента М. была достигнута только при применении гидрокортизона в виде прекращения статуса атипичных абсансов и уменьшения проявлений оро-лингво-буккомоторной диспраксии. Проведение курса гормонотерапии у данного пациента также позволило изменить базовое лечение, отказаться от применения клоназепама и повышения доз основных препаратов.

Несмотря на более полувековую историю применения гормонов в лечении эпилепсии скудность и качество доказательств не позволяют дать однозначные клинические рекомендации по их применению, единое мнение об эффективных дозах не сформировано, механизм действия данной группы препаратов при эпилепсии до конца не известен и часто их назначение связано с личным опытом, но не с доказательной базой. Отсутствие данных о долгосрочных результатах и возможных рецидивах, а также множество побочных эффектов вызывают необходимость тщательно соотносить ожидаемый эффект и возможные риски терапии. При этом применение гормонотерапии в лечении ряда эпилептических синдромов позволяет достигнуть контроля над приступами, уменьшить проявления когнитивного, речевого и моторного дефицита и улучшить прогноз по излечению пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. М.: АртСервис ЛТД, 2011. 680 с.

Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Holin A.A. Jepilepticheskie jencefalopatii i shozhie sindromy u detej. M.: ArtServis LTD, 2011. 680 s.

2. Звонкова Н.Г., Балканская С.В., Каркашадзе М.З., Глоба О.В. и др. Альтернативные методы лечения эпилепсии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2005. № 4. Т. 4. С. 28-32.

Zvonkova N.G., Balkanskaja S.V., Karkashadze M.Z., Globa O.V. i dr. Al'ternativnye metody lechenija jepilepsii u detej. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2005. № 4. T. 4. S. 28-32.

3. McQuarrie I., Anderson J.A., Ziegler M.R. Observation on the antagonistic effects of posterior pituitary and cortical-adrenal hormones in the epileptic subject. J. Clin. Endocrinol. 1942. № 2. P. 406–410.

4. O'Regan M.E., Brown J.K. Is ACTH a key to understanding anticonvulsant action? Dev. Med. Child. Neurol. 1998. Feb. № 40 (2). P. 82-89.

5. Ozkara C., Vigevano F. Immuno- and antiinflammatory therapies in epileptic disorders. Epilepsia. 2011. May. № 52. Suppl 3. P. 45-51.

6. Wiener P. Neuroactive steroids, relaxation, and seizure control. Int. J. Neurosci. 2003. № 113. P. 631–639.

7. Gupta R., Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. Arch. Dis. Child. 2005. Apr. № 90 (4). P. 379-384.

8. Chen J., Yang Z., Liu X., Ji T. et al. Efficacy of methylprednisolone therapy for electrical status epilepticus during sleep in children. Zhonghua Er. Ke Za Zhi. 2014. Sep. № 52 (9). P. 678-682.

9. Mehta V., Ferrie C. D., Cross J. H., Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015. Issue 6. Art. No.: CD005222.

10. Батышева Т. Т., Балканская С. В. Опыт применения гормонов у детей с тяжелой эпилепсией // V Юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии при поддержке ICNA: сб. мат-лов конгр. / под ред. проф. Гузевой В.И. СПб.: Издательство «Человек и его здоровье», 2015. С. 37-38.

Batysheva T. T., Balkanskaja S. V. Opyt primenenija gormonov u detej s tjazheloj jepilepsiej // V Jubilejnyj Baltijskij kongress po detskoj nevrologii pri podderzhke ICNA: sb. mat-lov kongr. / pod red. prof. Guzevoj V.I. SPb.: Izdatel'stvo «Chelovek i ego zdorov'e», 2015. S. 37-38.

11. Ville D., Chiron C., Laschet J., Dulac O. The ketogenic diet can be used successfully in combination with corticosteroids for epileptic encephalopathies. Epilepsy Behav. 2015. Jul. № 48. P. 61-65.

12. Young R.S., Fripp R.R., Stern D.R., Darowish C. Cardiac hypertrophy associated with ACTH therapy for childhood seizure disorder. J. Child. Neurol. 1987. Oct. № 2 (4). P. 311-312.

13. Lang D., Muhler E., Kupferschmid C., Tacke E., von Bernuth G. Cardiac hypertrophy secondary to ACTH treatment in children. Eur. J. Pediatr. 1984. Jun. № 142 (2). P. 121-125.

14. Aicardi J., Chevrie J.J. Atypical benign partial epilepsy of childhood. Dev. Med. Child. Neurol. 1982. № 24 (3). P. 281–292.

15. Datta A., Sinclair D. Bening epilepsy of childhood with rolandic spikes: typical and atypical variants. Pediatr. Neurol. 2007. V. 36. P. 141-145.

16. Fejerman, N., Caraballo, R., and Tenembaum, S.N. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? Epilepsia. 2000. № 41. P. 380–390.

17. Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. Epilepsia. 2009. № 50. Sup. 7. P. 9-12.

18. Hahn A., Pistohl J., Neubauer B., Stephani U. Atypical «benign» partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: Symptomatology and long-term prognosis. Neuropediatrics. 2001. № 32 (1). P. 1-8.

УДК: 616.853-053.2-036.865(570)

Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.02.03

СТРУКТУРА ИНВАЛИДНОСТИ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КРАЕ

Н.А. Маруева,

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,
ГУЗ «Краевая детская клиническая больница, краевой противоэпилептический центр, г. Чита,
ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия»

Маруева Наталья Александровна *– e-mail: maruevana@mail.ru*

Цель: исследование структуры инвалидности при эпилепсии у детей в Забайкальском крае. Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ регистра пациентов с эпилепсией Забайкальского краевого противоэпилептического центра за 2004–2014 гг. Результаты и обсуждение: частота случаев инвалидности статистически значимо снизилась с 40,7% в 2004 г. до 28,5% в 2014 г. Инвалидность регистрируется чаще при симптоматических и генерализованных формах эпилепсии, со статистически значимым увеличением симптоматических (с 61,83% в 2004 г. до 82,74% в 2014 г.) и фокальных (с 28,5% в 2004 г. до 50,67% в 2014 г.) форм и снижением генерализованных (с 71,51% в 2004 г. до 49,33% в 2014 г.) и идиопатических (с 31,81% в 2004 г. до 10,76% в 2014 г.) форм. Эпилептическая энцефалопатия явилась причиной формирования инвалидности у незначительной части пациентов (1,26% в 2004 г.), с увеличением до 4,26% (2014 г.). Большинство детей имеют сопутствующую патологию с ростом от 80,65% (2004 г.) до 94,84% (2014 г.), преимущественно это болезни нервной системы.

Ключевые слова: дети, подростки, эпилепсия, регистр, инвалидность, Забайкальский край.

The objective is to analyze disability structure of epilepsy in children in Zabaikalsky krai. Materials and Methods. We studied retrospectively the data of Region Antiepileptic Centre (RAEC) register concerning pediatric population with epilepsy in Zabaikalsky krai during 2004–2014. Results and Discussion. The incidence of disability cases due to epilepsy decreased significantly from 40,7% in 2004 to 28,5% in 2014. Disability is more often registered in cases of symptomatic and generalized forms of epilepsy. The incidence of disability due to symptomatic and focal epilepsies increased significantly from 61,83% in 2004 to 82,74% in 2014 and from 28,5% in 2004 to 50,67% in 2014, respectively. The cases of disability caused by generalized and idiopathic epilepsies decreased from 71,51% 2004 to 49,33% in 2014 and from 31,81 in 2004 to 10,76% in 2014, respectively. Epileptic encephalopathy is a cause of the development of disability in some patients (the increase from 1,26% in 2004 to 4,26 in 2014). The majority of children with epilepsy-induced disability have a concomitant growth pathology, mainly nervous diseases, from 80,65% in 2004 to 94,84% in 2014.

Key words: children, adolescents, epilepsy, register, disability, Zabaikalsky krai.

Введение

В динамике здоровье детского населения в России и за рубежом характеризуется устойчивыми негативными тенденциями. В России доля здоровых детей и подростков снизилась за последние 10 лет в 1,5 раза и не превышает 2–3% [1]. Важнейшим медико-социальным показателем здоровья является инвалидность [2].

Эпилепсия является одним из наиболее распространенных заболеваний нервной системы. Распространенность составляет 5–10 на 1000 населения. Наиболее высока заболеваемость у детей и людей пожилого возраста [3]. В исследовании Глобального бремени болезней, которое оценивало воздействие заболеваний в плане уровня инвалидизации, установлено, что тяжёлая эпилепсия стоит на четвертом месте среди 220 наблюдаемых состояний здоровья [4]. До 30% пациентов в наиболее богатых странах мира и до 60% в России относятся к случаям, в которых не удается добиться полного контроля над припадками [5]. Около 30% фокальных и около 20% генерализованных форм эпилепсии не поддаются лечению противоэпилептическими препаратами (ПЭП). Большинство детей с фармакорезистентной эпилепсией инвалиды, так как именно в этом случае увеличивается риск появления у ребенка задержки психомоторного и речевого развития. Существуют многочисленные доказательства того, что потенциально фармакорезистентные эпилепсии при рано начатом и адекватном лечении могут не приводить к тяжелым последствиям в виде умственной отсталости [6]. Вышесказанное свидетельствует об актуальности исследования.

Цель работы: исследование структуры инвалидности при эпилепсии у детей и подростков в Забайкальском крае.

Материал и методы

Нами проведено продолженное ретроспективное и проспективное исследование структуры инвалидности при

эпилепсии у детей и подростков в Забайкальском крае с 2004 по 2014 г. (глубина исследования – 10 лет). Исследование выполнено на базе ГУЗ КДКБ г. Чита, краевого противоэпилептического центра (КПЭЦ). Исследование одобрено локальной этической комиссией при ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 15 от 16.09.2010 г.). Работа проведена совместно с коллегами ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России в рамках комплексных исследований по теме «Эпидемиологические, генетические, нейрофизиологические аспекты заболеваний центральной, периферической, вегетативной нервной системы и превентивная медицина» (руководитель – д. м. н., проф. Н.А. Шнайдер), номер гос. регистрации 0120.0807480. В рамках реализации поставленных целей и задач проведен ретроспективный и проспективный анализ данных регистра пациентов с эпилепсией и судорожными синдромами детского возраста Забайкальского КПЭЦ. Объект исследования – совокупность детей (возраст до 18 лет) с инвалидностью при эпилепсии, проживающих на территории Забайкальского края. Единица исследования – ребенок с инвалидностью при эпилепсии, по данным регистра пациентов КПЭЦ. Критерии включения в исследование: 1) дети мужского и женского пола любой национальности в возрасте до 18 лет; 2) регистрация на территории Забайкальского края; 3) верифицированный диагноз эпилепсии и установленная категория «ребёнок-инвалид» в бюро №№ 10, 11 (освидетельствование детей до 18 лет) ФКУ «Главное бюро медико-социальной экспертизы по Забайкальскому краю». Критерии исключения: 1) возраст 18 лет и старше; 2) отсутствие регистрации пациента на территории Забайкальского края; 3) отсутствие верифицированного диагноза эпилепсия и категории «ребёнок-инвалид».

Описательные статистики представлены абсолютными значениями, интенсивными и экстенсивными коэффициентами. Значимость различий определялась с помощью критериев хи-квадрат и z-критерия при $p<0,05$.

Результаты исследования

С 2004 г. выявлено статистически значимое снижение частоты случаев инвалидности при эпилепсии у детей в Забайкальском крае – в 1,4 раза (с 40,7% в 2004 г. до 28,5% в 2014 г.), $p<0,001$ (рис. 1).

Показано, что инвалидность устанавливалась чаще при симптоматических формах эпилепсии [7], реже – при идиопатических и криптогенных. Статистически значимое увеличение частоты случаев инвалидности выявлено у детей с симптоматическими формами эпилепсий в 1,3 раза (с 61,83% в 2004 г. до 82,74% в 2014 г., $p<0,001$) и снижение с идиопатическими формами в 2,9 раза (с 31,18% в 2004 г. до 10,76% в 2014 г., $p<0,001$) (рис. 2).

Частота случаев инвалидности преобладала при генерализованных формах, со статистически значимым увеличением частоты случаев фокальных форм в 1,8 раза (с 28,5% в 2004 г. до 50,67% в 2014 г., $p<0,001$) и уменьшением генерализованных в 1,5 раза (с 71,51% в 2004 г. до 49,33% в 2014 г., $p<0,001$) (рис. 3).

Частота случаев сопутствующей патологии достигала 80,65% в 2004 г., в динамике статистически значимо выросла в 1,2 раза – до 94,84% в 2014 г., $p<0,001$ (рис. 4).

РИС. 1.
Динамика случаев инвалидности у детей и подростков с эпилепсией в Забайкальском крае с 2004 по 2014 г.

РИС. 2.
Динамика случаев инвалидности при эпилепсии у детей и подростков Забайкальского края в зависимости от этиологии эпилепсии с 2004 по 2014 г.

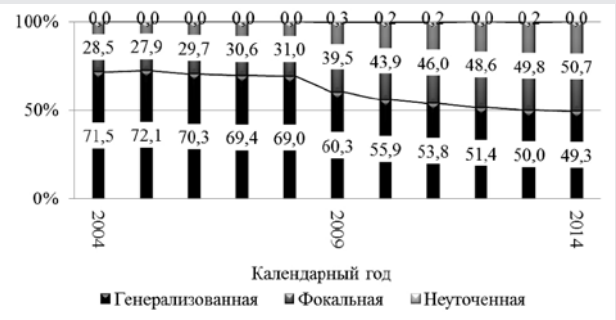


РИС. 3.
Динамика случаев инвалидности у детей и подростков Забайкальского края в зависимости от формы эпилепсии по локализации с 2004 по 2014 г.

РИС. 4.
Динамика частоты случаев сопутствующих заболеваний у детей и подростков с инвалидностью при эпилепсии в Забайкальском крае с 2004 по 2014 г.

Сопутствующая патология была представлена преимущественно болезнями нервной системы (НС) со снижением в 1,1 раза (с 96,67% в 2004 г. до 87,47% в 2014 г., p<0,005). Частота болезней других органов и систем статистически значимо возросла в 3,8 раза (с 3,3% в 2004 г. до 12,53% в 2014 г., p<0,001). Эпилептическая энцефалопатия привела к формированию инвалидности у 1,61% пациентов в 2004 г., с ростом в 2,7 раза к 2014 г. (4,26%), p>0,05 (рис. 5).

Обсуждение

Таким образом, с 2004 (открытие КПЭЦ) по 2014 г., несмотря на рост распространенности эпилепсии [7], зарегистрировано статистически значимое снижение частоты случаев инвалидности при эпилепсии с 40,7 до 28,5%, что свидетельствует об улучшении оказания специализированной медицинской помощи и повышении социальной эффективности лечения эпилепсии в Забайкальском крае.

Инвалидность преимущественно регистрировалась при симптоматических и генерализованных формах эпилепсии, со статистически значимым ростом симптоматических (с 61,83% в 2004 г. до 82,74% в 2014 г.) и фокальных форм (с 28,5% в 2004 г. до 50,67% в 2014 г.) и снижением генерализованных (с 71,51% в 2004 г. до 49,33% в 2014 г.) и идиопатических (с 31,18% в 2004 г. до 10,76% в 2014 г.), что можно объяснить ростом выявляемости симптоматических фокальных форм в детской популяции Забайкальского края [8] за счет повышения качества диагностики (внедрение видеоэлектроэнцефалографического мониторирования, нейровизуализации, исследования фармакокинетики ПЭП) и лечения с применением современных протоколов [4, 9, 10, 11].

Большинство детей с инвалидностью при эпилепсии имели сопутствующие болезни, зарегистрирован статистически значимый рост с 80,65% в 2004 г. до 94,84% в 2014 г. Эпилептическая энцефалопатия явилась причиной формирования инвалидности лишь в 1,26% случаев (2004 г.), с увеличением до 4,26% (2014 г.), что указывает на значительный вклад в формирование инвалидности при эпилепсии сопутствующей патологии.

Выводы

1. С момента открытия КПЭЦ в Забайкальском крае в 2004 г. и по 2014 г. зарегистрировано статистически значимое снижение частоты случаев инвалидности при эпилепсии у детей с 40,7 до 28,5%, что свидетельствует об улучшении оказания специализированной медицинской помощи и повышении социальной эффективности лечения эпилепсии.

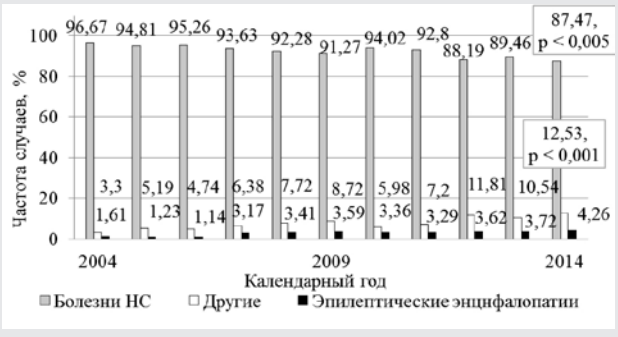


РИС. 5.
Динамика структуры сопутствующих заболеваний у детей с инвалидностью при эпилепсии в Забайкальском крае с 2004 по 2014 г.

2. Инвалидность при эпилепсии преобладала в случаях симптоматических и генерализованных форм, со статистически значимым ростом симптоматических (с 61,83% в 2004 г. до 82,74% в 2014 г.) и фокальных (с 28,5% в 2004 г. до 50,67% в 2014 г.) форм и снижением генерализованных (с 71,51% в 2004 г. до 49,33% в 2014 г.) и идиопатических (с 31,18% в 2004 г. до 10,76% в 2014 г.) форм.

3. Большинство детей и подростков с инвалидностью при эпилепсии имели сопутствующие болезни, со статистически значимым ростом (80,65% в 2004 г. до 94,84% в 2014 г.), эпилептическая энцефалопатия являлась причиной формирования инвалидности лишь в 1,26% в 2004 г. и в 4,26% в 2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мохов К.О., Акопян Т.А. Владимирова И.А. Характеристика первичной инвалидности у детей вследствие болезней нервной системы в Российской Федерации в 2001–2006 гг. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2008. № 2.С.28-29.

Mohov K.O., Akopjan T.A. Vladimirova I.A. Harakteristika pervichnoj invalidnosti u detej vsledstvie boleznej nervnoj sistemy v Rossijskoj Federacii v 2001–2006 gg. Mediko-social'naja jekspertiza i reabilitacij. 2008. № 2. 28-29 s.

2. Зелинская Д.И., Балева Л.С. Детская инвалидность. М. Медицина, 2001. 136 с.

Zelinskaja D.I., Baleva L.S. Detskaja invalidnost'. M. Medical Science. 2001. 136 s.

3. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / Под редакцией Е.Н. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. М.: ГОЭТАР-Медиа. 2014. 688 с.

Nevrologija. Nacional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie / Pod redakciej E.N. Guseva, A.N. Konovalova, A.B. Geht. M.: GOJeTAR-Media. 2014. 688 s.

4. Salomon J.A., Vos T., Hagan D.R. et al. Common values in assessing health outcomes from disieas ahd injury: Disability weights measuremenet study for the Global Burden of Diasease Study. Lancet 2012. № 380. P. 2129-2143 s.

5. Зенков Л.Р. Притыко А.Г. Фармакорезистентные эпилепсии: Руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ. 2003. 208 с.

Zenkov L.R. Prityko A.G. Farmakorezistentnye jepilepsii: Rukovodstvo dlja vrachej. M.: MEDpress-inform. 2003. 208 s.

6. Белоусова Е.Д., Ермаков А.Ю,, Дорофеева М.Ю., Крапивкин А.И., Малиновская О.Н., Харламов Д.А. Комплексная реабилитация детей с медикаментозно-резистентными инвалидизирующими формами эпилепсий. Пособие для врачей. М. 2004. 48 с.

Belousova E.D., Ermakov A.Ju,, Dorofeeva M.Ju., Krapivkin A.I., Malinovskaja O.N., Harlamov D.A. Kompleksnaja reabilitacija detej s medikamentozno-rezistentnymi invalidizirujushhimi formami jepilepsij. Posobie dlja vrachej. M. 2004. 48 s.

7. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., и др. Эпидемиология эпилепсии и судорожных синдромов в детской популяции Забайкальского края. Забайкальский медицинский вестник. 2015. № 2. С. 119-128.

Marueva N.A., Shnajder N.A., Shul'min A.V., i dr. Jepidemiologija jepilepsii i sudorozhnyh sindromov v detskoj populjacii Zabajkal'skogo kraja. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2015. № 2. 119-128 s.

8. Маруева Н.А., Шнайдер Н.А., Шульмин А.В., Ширшов Ю.А., Гольтваница Г.А., Леонтьева Е.В., Кулинич Т.С. Эпидемиология симптоматических форм эпилепсии в детской популяции Забайкальского края. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 2. URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24300 (дата обращения: 05.04.2016).

Marueva N.A., Shnajder N.A., Shul'min A.V., Shirshov Ju.A., Gol'tvanica G.A., Leont'eva E.V., Kulinich T.S. Jepidemiologija simptomaticheskih form jepilepsii v detskoj populjacii Zabajkal'skogo kraja. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2016. № 2. URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24300 (data obrashhenija: 05.04.2016).

9. Авакян Г.Н., Анисимова А.В., Айвазян С.О., Генералов В.О.. Видео-ЭЭГ-мониторинг в современной диагностике и контроле лечения эпилепсии. Пособие для врачей. М. 2006. 47 с.

Avakjan G.N., Anisimova A.V., Ajvazjan S.O., Generalov V.O.. Video-JeJeG-monitoring v sovremennoj diagnostike i kontrole lechenija jepilepsii. Posobie dlja vrachej. M. 2006. 47 s.

10. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Глухова Л.Ю. Эпилепсия. Атлас электроклинической диагностики. М.: Альварес Паблишинг, 2004. 440 с.

Muhin K.Ju., Petruhin A.S., Gluhova L.Ju. Jepilepsija. Atlas jelektroklinicheskoj diagnostiki. M.: Al'vares Pablishing, 2004. 440 s.

11. Мухин К.Ю. Пылаева О.А. Глухова Л.Ю., Миронов М.Б., Бобылова М.Ю. Основные принципы лечения эпилепсии. Алгоритм выбора антиэпилептических препаратов. Русский журнал детской неврологии. 2014. Т. IX. № 4. С. 2-11.

Muhin K.Ju. Pylaeva O.A. Gluhova L.Ju., Mironov M.B., Bobylova M.Ju. Osnovnye principy lechenija jepilepsiiju Algoritm vybora antijepilepticheskih preparatov.Russkij zhurnal detskoj nevrologii. 2014. T. IX. № 4. S. 2-11.

УДК: 616.839/616.8-092

Код специальности ВАК: 14.01.11

ВЕГЕТАТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ПРИ НАРКОЛЕПСИИ (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Голоков[1,3], Т.Я. Николаева[2], Н.А. Шнайдер[3], Е.А. Кантимирова[3],
[1]ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Республике Саха (Якутия)», г. Якутск,
[2]ФГОАУ ВПО «Северо-Восточный Федеральный университет им. М.К. Аммосова», г. Якутск,
[3]ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Голоков Владислав Алексеевич *– e-mail: yamchik@inbox.ru*

В обзоре зарубежной литературы рассмотрены современные вопросы патогенеза, клиники и диагностики вегетативных расстройств при нарколепсии. Показана ведущая роль дефицита орексина в латеральном гипоталамусе у пациентов-нарколептиков с вегетативными нарушениями. Проведен анализ роли вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и факторов риска летальности. Рассмотрены вопросы о применении методики определения вариабельности ритма сердца, вегетативных шкал для определения вегетативного статуса при нарколепсии.

Ключевые слова: нарколепсия, каталепсия, орексин, гипокретин, вегетативные расстройства, патогенез, клиника, диагностика, обзор.

The review of foreign literature considers the modern issues of pathogenesis, clinics and diagnostics of autonomic disorders in narcolepsy. The leading role of orexin deficiency in the lateral hypothalamus in narcoleptics patients with autonomic disorders. The analysis of the role of the autonomic regulation of the cardiovascular system and the risk factors of mortality. The issue of application of methods of determining variability of cardiac rhythm, autonomic scales is regarded in order to determine vegetative status of narcolepsy.

Key words: narcolepsy, catalepsy, orexin, hypocretin, autonomic disorder, pathogenesis, clinics, diagnosis, review.

Введение

Нарколепсия (с греческого – «взятие в оцепенение») – это хроническое тяжелое заболевание, связанное с нарушением работы центров сна и бодрствования и характеризующееся чрезмерной дневной сонливостью, катаплексией (внезапной потерей мышечного тонуса, вызванной эмоциями) и аномальными проявлениями парадоксального сна (паралич сна и гипнагогические галлюцинации) [Шнайдер Н.А. Нарколепсия // Справочник врача общей практики. 2014. № 12. С. 32-41], а также вегетативными и нейроэндокринными расстройствами [1–7].

По мнению M. Cao (2010), R. Fronczek, D. Roland (2013), актуальность изучения вегетативных изменений при нарколепсии обусловлена их влиянием на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [8, 9]. I. Ahmed, M. Thorpy (2010), D. Grimaldi et al. (2012) указывают, что изменение вегетативной регуляции у пациентов с нарколепсией влияет на частоту сердечных сокращений (ЧСС), ночной уровень артериального давления, повышая вероятность возникновения сердечно-сосудистых осложнений, приводящих к снижению качества жизни, инвалидизации, социально-трудовой дезадаптации и экономическим потерям [10, 11].

Эпидемиология

По данным W.T. Longstreth et al. (2007), C. Guilleminault, V. Zvonkinoy (2007), G.L. Sorensen et al. (2013), S. Nishino, T. Kanbayashi (2005) распространенность нарколепсии составляет в среднем один случай на 2000 человек с вариативностью: от 1 на 500 000 жителей в Израиле до 1 на 600 человек в Японии [12–16]. R. Fronczek et al. (2008) указывают на средние цифры в популяции Западной Европы – 25–50 на 100 000 человек в [3]. При этом в клинике классической «тетрады» нарколепсии те или иные вегетативные изменения встречаются довольно часто, достигая 80–100% случаев [5, 9, 16–19].

Этиология

S. Nishino, T. Kanbayashi (2005) выделяют идиопатическую нарколепсию, связанную с аутоиммунным дефицитом орексина / гипокретина в задне-латеральной и дорзомедиальной области гипоталамуса и ликворе

(олигопептидов, аксонально связанных с множеством клеток коры мозга и активирующими системами, выделяющими нейромедиаторы: ацетилхолин, глутамат, гамма-аминомаслянная кислота (ГАМК), мозговые амины, ответственные за «правильное» включение центра быстрого сна), а также наличием человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) DR2 / DQ6 (DQB1*0602), и симптоматическую – вследствие проявления 116 неврологических заболеваний, таких как наследственные и врожденные нарушения, опухоли, черепно-мозговая травма, рассеянный склероз, острый рассеянный энцефаломиелит, сосудистые расстройства, энцефалит, нейродегенеративные заболевания [14].

По данным J.M. Zeitzer, P.M. Bourgin (2008), T. Matsuki et al. (2009), E. Mignot (2009), M. Partinen et al. (2011), в большинстве случаев нарколепсия обусловлена аутоиммунными процессами, которые вызывают определенную потерю орексинов в латеральном гипоталамусе [20–23].

В то же время, дефицит гипоталамических нейропептидов орексинов играет решающую роль в нарушении регуляции вегетативных функций, включая парасимпатическую сердечную деятельность при нарколепсии в сторону ваготонии. В эксперименте показано, что дозозависимое стимулирующее действие гипокретина-1 на ГАМКергические нейроны приводило к уменьшению парасимпатической активности сердца и тем самым способствовало увеличению уровня катехоламинов в плазме, частоты сердечных сокращений, артериального давления, потребления кислорода и температуры тела [24]. Также лабораторно M. Cerri, S. F. Morrison (2005) выявили, что активация нейронов латеральной гипоталамической области приводит к симпатикотонии, повышая термогенез бурой жировой ткани и частоту сердечных сокращений [25]. G. Klein et al. (2014) указывают, что вегетативные изменения при нарколепсии обусловлены интеграцией гипоталамических орексинов в вегетативную нервную систему (ВНС) [18].

Патогенез

G. Plazzi et al. (2011), E. Mignot et al. (2011) связывают вегетативную патофизиологию при нарколепсии с системой гипокретина, расположенной в латеральном гипоталамусе [26, 27]. Этого же мнения на основе своих экспериментальных данных придерживаются D. Tupone et al. (2011), подчеркивая важную роль орексиновых/гипокретиновых нейронов латерального гипоталамуса в вегетативном регулировании температуры тела и энергетического метаболизма [28]. Экспериментальные исследования W. K. Samson et al. (2005) показали, что фармакологическое введение гипокретина опосредовано активирует симпатическую ВНС, стимулируя увеличение уровня катехоламинов в плазме, повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, потребление кислорода и температуру тела, а эффекты при дефиците гипокретина меняют статус сердечно-сосудистой системы на противоположный [29].

S. Bastianini et al. (2011) в своих исследованиях установили, что дефицит гипокретина у людей с нарколепсией приводит к нарушению управления механизмами бодрствования/сна и вегетативными функциями, выражающимися в гиперсомнии, каталепсии и лабильности артериального давления [30]. T. Kuwaki (2011) высказал аналогичное мнение, дополнительно упомянув и об эмоционально-поведенческой дисфункции [31].

G.L. Sorensen et al. (2013) обнаружили, что реакция сердечного ритма, связанная с пробуждением, была ниже у пациентов с дефицитом гипокретина по сравнению с пациентами с нормальным уровнем гипокретина, что позволило им заключить, что система гипокретина участвует в модуляции функции сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя, а дефицит гипокретина-1 при нарколепсии является основной причиной вегетативной дисфункции [32].

По мнению H. Schwimmer et al. (2010), при дефиците гипокретина у пациентов с нарколепсией наблюдается понижение симпатического тонуса, проявляющееся снижением частоты сердечных сокращений и артериального давления во время бодрствования, скорости метаболизма и развитием ожирения [33]. Дополнительно нейроэндокринное ожирение усугубляется ограничением физической активности вследствие чрезмерной сонливости в дневное время [3, 34].

Y. Dauvilliers et al. (2011) наблюдали дисбаланс симпатического и парасимпатического отделов ВНС при оценке физиологических активаций, связанных с периодическим движением конечностей во время сна у пациентов с нарколепсией при полисомнографии (чувствительного маркера вегетативных реакций, выявляемого по электромиограмме большеберцовых мышц) [17].

Исследования A. Nunez et al. (2009) показали, что дефицит гипокретина играет определенную роль в регуляции многих вегетативных функций, таких как терморегуляция, контроль нейроэндокринной и кардиоваскулярной систем [35].

Клиника

По мнению G. Plazzi et al. (2011), среди пациентов с нарколепсией выделяют такие изменения ВНС, как зрачковые аномалии, обмороки (синкопе), ночная потливость, расстройство желудка, общая гипотермия, гипотензия, сухость во рту, тахикардия, головная боль и дистермия конечностей [5].

G. Klein et al. (2014) указывают, что при нарколепсии наблюдаются клинически значимые вегетативные изменения, которые включают папилломаторные (повышенная чувствительность к свету, нарушение видения), мочевыделительные (повышенная частота мочеиспускания в дневное или ночное время), желудочно-кишечные (дизрегуляция стула, преждевременное насыщение, нарушение кислотной секреции желудка), сердечно-сосудистые (ортостатические нарушения, проявляющиеся повышением частоты сердечных сокращений, снижение коэффициента Вальсальвы) и терморегуляционные (дистальная суточная гипертермия конечностей) расстройства [18].

R. Fronczek et al. (2006, 2008), анализируя термометрию конечностей у нарколептиков, заключили, что во время всего бодрствования отмечалось увеличение дистальной и снижение проксимальной температуры кожи [36, 37].

Диагностика

Стандартная диагностика нарколепсии/каталепсии складывается из видео-полиграфии (атаки мышечной атонии длительностью от нескольких секунд до 1 минуты в виде

быстрого падения головы, миоклонических подергиваний лица, свисания рук и ног и частых внезапных падений при сохранном сознании), сомнографического теста множественной латенции ко сну (дневная гиперсомния с латенцией ко сну менее 5–10 минут), полисомнографии (инсомния, нарушения качества и эффективности ночного сна), HLA типирования (тест на носительство DQB1*0602 положительный) и изменения уровня гипокретина-1 в ликворе (ниже 110 пг/мл), микронейрографии мышечной симпатической нервной активности в периферическом малоберцовом нерве во время бодрствования (ослабление постганглионарной симпатической активности, уменьшение частоты сердечных сокращений и коррелирующее с дефицитом гипокретина снижение частоты появления пиков на интегрированной микронейрограмме) [38–40]. Однако G. Plazzi et al. (2011) указывают, что методы исследования вегетативных расстройств при нарколепсии не обладают достаточной стандартизацией и предлагают проводить мониторинг исследований кардиоваскулярной функции, выявляющих изменения вегетативной регуляции, как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [26].

В течение последних лет интерес клиницистов и исследователей к изучению роли дисфункции ВНС при нарколепсии и ее вклада в риск развития сердечно-сосудистых осложнений растет: S. Nishino, T. Kanbayashi (2005), используя при нарколепсии шкалу для оценки вегетативных симптомов при болезни Паркинсона, смогли комплексно выявить и оценить высокую степень выраженности различных вегетативных сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, мочеполовых и терморегуляционных нарушений [14]; M.S. Huda et al. (2011) выделили у пациентов с нарколепсией снижение высокочастотных и низкочастотных спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма, ответственных за вегетативную регуляцию сердечного ритма [4]; A. Silvani et al. (2013), исследуя вариабельность сердечного ритма у нарколептиков с дефицитом орексина, выявили нарушение вегетативного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы, проявляющееся снижением барорефлекторной чувствительности [15]; P. Torterolo et al. (2015) экспериментально определили, что при вызванной нарколепсии во время фазы быстрого сна (REM-sleep, англ.) наблюдалось повышение мощности низкочастотных спектральных компонентов вариабельности сердечного ритма [41]; F. Poli et al. (2009) определили у пациентов с нарколепсией повышение диастолического артериального давления (86±11 мм рт. ст.), индекса массы тела (28,0±4,4 кг/м^2) и увеличение распределения жира площади участков общей, подкожной и висцеральной жировой ткани по данным томографического сканирования, приводящее к развитию метаболического синдрома (в 64,3% случаев) даже при ежедневном понижении потребления килокалорий (1973±401 Ккал) [6].

S. Levander, C. Sachs (2007), применяя психофизиологическое обследование у пациентов с нарколепсией, выявили снижение фазы возбуждения при действии центральных стимуляторов [42]. Наконец, P. Wisse et al. (2015), наблюдая во время полисомнографии за пациентами с нарколепсией с дефицитом гипокретина, отмечали повышение частоты сердечных сокращений независимо от стадии и степени выраженности фрагментации сна [43].

Заключение

Несмотря на достаточное количество доступных публикаций, посвященных вопросам этиопатогенеза вегетативных изменений при нарколепсии, в подавляющем большинстве случаев они носят гипотетический и экспериментальный характер. Клиника и диагностика вегетативных нарушений не стандартизирована и не систематизирована. Актуальность изучения данных расстройств акцентируется на кардиоваскулярной вегетативной дизрегуляции у орексин/гипокретин-дефицитных нарколептиков как факторе риска развития сердечно-сосудистых осложнений, последующей связанной с ней инвалидизацией и социально-экономическими потерями. Все это определяет целесообразность дальнейшего изучения патофизиологических и феноменологических особенностей вегетативных изменений при нарколепсии с последующей разработкой современных диагностических критериев, что позволит более эффективно решать практические задачи, связанные с коррекцией данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nded.: Diagnostic and coding manual. Westchester, Ill. American Academy of Sleep Medicine. 2005.

2. Aran A., Einen M., Lin L. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children. Sleep. 2010. Vol. 33. № 11. P. 1457-1464.

3. Fronczek R., Overeem S., Reijntjes R., Lammers G. J., van Dijk J. G., Pijl H. Increased Heart Rate Variability but Normal Resting Metabolic Rate in Hypocretin. Orexin-Deficient Human Narcolepsy. Sleep. 2008. Vol. 4. № 3. P. 248-254.

4. Huda M. S., Mani H., Durham B. H., Dovey T. M., Halford J. C., Aditya B. S., Pinkney J. H., Wilding J. P., Hart I. K. Plasma obestatin and autonomic function are altered in orexin-deficient narcolepsy, but ghrelin is unchanged. Endocrine. 2013. № 43 (3). P. 696-704.

5. Plazzi G., Moghadam K. K., Maggi L. S., Donadio V., Vetrugno R., Liguori R., Zoccoli G., Poli F., Pizza F., Pagotto U. P., Bourgin M. Autonomic disturbances in narcolepsy. Sleep Med. Rev. 2011. № 15 (3). P. 187-196.

6. Poli F., Plazzi G., Di Dalmazi G., Ribichini D., Vicennati V., Pizza F., Mignot E., Montagna P., Pasquali R., Pagotto U. Body Mass Index-Independent Metabolic Alterations in Narcolepsy with Cataplexy. Sleep. 2009. № 32 (11). P. 1491-1497.

7. Vendrame M., Havaligi N., Matadeen-Ali C. Narcolepsy in children: A single-center clinical experience. Pediatr. Neurol. 2008. Vol. 38. P. 314-320.

8. Cao M. Advances in Narcolepsy. Med. Clin. N. Am. 2010. Vol. 94. P. 541-555.

9. Fronczek R., Roland D. Autonomic Alterations in Narcolepsy – Contrasting Results in Mice and Men. Sleep. 2013. № 36 (1). P. 9-10.

10. Ahmed I., Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment to narcolepsy. Clin. Chest Med. 2010. Vol. 31. P. 371-381.

11. Grimaldi D., Calandra-Buonaura G., Provini F., Agati P., Pierangeli G., Franceschini C., Barletta G., Plazzi G., Montagna P., Cortelli P. Abnormal sleep-cardiovascular system interaction in narcolepsy with cataplexy: effects of hypocretin deficiency in humans. Sleep. 2012. № 35 (4). P. 519-528.

12. Guilleminault C., Zvonkina V. Advances in narcolepsy syndrome and challenges in the pediatric population. Sleep Med. Clin. 2007. Vol. 104. P. 293-302.

13. Longstreth W. T., Koepsell T. D., Ton T. G., Hendrickson A. F., van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. Sleep. 2007. Vol. 30. P. 13-26.

14. Nishino S., Kanbayashi T. Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. Sleep Med. Rev. 2005. № 9 (4). P. 269-310.

15. Silvani A., Grimaldi D., Barletta G., Bastianini S., Vandi S., Pierangeli G., Plazzi G., Cortelli P. Cardiovascular variability as a function of sleep–wake behaviour in narcolepsy with cataplexy. J. Sleep Res. 2013. Vol. 22. P. 178-184.

16. Akintomide G. S., Rickards H. R. Narcolepsy: a review. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2011. Vol. 7. P. 507-518.

17. Dauvilliers Y., Pennestri M.H., Whittom S., Lanfranchi P.A., Montplaisir J.Y. Autonomic Response to Periodic Leg Movements during Sleep in Narcolepsy-Cataplexy. Sleep. 2011. № 34 (2). P. 219-223.

18. Klein G., Burghaus L., Vaillant M., Pieri V., Fink G.R., Diederich N. Dysautonomia in narcolepsy: evidence by questionnaire assessment. J. Clin. Neurol. 2014. № 10 (4). P. 314-319.

19. Plazzi G., Pizza F., Palaia V. Complex movement disorders at disease onset in childhood narcolepsy with cataplexy. Brain. 2011. № 134 (12). P. 3477-3489.

20. Zeitzer J.M., Bourgin P.M. CFS hypocretin-1 assessment in sleep and neurological disorders. Lancet Neurol. 2008. Vol. 7. P. 649-662.

21. Matsuki T., Sakurai T. Orexins and orexin receptors: from molecules to integrative physiology. Orphan G-protein-coupled receptors and novel neuropeptides (Results Probl. Cell Differ. V. 46) / Eds. Civelli O., Zhou Q.T. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. 2008. P. 27-55.

22. Mignot E. Narcolepsy as a model for brain autoimmune diseases. Frontiers in neuroscience. 2009. Vol. 3. №. 3. P. 426-427.

23. Partinen M., Kornum B.R., Plazzi G., Jennum P., Julkunen I., Vaarala O., Dergacheva O., Philbin K., Bateman R., Mendelowitz D. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination. Lancet. Neurol. 2014. № Vol. P 600-613.

24. Dergacheva O., Philbin K., Bateman R., Mendelowitz D. Hypocretin -1 (orexin A) prevents the effects of hypoxia/hypercapnia and enhances the Gaba-ergic pathway from the lateral paragigantocellular nucleus to cardiac vassal neurons in the nucleus ambiguous. Neuroscience. 2011. Vol. 175. P. 18-23.

25. Cerri M., Morrison S.F. Activation of lateral hypothalamic neurons stimulates brown adipose tissue thermogenesis. Neuroscience. 2005. № 135 (2). P. 627-638.

26. Plazzi G., Moghadam K.K., Maggi L.S., Donadio V., Vetrugno R., Liguori R., Zoccoli G., Poli F., Pizza F., Pagotto U.P., Bourgin M. Autonomic disturbances in narcolepsy. Sleep Med. Rev. 2011. № 15 (3). P. 187-196.

27. Mignot E., Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. Narcolepsy: Pathophysiology and genetic predisposition In: Principles and practice of sleep medicine. 5th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier Saunders. 2011.

28. Tupone D., Madden C.J., Cano G., Morrison S.F. An orexinergic projection from perifornical hypothalamus to raphe pallidus increases rat brown adipose tissue thermogenesis. J. Neurosci. 2011. № 31 (44). P. 15944-15955.

29. Samson W.K., Taylor M.M., Ferguson A.V. Non-sleep effects of hypocretin/orexin. Sleep Med. Rev. 2005. Vol. 9. P. 243-252.

30. Bastianini S., Silvani A., Berteotti C., Elghozi J.L., Franzini C., Lenzi P., Lo Martire V., Zoccoli G. Sleep related changes in blood pressure in hypocretin-deficient narcoleptic mice. Sleep. 2011. № 34 (2). P. 213-218.

31. Kuwaki T. Orexin links emotional stress to autonomic functions. Auton. Neurosci. 2011. № 161 (1-2). P. 20-27.

32. Sorensen G.L., Knudsen S., Petersen E.R., Kempfner J., Gammeltoft S., Sorensen H.B., Jennum P. Attenuated heart rate response is associated with hypocretin deficiency in patients with narcolepsy. Sleep. 2013. № 36 (1). P. 91-98.

33. Schwimmer H., Stauss H.M., Abboud F., Nishino S., Mignot E., Zeitzer J.M. Effects of sleep on the cardiovascular and thermoregulatory systems: a possible role for hypocretins. J. Appl. Physiol. 2010. № 109 (4). P. 1053-1063.

34. Pollmacher T., Dalal M.A. Immune-endocrine abnormalities in narcolepsy. Sleep Med. Clin. 2007. Vol. 2. P. 397-404.

35. Nunez A., Rodrigo-Angulo M.L., Andres I.D., Garzon Nunez M., Hypocretin/orexin neuropeptides: participation in the control of sleep-wakefulness cycle and energy homeostasis. Curr. Neuropharmacol. 2009. Vol. 7. P. 50-59.

36. Fronczek R., Overeem S., Lammers G.J., van Dijk J.G., van Someren E.J. Altered skin-temperature regulation in narcolepsy relates to sleep propensity. Clin. Sleep. 2006. № 29 (11). P. 1444-1449.

37. Fronczek R., Raymann R.J., Romeijn N., Overeem S., Fischer M., van Dijk J.G, Lammers G.J., van Someren E.J. Manipulation of core body and skin temperature improves vigilance and maintenance of wakefulness in narcolepsy. Sleep. 2008. № 31 (2). P. 233-240.

38. Donadio V., Liguori R., Vandi S., Pizza F., Dauvilliers Y., Leta V., Giannoccaro M. P., Baruzzi A., Plazzi G. Lower wake resting sympathetic and cardiovascular activities in narcolepsy with cataplexy. Neurology. 2014. № 83 (12). P. 1080-1086.

39. Donadio V., Plazzi G., Vandi S., Franceschini C., Karlsson T., Montagna P., Vetrugno R., Bugiardini E., Mignot E., Liguori R. Sympathetic and cardiovascular activity during cataplexy in narcolepsy. J. Sleep Res. 2008. № 17 (4). P. 458-463.

40. Donadio V., Liguori R., Vandi S., Giannoccaro M.P., Pizza F., Leta V., Plazzi G. Sympathetic and cardiovascular changes during sleep in narcolepsy with cataplexy patients. Sleep Med. 2014. № 15 (3). P. 315-321.

41. Torterolo P., Castro-Zaballa S., Cavelli M., Velasquez N., Brando V., Falconi A., Chase M. H., Migliaro E. R. Heart rate variability during carbachol-induced REM sleep and cataplexy. Behav. Brain Res. 2015. № 291. P. 72-79.

42. Levander S., Sachs C. Vigilance Performance and Autonomic Function in Narcolepsy: Effects of Central Stimulants. Psychophysiology. 2007. № 22 (1). P. 696-704.

43. Wisse P., van der Meijden W.P., Fronczek R., Reijntjes R., Corssmit P.M., Biermasz N.R., Lammers G.J., van Dijk J.G., Thijs R.D. Time-and state-dependent analysis of autonomic control in narcolepsy: higher heart rate with normal heart rate variability independent of sleep fragmentation. J. Sleep Res. 2015. № 24 (2). P. 206-214.

УДК: 616.5-002.524:616.8-008
Код специальности ВАК: 14.01.11

РЕДКИЕ ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ

Е.А. Руина[1], А.В. Густов[1], А.А. Сорокина[2], А.А. Смирнов[1],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Руина Екатерина Андреевна *– e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru*

В статье освещены вопросы патогенеза, клинических проявлений, принципов лечения неврологических нарушений у пациентов с системной красной волчанкой. Выделены особенности дифференциальной диагностики в связи со схожестью клинических проявлений заболеваний. Принципиальна разница в терапевтическом подходе пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией Гийен–Барре и полиневропатией на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани. Приводятся описания собственных наблюдений дебюта системной красной волчанки с поражениями центральной и периферической нервной системы.

Ключевые слова: системная красная волчанка, цереброваскулярная патология, полиневропатия.

The article presents questions about pathogenesis, clinical manifestations, principles of treatment of neurological disorders in patients with systemic lupus erythematosus. The features of the differential diagnosis due to the similarity of the clinical manifestations of disease. The principal difference in the therapeutic approach of patients with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy Guillain-Barre syndrome and polyneuropathy on the background of diffuse connective tissue diseases. Descriptions of his own observations debut systemic lupus erythematosus with lesions of the central and peripheral nervous system.

Key words: systemic lupus erythematosus, cerebrovascular pathology, polyneuropathy.

Системная красная волчанка – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей [1, 2]. Заболеваемость колеблется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. населения [3]. В 90% случаев болеют женщины преимущественно среднего возраста (20–40 лет), при этом риск обострения у таких пациенток увеличивается в период беременности, а также в раннем послеродовом периоде [2]. Системная красная волчанка характеризуется ранней инвалидизацией и высокой летальностью [4, 5, 6].

Этиология системной красной волчанки до настоящего времени достоверно не известна. Рассматривается роль инфекционных агентов, некоторых токсических веществ, лекарственных препаратов, но прямых доказательств участия какого-либо определенного фактора не выявлено. Характерной особенностью этого заболевания является многообразие клинических проявлений и вариантов течения болезни. Чаще всего поражаются опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая, нервная системы, желудочно-кишечный тракт, органы зрения и слуха [3].

Согласно критериям Американской коллегии ревматологов (ACR), для постановки диагноза у больного должно присутствовать не менее 4 из 11 критериев [5].

В литературе описано около 30 различных синдромов поражения нервной системы при системной красной волчанке. Они включают поражения как периферической, так и центральной нервной системы, а также вегетативные расстройства [1]. По данным J. Hanly и соавт. [9], центральная нервная система вовлекается в патологический процесс в 92%, периферическая нервная система – в 8–15% случаев [7].

Неврологические симптомы возникают у 25–80% пациентов [5]. Нарушения когнитивных функций представлены снижением памяти, внимания, эмоционально-личностными расстройствами. В клинической картине неврологических проявлений встречаются головные боли, чаще мигренозного характера. У 15–20% больных могут возникать судорожные припадки, которые чаще наблюдаются у пациентов с поражением почек [1]. Возможно развитие очаговой неврологической симптоматики в результате инсульта, миелопатии с синдромом поперечного поражения спинного мозга, реже экстрапирамидные синдромы – хорея, атетоз или баллизм. В 15% регистрируются поражения периферической нервной системы и полимиозиты [1, 2].

Транзиторные ишемические атаки встречаются с частотой 7–9,7% [1, 8, 9]. В 15% возникают ишемические инсульты [1, 7–9]. Причиной их развития могут быть васкулопатии (65%), иммунокомплексный васкулит (10–15%), тромбозы мозговых сосудов (15%) [4, 6, 8, 10]. Волчаночный антикоагулянт выявляется у 15–34% пациентов с системной красной волчанкой и ассоциируется с шестикратным увеличением риска венозных тромбозов. Антикардиолипиновые антитела обнаруживаются у 12–30% пациентов, повышая риск тромбозов в 2,5 раза [2].

Имеется сравнительно небольшое количество описаний дебюта системной красной волчанки при ишемическом инсульте. Представляем клинический случай.

Пациентка З., 30 лет. Семейный анамнез и анамнез жизни без особенностей. До 2014 года считала себя здоровой, за медицинской помощью не обращалась. Заболела

остро в мае 2014 года, когда на фоне полного здоровья возник эпизод потери сознания длительностью до нескольких минут, после чего пациентка стала отмечать слабость в левой руке, нарушилась речь. Описанные симптомы сохранялись около трех часов и в последующем полностью регрессировали. На протяжении следующих двух недель пациентку беспокоили общая слабость, периодические головокружения несистемного характера.

Больная поступила в неврологическую клинику 23 мая 2014 года с жалобами на приступы головокружения, общую слабость. Физикальное обследование патологии не выявило. Температура тела 37,3°С.

В неврологическом статусе: сознание ясное, когнитивные функции не нарушены. Черепные нервы – девиация языка вправо. Гемигипестезия слева. Мышечная сила в конечностях достаточная. Сухожильные рефлексы симметричные, положительные рефлексы орального автоматизма – хоботковый, назолабиальный рефлекс, Маринеску–Радовича. Выявляется легкая сенситивная атаксия в позе Ромберга, координаторные пробы выполняет с промахиванием и интенционным тремором с обеих сторон.

Больной была проведена магнитно-резонансная томография(МРТ) головного мозга, где на серии МР-томограмм в условиях контрастного усиления в лобно-теменной области справа определялся участок измененного МР-сигнала (гиперинтенсивный по Т2 и Т2-Flair, DWI) [рис. 1А, Б]. Суммарные размеры патологической зоны – 49 мм х 24 мм х 27 мм. Мелкие участки гиперинтенсивного по Т1 ВИ сигнала определялись в области островка, задних отделах теменной доли [рис. 1В]. После введения контрастного вещества участки усиления сигнала в патологической зоне не определяются. МР-картина соответствовала ишемическим изменениям в лобно-теменной области справа, вероятно, вторичного характера, с признаками геморрагического пропитывания.

По результатам магнитно-резонансной ангиографии сосудов головного мозга было выявлено незначительное снижение кровотока по периферическим ветвям в бассейне правой средней мозговой артерии.

Результаты лабораторных исследований свидетельствуют о повышении С-реактивного белка до 24,70 мг/л (референсный интервал 0–5 мг/л), диспротеинемии. Обнаружены LE-клетки (1%); антитела к фосфолипидам класса М (1,97 Ед/мл, норма <10 Ед/мл), антитела к фосфолипидам класса G (0,34 Ед/мл, норма <10 Ед/мл); антинуклеарные антитела (ANCA) (положительные). Анализ на антитела к фосфолипидам, волчаночный антикоагулянт дал отрицательный результат.

Консультация нейроофтальмолога – острота зрения 0,1 с обеих сторон с коррекцией до 0,9. Заключение: миопия слабой степени обоих глаз без дегенеративно-дистрофических изменений на глазном дне.

Пациентка консультирована ревматологом, был выставлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение, с церебральным васкулитом, поражением суставов, активность II степени.

На основании вышеизложенного был установлен диагноз: острое нарушение мозгового кровообращения по типу смешанного инсульта в бассейне корковых ветвей правой средней мозговой артерии с транзиторными двигательными нарушениями на фоне церебрального васкулита, системной красной волчанки, ранний восстановительный период. Проведена кортикостероидная терапия (метилпреднизолон по 500 мг в/в капельно № 5, с переходом на пероральный прием в дозе 1 мг/кг массы через день), антиоксидантная и нейропротекторная терапия, дезагреганты.

Следует отметить особый терапевтический подход при лечении нарушений мозгового кровообращения на фоне системной красной волчанки – назначение глюкокортикостероидных препаратов с целью купирования аутоиммунного процесса.

Особенностью данного клинического случая является дебют системного заболевания соединительной ткани с проявлением церебрального васкулита, формированием очага ишемии с геморрагическим пропитыванием в бассейне корковых ветвей правой средней мозговой артерии при отсутствии других системных проявлений данного заболевания. Таким образом, инсульт в молодом возрасте требует исключения системных заболеваний соединительной ткани с помощью лабораторных и инструментальных методов (биохимический анализ крови, фракции

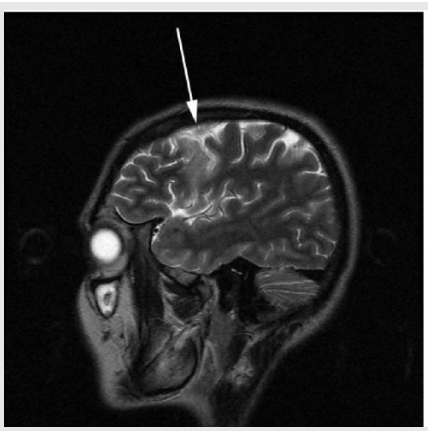


РИС. 1А.
МРТ головного мозга пациентки З., 30 лет. Т2 ВИ. Гиперинтенсивный участок в лобно-теменной области справа.

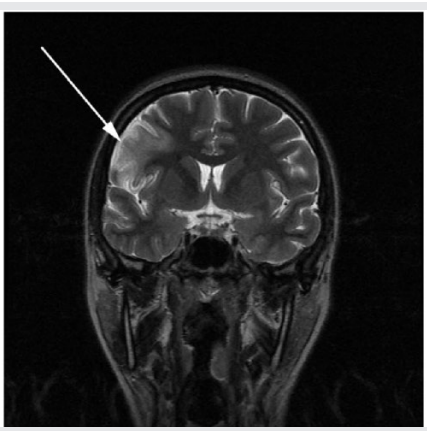


РИС. 1Б.
МРТ головного мозга пациентки З., 30 лет. Т2 ВИ. Гиперинтенсивный участок в лобно-теменной области справа.

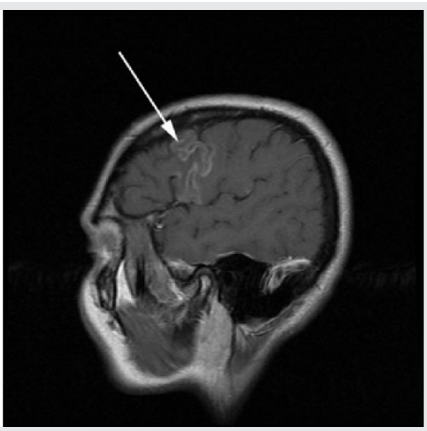


РИС. 1В.
МРТ головного мозга пациентки З., 30 лет. Т1 ВИ.

белков крови, анализ сыворотки крови на LE-клетки, антитела к фосфолипидам классов M и G, антинуклеарные антитела (ANA), волчаночный антикоагулянт.

При системной красной волчанке в 8–15% случаев встречаются поражения периферической нервной системы, такие как симметричные дистальные сенсорные или сенсорно-моторные полиневропатии, полиневропатии подострого или хронического течения, мононевропатии, поражение черепных нервов [2].

При системной красной волчанке характерны гиперпродукция коллагена, экссудативные и пролиферативные изменения в суставах и периартикулярных тканях, что повышает риск развития туннельных синдромов, чаще на уровне карпального и кубитального каналов. Повреждения периферических нервов связывают с ишемией, обусловленной васкулопатией или васкулитами, а также с аутоиммунными нарушениями, проявляющимися выработкой антинейрональных антител (в том числе к ганглиозиду GM1). Сывороточный уровень антител к фактору роста нервов (аФРН) у каждого третьего пациента с диффузными болезнями соединительной ткани превышает норму [2].

Ниже приводим клинический случай острой полиневропатии у больной системной красной волчанкой.

Пациентка В., 55 лет. Семейный анамнез и анамнез жизни без особенностей. Около 15 лет пациентку беспокоили боли в крупных суставах, однако к врачам не обращалась, принимала нестероидные противовоспалительные средства с временным положительным эффектом. Обострения суставного синдрома отмечались у пациентки преимущественно в летнее время.

Заболела остро в апреле 2015 г., после перенесенной острой респираторной вирусной инфекции, появилась симметричная слабость в нижних конечностях. Пациентка стала испытывать затруднения при подъеме по лестнице, не могла приседать, нарушилась походка. Обратилась к неврологу, экстренно была госпитализирована в районную больницу с диагнозом: острая воспалительная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия Гийена–Барре. Для исключения вторичной природы полиневропатии был проведен подробный онкологический поиск, не выявивший онкопатологии. В течение недели симптоматика нарастала, появилась слабость в руках, боли в икроножных мышцах, одышка, изменился голос. Слабость в ногах прогрессировала, пациентка перестала самостоятельно передвигаться. В связи с нарастающими дыхательными и двигательными нарушениями больная была переведена в областную больницу в отделение реанимации и интенсивной терапии.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Черепные нервы – бульбарный синдром в виде снижения глоточного рефлекса, дисфонии, дисфагии. Периферический тетрапарез – мышечная сила снижена в нижних конечностях до 3 баллов, в верхних конечностях – до 4 баллов. Мышечный тонус диффузно снижен. Сухожильные рефлексы с верхних и нижних конечностей отсутствуют. При исследовании поверхностных и глубоких видов чувствительности выявлялась гипестезия в дистальных отделах рук и ног. Симптом Ласега положителен с двух сторон с угла 10 градусов.

При электронейромиографическом исследовании выявлена выраженная невропатия по аксонально-демиелинизирующему типу моторных и сенсорных порций срединных, малоберцовых, икроножных и большеберцовых нервов: признаки моторно-сенсорной полиневропатии рук и ног по смешанному типу.

Были начаты процедуры плазмафереза с замещением 1–1,2 литра плазмы, однако состояние продолжало ухудшаться, двигательные нарушения в ногах выросли до плегии, в руках мышечная сила составляла 1–2 балла, появилась диплегия лицевых нервов, выросли бульбарные и дыхательные нарушения, нарушилась функция глотания, в связи с чем пациентка 4 мая 2015 г. была переведена на искусственную вентиляцию легких, начато зондовое питание. Патогенетическое лечение включало внутривенные инфузии иммуноглобулина 200 мл № 5, плазмаферез № 5. Из медикаментозного лечения были назначены витамины группы В, препараты альфа-липоевой кислоты, ингибиторы антихолинэстеразы. Несмотря на комплексную терапию, состояние пациентки стабилизировать не удавалось, двигательные нарушения прогрессировали до тетраплегии.

По результатам лабораторного обследования было выявлено повышение С-реактивного белка до 20 г/л (референсный интервал 0–10 г/л), ускорение СОЭ по Вестергрену до 50 мм/ч (референсный интервал 0–10 мм/ч), лейкоцитоз $20x10^9$/л со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (референсный интервал 4–10 на 10^9/л), тромбоцитопения $130x10^9$/л (референсный интервал $150–400x10^9$/л), снижение гемоглобина до 98 г/л (референсный интервал 120–140 г/л). Титр антител к двуспиральной ДНК 23,5 ЕД/мл – на верхней границе нормы. Обнаружены LE клетки до 5%. На 12-й день от дебюта неврологической симптоматики проведена люмбальная пункция; белково-клеточная диссоциация не выявлена – белок 0,3 г/л, цитоз 2–3 в 1 мкл.

Выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, которая выявила картину токсико-аллергического альвеолита.

Пациентка консультирована ревматологом, был установлен диагноз: системная красная волчанка, подострое течение, с поражением периферической нервной системы, активность II степени. Учитывая вышеизложенное, установлен диагноз: вторичная острая моторно-сенсорно-вегетативная аксонально-демиелинизирующая полиневропатия тяжелого течения с тетрапарезом, бульбарными и дыхательными нарушениями, обусловленная диффузной болезнью соединительной ткани – системной красной волчанкой.

Назначен внутривенный курс кортикостероидной терапии метилпреднизолоном по 500 мг в сутки с последующим переходом на таблетированную форму метипреда по 48 мг каждый день.

На фоне проводимой терапии состояние больной постепенно улучшалось, уменьшилась выраженность бульбарного синдрома, появился глоточный рефлекс, улучшилась экскурсия мягкого неба при фонации, убран назогастральный зонд. Регрессировала диплегия лицевых нервов, появились минимальные движения в верхнем плечевом поясе, кончиках пальцев, увеличилось число

самостоятельных вдохов, в течение 3–6 часов пациентка дышала самостоятельно.

Однако 04 июня 2015 г. произошло резкое угнетение сознание до уровня комы 2. При исследовании неврологического статуса отмечалась анизокория, анизорефлексия. Гемодинамика стала нестабильной – артериальное давление 80/50 мм рт. ст., тахикардия.

По данным компьютерной томографии головного мозга была выявлена гематома в левой височной доле размерами 35х40х42 мм. Вероятной причиной геморрагического инсульта могли служить остро возникшая тромбоцитопения до $29x10^9$/л как проявление системной красной волчанки, церебральный васкулит. Несмотря на проводимую терапию, 5 июня 2015 г. наступила смерть.

При патологоанатомическом вскрытии был взят образец межреберного нерва, при исследовании которого выявлены изменения демиелинизирующего характера. В сосудах селезенки наблюдались периартериальные фиброзы (симптом луковичной шелухи, патогномоничный для системной красной волчанки). Стенки магистральных сосудов утолщены. Почки уменьшены в размерах, имели бугристую поверхность. По результатам вскрытия клинический диагноз полностью совпал с патологоанатомическим.

Данный клинический случай демонстрирует сложность дифференциальной диагностики острых полиневропатий. Клинические проявления в данной ситуации были похожими на острую воспалительную демиелинизирующую полиневропатию Гийен–Барре. Однако лабораторные данные не подтверждали этот диагноз. Было отмечено ускорение СОЭ, повышение уровня С-реактивного белка, выявлены антитела к двухспиральной ДНК, LE-клетки, ревматоидный фактор. Против диагноза острой воспалительной аксонально-демиелинизирующей полиневропатии свидетельствовали отсутствие белково-клеточной диссоциации в ликворе, отсутствие эффекта на патогенетическое лечение плазмаферезом, иммуноглобулинами. Принципиальна разница в терапевтическом подходе пациентов с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией Гийен–Барре и полиневропатией на фоне диффузных заболеваний соединительной ткани. При полиневропатии, обусловленной диффузной болезнью соединительной ткани, показано назначение глюкокортикостероидной терапии, в то время как при синдроме Гийен-Барре кортикостероидная терапия противопоказана.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пизова Н.В. Неврологические и психические расстройства при системной красной волчанке. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 76-83.

Pizova N.V. Nevrologicheskie I psihicheskie rasstroystva pri sistemnoy krasnoy volchanke. Gurnal nevrologii I psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2010. T. 110. № 8. S. 76-83.

2. Садоха К.А. Неврологические «маски» системной красной волчанки. ARS MEDICA. 2009. № 3 (13). С. 73-80.

Sadoha K.A. Nevrologicheskie «maski» sistemnoy krasnoy volchanki. ARS MEDICA. 2009. № 3 (13). S. 73-80.

3. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Национальное руководство по ревматологии. Изд.: ГЭОТАР-медиа, 2008. С. 720.

Nanosov E.L., Nanosova V.A., Nacionalnoe rukovodstvo po revmatologii. Izd.:GEOTAR-media, 2008. S. 720.

4. Иванова М.М. ЦНС-люпус: проблемы и достижения (результаты 10-летнего клинико-инструментального исследования). Терапевтический архив. 2001. С. 25-29.

Ivanova M.M. CNS-lupus: problem i dostigeniya (rezultaty 10-letnego kliniko-instrumental'nogo issledovaniya). Terapevticheskiy arhiv. 2001. S. 25-29.

5. Мументалер М., Хейнрих М. Неврология. Изд.: МЕДпресс-информ. 2009. С. 920.

Mumentaler M., Heynrih M. Nevrologia. Izd. :MEDpress-inform. 2009. S. 920.

6. Файзуллина Д.Л., Шпрах В.В. Сосудистая патология головного мозга у больных системной красной волчанкой женщин. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. № 3. С. 4-8.

Faizulina D.L., Shprakh V.V. Sosudistaya patologia golovnogo mozga u bolnyh sistemnoy krasnoy volchankoy genshin. Gurnal nevrologii I psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. T. 113. № 3. S. 4-8.

7. Hanly J.G., McCurdy G., Fougere L. Neurosychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. J Rheumatol. 2004. № 31 (11). P. 2093-2098.

8. Mok C.C., To C.H., Mak A. Neuropsychiatric damage in Southern Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Medicine. 2006. P. 221-228.

9. Jennekens F.G.I., Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. Rheumatology. 2002. P. 619-630.

10. Bernatsky S., Clarke A., Gladman D.D. et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2006. P. 835-839.

УДК: 616.831-009.11-053.2-053.5/.7
Код специальности ВАК: 14.01.11

ДЕТСКИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ПАРАЛИЧ У ВЗРОСЛЫХ

Е.А. Антипенко, А.В. Шулындин, А.В. Густов,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Шулындин Алексей Вадимович *– e-mail: shulyalex@mail.ru*

Детский церебральный паралич (ДЦП) является актуальной проблемой не только детской, но и взрослой неврологии. Проведено обследование 42 пациентов в возрасте от 14 до 34 лет с подтвержденным диагнозом ДЦП. Выявлены особенности двигательных нарушений у подростков и взрослых, отличающиеся от таковых в детском возрасте. Высокая частота встречаемости и значительная степень выраженности дистонических феноменов в возрасте 14–34 лет резко ухудшает качество жизни пациентов, значительно снижает эффективность реабилитации. Продемонстрирована необходимость коррекции схемы ботулинотерапии у взрослых пациентов с ДЦП с учетом патоморфоза заболевания по мере взросления больных.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, взрослые, дистония, реабилитация, ботулотоксин.

Cerebral Palsy (CP) is an urgent problem not only child but also adult neurology. 42 patients with CP from 14 to 34 were observed. The peculiarities of the movement disorders were revealed in this group. The high frequently and severity of dystonia at 14–34 years CP patients significantly aggravate the life quality and decrease the effect of the rehabilitation. The necessary of the correction of the botulinotherapy protocol was shown for teenagers and adults with CP during to aging pathomorphosis of this disease.

Key words: cerebral palsy, adult, dystonia, rehabilitation, botulotoxin

Введение

Детский церебральный паралич (ДЦП) представляет собой непрогрессирующие моторные и психоречевые нарушения, которые являются результатом поражения головного мозга в пре- и перинатальном периоде онтогенеза нервной системы (ВОЗ, 1980).

ДЦП – полиэтиологичное заболевание. Ведущей причиной развития ДЦП является повреждение или аномалии развития головного мозга плода и новорожденного [1]. Ядром клинической картины ДЦП является нарушение моторного развития ребенка, сочетающееся с другими сопутствующими нарушениями. Из всего многообразия классификаций ДЦП на сегодняшний день наибольшее применение находит классификация форм ДЦП К.А. Семеновой, согласно которой выделяют спастическую диплегию (болезнь Литтла), что соответствует форме G80.1 (МКБ-10); двойную гемиплегию (G80.0); гемипаретическую форму ДЦП (G80.2), также выделяют гиперкинетическую и атонически-астатическую формы ДЦП, соответствующие дискинетическому церебральном параличу (G80.3) и атаксическому церебральному параличу (G80.4).

ДЦП во всех странах мира занимает одно из ведущих мест в структуре хронических болезней детей, составляя от 1,7 до 7 на 1000 человек детского населения [2, 3, 4, 5, 6, 7]. По данным разных авторов, заболеваемость ДЦП составляет от 1,9 до 3,1 случая на 1000 детей [8, 9, 10], что соответствует частоте встречаемости ДЦП в большинстве стран мира от 0,76 до 5,8 на 1000 [11, 12, 13]. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости ДЦП. Так, в 1964 было 0,4 больных на 1000 детского населения, в 1973 их стало 1,7–2,4 на 1000, а в 1989 году – 5,6–8,9 на 1000 [2]. По данным Росстата заболеваемость детей в возрасте 0–14 лет детским церебральным параличом составила 22,8 в 1995 г., увеличилась до 25,2–25,8 в 2000–2001 гг., до 28,9 в 2002 г., до 30,3–30,8 на 100 тыс. детей в 2004 г. (Статистический сборник Федеральной службы государственной статистики «Здравоохранение в России 2005 г.»).

Детский церебральный паралич является наиболее частой причиной тяжелой физической инвалидизации в детстве [14, 15, 16, 17].

Рост заболеваемости ДЦП среди детей неизбежно приводит к увеличению числа взрослых пациентов с ДЦП. Характерной особенностью ДЦП является изменение картины двигательного дефекта с возрастом. Основными причинами этого служат усложнение двигательных задач по мере взросления пациента, а также рост организма. С этим связано часто встречающееся кажущееся ухудшение состояния пациентов в подростковом и юношеском возрасте, однако это не противоречит определению ДЦП как непрогрессирующего заболевания.

Одним из эффективных методов комплексной реабилитации пациентов с ДЦП является ботулинотерапия. Показаниями к ботулинотерапии при «взрослом» ДЦП у пациентов с сформированными двигательными навыками являются спинальная спастичность, спастическая дистония, церебральная (постинсультная) спастичность, а также дистонические синдромы. При отсутствии ранее сформированных двигательных навыков ботулинотерапия применяется для уменьшения болевого синдрома и облегчения ухода при выраженной спастичности.

Цель исследования: проанализировать особенности двигательного дефекта и оценить эффективность ботулинотерапии при ДЦП у взрослых.

Материал и методы

Нами проведено обследование 42 пациентов с подтвержденным диагнозом ДЦП (I–III уровни по GMFCS). В первую группу вошли 20 подростков в возрасте от 14 до 18 лет (11 мальчиков, 9 девочек), во вторую – 22 взрослых в возрасте от 19 до 34 лет (12 мужчин, 10 женщин).

У 12 пациентов первой группы имела место спастическая диплегия (G80.1), II уровень по GMFCS, в трех случаях наблюдалась двойная гемипаретическая форма ДЦП (G80.0), III уровень по GMFCS, у трех пациентов была диагностирована гемипаретическая форма (G80.2) с левосторонним гемипарезом, II уровень по GMFCS, у 2 пациентов отмечался гиперкинетический вариант ДЦП.

У 19 пациентов второй группы имелась спастическая диплегия (G80.1), II уровень по GMFCS, в трех случаях была диагностирована гемипаретическая форма (G80.2) с левосторонним гемипарезом, II уровень по GMFCS. У всех обследованных пациентов были сформированы основные двигательные навыки, в том числе ходьба.

Всем пациентам проводилось исследование неврологического статуса, оценивалось состояние двигательных функций, мышечного тонуса. Особое внимание обращалось на наличие или отсутствие дистонических феноменов и выраженность спастичности. Для количественной оценки двигательного дефекта использовались следующие шкалы: шкала Эшворта и шкала Тардье для определения степени выраженности спастичности, шкала оценки мышечной силы (MRC), шкала Барри–Олбрайт (BAD) для определения выраженности дистонии.

Всем наблюдавшимся пациентам нами проводилась ботулинотерапия (БТ). В связи с выраженным дезадаптирующим эффектом мышечной дистонии нами была модифицирована методика введения препарата. Так, в схему процедуры включались мышцы, вовлеченные в формирование дистонических феноменов, что отличалось от методики ботулинотерапии, применяющейся при ДЦП у детей. Также при необходимости проводилась коррекция спастических синдромов с сохранением опорной функции конечности (с учетом результата предварительного тестирования). При весе свыше 45 кг использовались «взрослые» дозы – суммарная однократная доза достигала 1000–1500 Ед Диспорта, 100–350 Ед на мышцу, в среднем ботулотоксин вводился в 7–10 мышц. После введения препарата все пациенты проходили курс кинезиотерапии.

Обследование пациентов проводилось до введения ботулотоксина и через 1 месяц после процедуры ботулинотерапии. Для оценки эффективности проводимой терапии измеряли скорость ходьбы, определяли индекс активности жизнедеятельности Бартел и фиксировали оценку эффективности проведенной терапии врачом и пациентом.

Результаты и их обсуждение

В группе подростков (20 человек) все пациенты ранее получали регулярные плановые процедуры ботулинотерапии в рамках реабилитационных мероприятий с положительным эффектом. Однако после 12 лет отмечался эффект «псевдопрогрессирования» заболевания вследствие изменения двигательного паттерна, что снижало эффективность традиционных схем ботулинотерапии при ДЦП и снижало уровень активности жизнедеятельности.

При обследовании обнаружилось, что при сохраняющихся спастических синдромах у всех пациентов данной группы имелись дистонические феномены. В большинстве случаев имелось сочетание нескольких форм дистонии. Из спастических синдромов наиболее часто встречались аддукторный спазм, rectus-синдром, спастичность сгибателей кисти и пальцев. Однако использование приобретенных ранее навыков ходьбы и самообслуживания было затруднено в первую очередь из-за появившихся или усилившихся дистонических феноменов на фоне имевшейся ранее спастичности.

В группу взрослых были включены 22 пациента. Менее половины пациентов (8 человек) получали регулярно и своевременно БТ в детском возрасте. Укорочение ахилловых сухожилий наблюдалось у 13 пациентов, 3 пациента перенесли инсульт с формированием спастического гемипареза и спастической дистонии. У всех пациентов выявлялись выраженные дистонические феномены, значительно нарушающие двигательную активность пациентов.

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости различных вариантов мышечной дистонии, а также её значительная степень выраженности. Частота встречаемости различных форм дистонии у обследованных пациентов представлена в таблице 1. Степень выраженности дистонических и спастических синдромов отражена в

ТАБЛИЦА 1.

Частота встречаемости различных форм дистонии у больных с ДЦП в возрасте 14–34 лет

Форма дистонии	Частота встречаемости у пациентов 14-17 лет (число пациентов/%), n=20	Частота встречаемости у пациентов 18-34 лет (число пациентов/%), n=22	В целом по группе 14-34 года(число пациентов/%), n=42
Оромандибулярная дистония	1/5%	3/20%	4/9%
Цервикальная дистония	5/25%	7/30%	12/28%
Брахиальная дистония	10/50%	5/26%	15/33%
Круральная дистония	9/46%	10/50%	19/49%
Сегментарная дистония	10/50%	15/82%	25/53%
Торсионная дистония	5/25%	8/42%	13/36%

ТАБЛИЦА 2.

Степень выраженности спастических, дистонических синдромов и пареза при «взрослом» ДЦП

Способ оценки двигательного дефекта	Среднее значение в баллах
Шкала спастичности Эшворта	Верхние конечности 2,8 [1;4] Нижние конечности 2,9 [2; 3]
Шкала оценки дистонии Барри–Олбрайт	Краниальная дистония 2,5 [0;4] Цервикальная дистония 3,7 [3;4] Брахиальная дистония 3,2 [2;4] Круральная дистония 2 [1;4] Торсионная дистония 3 [1;4]
Шкала оценки мышечной силы (MRS)	Верхние конечности 4,7 [4;5] Нижние конечности 4,2 [3;5]

Примечание: *данные приведены в виде медианы с указанием 25 и 75 процентилей Me [25%; 75].*

таблице 2. Наиболее значимым фактором, затрудняющим ходьбу и самообслуживание, было наличие торсионной дистонии и цервикальной дистонии, значительно ограничивалось самообслуживание также при брахиальной дистонии, присоединение оромандибулярной дистонии значимо ухудшало речевую функцию. Подчеркнем, что все пациенты до появления/усугубления дистонических феноменов имели сформированные навыки ходьбы и самообслуживания.

Через месяц после проведенной процедуры ботулинотерапии в группе подростков было отмечено восстановление самостоятельной ходьбы у 12 пациентов; увеличение скорости ходьбы – у 5, повседневная активность повысилась в среднем на 20 баллов по ИБ. Оценка эффективности лечения пациентом и врачом была высокой у 16 пациентов, умеренной – у 2 больных и низкой – у 2 больных.

Во второй группе восстановление самостоятельной ходьбы отмечалось у 13 пациентов, увеличение скорости ходьбы – у 6, повышение повседневной активности в среднем на 17 баллов по ИБ. Высокая оценка эффективности лечения пациентом и врачом зафиксирована у 17 пациентов, умеренная – у 3, низкая – у 2 больных.

Выводы

Детский церебральный паралич – актуальная проблема не только детской, но и взрослой неврологии. Проведение реабилитационных мероприятий при этом заболевании не должно ограничиваться рамками детского возраста, реабилитацию следует продолжать и у взрослых пациентов с ДЦП.

Имеется патоморфоз клинической картины заболевания по мере взросления пациента. Так, нами продемонстрировано нарастание частоты встречаемости дистонических феноменов у подростков и взрослых с ДЦП. Изменение двигательного паттерна, ассоциированное с возрастом, требует разработки реабилитационных методик, учитывающих новые реабилитационные цели, которые отличаются от таковых в детском возрасте.

Ботулинотерапия сохраняет свою значимость как важнейшая составляющая реабилитации при ДЦП во взрослом возрасте. Однако протокол проведения процедуры должен быть модифицирован с учетом преобладающего варианта нарушения мышечного тонуса.

Динамическое наблюдение за пациентом и своевременная коррекция двигательного дефекта позволит сохранить и развить приобретенные в детском возрасте навыки и умения, и тем самым повысить возможности социальной адаптации пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Комплексная оценка двигательных функций у пациентов с детским церебральным параличом. М.: ПедиатрЪ, 2014. С. 20-36.

Baranov A.A. Kompleksnaja ocenka dvigatel'nyh funkcij u pacientov s detskim cerebral'nym paralichom. M.: Pediatr, 2014. S. 20-36.

2. Семенова К.А. Перинатальное поражение ЦНС и детский церебральный паралич. М.: Медика, 2007. 506 с.

Semenova K.A. Perinatal'noe porazhenie CNS i detskij cerebral'nyj paralich. M.: Medika, 2007. 506 s.

3. Clark S.M. Antenatal antecedents and the impact of obstetric care in the etiology of cerebral palsy / S.M. Clark, L.M. Ghulmiyah, G.D. Hankins. Clin Obstet Gynecol. 2008. Vol. 51. № 4. P. 775-786.

4. Grant A. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomized trial of intrapartum monitoring / A. Grant, N. O'Brien, M. T. Jog. Lancet. 1992. Vol. 82. № 2. P. 229-234.

5. Smith L. The prevalence of cerebral palsy in British Columbia, 19911995 / L. Smith, K.D. Kelly, G. Prkachin, D.C. Voaklander. J. Neurol Science. 2008. Vol. 35. № 3. P. 342-347.

6. Westbom L. Cerebral palsy in total population of 4-11 year old in souther Sweden / L. Westbom, G. Hagglund, E. Nordmark. BMC Pediatr. 2007. Vol. 5. № 7. P. 41-47.

7. Yokochi K. Cerebral palsy. No To Hattatsu. 2009. Vol. 41. № 5. P. 327-333.

8. Вассерман Е.Л. Клинические и морфо функциональные соотношения при гемипаретической форме ДЦП: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1999. 218 с.

Vasserman E.L. Klinicheskie i morfo funkcional'nye sootnoshenija pri gemipareticheskoj forme DCP: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. SPb., 1999. 218 s.

9. Кожевникова В.Т. Современные технологии в комплексной физической реабилитации больных детским церебральным параличом. М. 2005. 239 с.

Kozhevnikova V.T. Sovremennye tehnologii v kompleksnoj fizicheskoj reabilitacii bol'nyh detskim cerebral'nym paralichom. M. 2005. 239 s.

10. Петрухин А.С. Неврология детского возраста: Учебник. М.: Медицина, 2004. 784 с.

Petruhin A.S. Nevrologija detskogo vozrasta: Uchebnik. M.: Medicina, 2004. 784 s.

11. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. СПб.: Питер, 2002. 384 с.

Pal'chik A.B. Jevoljucionnaja nevrologija. SPb.: Piter, 2002. 384 s.

12. Polani P.E. The Epidemiology of the Cerebral Palsies/ Polani P.E., Stanley A., Alberman E. London: Spastic International Med. Publications. 1990. P. 43-65.

13. Srivastava V.K. Cerebral Palsy/ Srivastava V.K., Laisra M.N., Srivastava R.K. Indian-Pediatr. 1992. Vol. 29. № 8. P. 993-996.

14. Ковтун О.П., Ароскинд Е.В., Тузанкина И.А. Здоровье недоношенных детей: анализ, прогноз, тактика. Екатеринбург: УГМА, 2008. 176 с.

Kovtun O.P., Aroskind E.V., Tuzankina I.A. Zdorov'e nedonoshennyh detej: analiz, prognoz, taktika. Ekaterinburg: UGMA, 2008. 176 s.

15. Скворцов И.А., Ермоленко Н.А. Развитие нервной системы у детей в норме и патологии. М.: МЕДпресс-информ, 2003. 368 с.

Skvorcov I.A., Ermolenko N.A. Razvitie nervnoj sistemy u detej v norme i patologii. M.: MEDpress-inform, 2003. 368 s.

16. Cooley W.C. Providing a Primary Care Medical Home for Children and Youth With Cerebral Palsy II Pediatrics. 2004. № 4 (114). P. 1106-1113.

17. Harvey A., Robin J., Morris M.E., Graham H.K., Baker R. A systematic review of activity limitation for children with cerebral palsy. Developmental Medicine and Child Neurology. 2008. № 50. P. 190-198.

УДК: 616.152.32:616.8-009.111-06 Код специальности ВАК: 14.01.11

ГИПОКАЛИЕМИЧЕСКИЙ ПАРАЛИЧ С ДЫХАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ – ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.А. Руина, А.А. Смирнов, В.А. Сальникова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Руина Екатерина Андреевна *– e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru*

Остро развившаяся мышечная слабость – грозный симптом, вызывающий значительные трудности в диагностике и лечении. Этот синдром включает в себя обширную группу заболеваний, встречающихся как в детском, так и во взрослом возрасте. В данной статье представлен клинический случай периодического гипокалиемического паралича тяжелого течения с бульбарными и дыхательными нарушениями. Обсуждены основные этапы дифференциального диагноза между пароксизмальной миоплегией и синдромом Гийена–Барре.

Ключевые слова: пароксизмальная миоплегия, гипокалиемический периодический паралич, синдром Гийена–Барре.

Acutely develop muscle debility is a terrible symptom which causes significant difficulties in diagnosis and treatment. This syndrome involves a large group of diseases that occur in childhood and in adulthood. This article presents a clinical case of hypokalemic periodic paralysis of heavy flow with bulbar and respiratory disorders. They discussed the main stages of the differential diagnosis between periodic paralysis and Guillain-Barre syndrome.

Key words: periodic paralysis, hypokalemic periodic paralysis, Guillain–Barre syndrome.

Особый интерес во врачебной практике вызывает диагностика состояний остро развивающейся мышечной слабости. Вопросы этиопатогенеза некоторых состояний раскрыты и продолжают активно исследоваться в рамках учения о каналопатиях.

Наиболее часто (до 70%) среди патологии обмена калия с клиническими проявлениями встречается гипокалиемия с содержанием калия в сыворотке крови менее 3 ммоль/л.

По своей природе периодические гипокалиемические параличи могут быть наследственными или вторичными. Выявлено множество причин симптоматической гипокалиемии.

Периодический гипокалиемический паралич характеризуется приступами полной обездвиженности или слабости в одной или более конечностях различной выраженности и продолжительности вследствие утраты способности мышечных волокон к возбуждению и сокращению. Выявлены дефекты трёх генов, ответственных за обмен калия в организме: CACNA1S, CACNL1A3, CCHL1A3 на хромосоме Iq31-q32. Патологические изменения локализуются на мембранах мышечных клеток, сократительный аппарат не изменён. Дефект может быть связан с усиленным проникновением натрия через мембрану в клетку, что уменьшает электрический потенциал мембраны. Когда мембранный K-Na-АТФазный насос пытается переместить натрий из клетки, внеклеточный калий переносится внутрь клетки. Распространения потенциала действия не происходит, равно как и мышечного сокращения, что приводит к развитию мышечной слабости.

Частота заболевания составляет 0,4–1,25 случая на 100 000 населения. Приступы мышечной слабости, как правило, начинаются в детском и подростковом возрасте, но могут появиться и позже. У мужчин заболевание встречается чаще женщин (3:1) и протекает с более тяжёлой симптоматикой. Частота варьирует от единичных приступов в год до ежедневных, а продолжительность – от получаса до нескольких суток.

Типично развитие приступов гипокалиемического паралича рано утром, после значительной физической нагрузки накануне. Провоцируют приступы обильный приём углеводной пищи, избыток поваренной соли, приём алкоголя, стрессовые ситуации; у женщин имеется приуроченность к менструальному циклу. Мышечной слабости предшествуют боли в мышцах, парестезии в конечностях.

Больные просыпаются в обездвиженном состоянии: отсутствуют активные движения в мышцах конечностей, реже – туловища, шеи. Мышечный тонус снижен, глубокие рефлексы не вызываются, отсутствует сократительная реакция мышц. Слабость в момент приступа не всегда проявляется тетрапарезом или тетраплегией, иногда может развиваться парапарез, гемипарез или монопарез. Сознание не нарушается.

В тяжёлых случаях в процесс вовлекается краниальная и дыхательная мускулатура с развитием бульбарных и дыхательных нарушений, требующих лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии. Возможен неблагоприятный исход, который определяется фатальными сердечными аритмиями у больных, страдающих патологией кардиоваскулярной системы, и дыхательной недостаточностью [1].

У многих больных приступы сопровождаются вегетативными нарушениями [2]. Тяжёлые электролитные нарушения могут сопровождаться олигурией или анурией и задержкой стула, которые могут быть ошибочно расценены как первичные поражения нервной системы. Регресс симптомов происходит постепенно. В первую очередь

восстанавливаются движения в дистальной мускулатуре конечностей, быстрее в мышцах рук. В межприступный период обычно не отмечается снижения мышечной силы или сухожильных рефлексов. С возрастом частота приступов, как правило, уменьшается.

Диагностические критерии гипокалиемического периодического паралича.

1. Два или более приступов мышечной слабости с документированным уровнем калия в сыворотке крови менее 3,5 ммоль/л.

2. Один приступ слабости мышц у пробанда и один приступ слабости с документальной регистрацией уровня калия в сыворотке крови <3,5 ммоль/л по меньшей мере в одной атаке.

3. Три из шести клинических или лабораторных признаков, указанных ниже:

- начало в первой или второй декаде жизни;
- продолжительность атаки (мышечная слабость с участием одной или нескольких конечностей) более двух часов;
- триггеры (богатая углеводами и натрием пища, отдых после физической нагрузки, стресс);
- улучшение состояния при потреблении калия;
- положительный семейный анамнез или генетически подтвержденная мутация скелетных кальциевых или натриевых каналов;
- положительный тест коротких упражнений (McManis).

4. Отсутствие иных причин гипокалиемии.

Во время приступа характерно снижение концентрации сывороточного калия ниже 3,5 ммоль/л, может быть повышение уровня креатинфосфокиназы вследствие индуцированного гипокалиемией рабдомиолиза [3]. Уровень калия в моче остается нормальным.

Выявляются характерные для гипокалиемии изменения электрокардиограмм: регистрируются брадикардия, изменения сегмента S–T, уплощение и расширение зубца T, углубление зубца Q, возможно слияние зубцов Q и T, увеличение интервалов P-R и Q-T, присутствие зубца U. Электромио- и электронейромиографические исследования констатируют в момент пароксизма отсутствие спонтанной активности, биоэлектрическое «молчание» мышц.

Основным заболеванием, с которым приходится дифференцировать периодические параличи, является синдром Гийена–Барре.

Основной диагностический критерий синдрома Гийена–Барре – остро или подостро нарастающий вялый тетрапарез, сопровождающийся арефлексией. В пользу острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии свидетельствует характерное течение (прогрессирование не более чем в течение четырех недель, восстановление, начинающиеся через 2–4 недели после достижения фазы плато), относительная симметричность симптоматики, отсутствие выраженных нарушений чувствительности, вовлечение черепных нервов, вегетативная дисфункция, отсутствие лихорадки в начале заболевания. Подтверждает диагноз также исследование ликвора и ЭНМГ.

Крайне редко (3–5% случаев) при синдроме Гийена–Барре наблюдаются рецидивы, когда у полностью клинически выздоровевшего больного, после длительного асимптомного периода вновь развивается клиника острой полиневропатии [5].

Дифференциальный диагноз гипокалиемических периодических параличей тяжёлого течения с другими заболеваниями представляет значительные трудности. Ниже приводится клинический случай повторного развития острой вялой тетраплегии с бульбарными и дыхательными нарушениями, обусловленной выраженной гипокалиемией.

Больной Н., 30 лет, поступил в неврологическую клинику 02.06.2015 г. экстренно из наркологической больницы, в которой находился с диагнозом: синдром зависимости от опиоидов, систематическое употребление, средняя стадия, ремиссия.

Настоящее ухудшение состояния отметил 31.05.2015 г. во время нахождения в наркологическом стационаре, когда в течение двух суток возникла и нарастала слабость в ногах, затем в руках. Утром 02.06 больной не смог самостоятельно передвигаться.

При сборе анамнеза выяснено, что у больного с подросткового возраста периодически возникала лёгкая слабость в конечностях продолжительностью до часа, по поводу чего за врачебной помощью не обращался. Однако в 2002 и 2009 гг. развились два приступа тяжёлого, угрожающего жизни, состояния с необходимостью госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении в приёмном покое состояние тяжёлое. Сознание ясное, речевое возбуждение. Менингеальные симптомы отрицательные. Глотание и фонация не нарушены. Активные движения в конечностях отсутствуют, за исключением пальцев ног. Мышечный тонус снижен. Сухожильные рефлексы снижены d=s. Болезненность мышц ног при пальпации. Симптомы натяжения отрицательные. Чувствительность сохранена. Функцию тазовых органов контролирует. Дыхание поверхностное 24 в мин. АД 170/80 мм рт. ст., пульс – 76 в мин. Температура 36,6°. По тяжести состояния больной был госпитализирован в ОРИТ, где через 4 часа подключён к аппарату ИВЛ.

В анализе крови отмечались выраженные электролитные нарушения: K – 1,48 ммоль/л, Na – 150,9 ммоль/л, Ca – 1,26 ммоль/л. В динамике 03.06: K – 2,53 ммоль/л, Na – 152,1 ммоль/л, Ca – 1,02 ммоль/л, КФК – 5200 Е/л.

ЭКГ 02.06.2015: синусовый ритм 54–86 в минуту с преходящей атрио-вентрикулярной блокадой I степени, желудочковая экстрасистолия с эпизодами бигеминии. Изменения в нижнебоковых отделах левого желудочка. От проведения электромиографии и люмбальной пункции больной категорически отказался.

На фоне коррекции гипокалиемии внутривенным введением хлористого калия состояние больного улучшилось на следующие сутки, уменьшилась слабость в конечностях, восстановилось самостоятельное дыхание. Находился на ИВЛ двое суток. В отделении назначен хлорид калия внутрь, ацетазоламид. Уровень калия при выписке 4,5 ммоль/л. Выписан с диагнозом: ипокалиемический периодический паралич тяжёлого течения с развитием тетраплегии и выраженных дыхательных нарушений. Синдром зависимости от опиоидов.

При выписке из отделения жалоб не предъявлял, состояние удовлетворительное. Даны рекомендации по соблюдению здорового образа жизни, диета, обогащенная калием, ацетазоламид, препараты калия внутрь под контролем содержания калия сыворотки крови, ЭКГ.

При ретроспективном анализе медицинской документации выяснено, что предыдущие две госпитализации также были обусловлены острым развитием мышечной слабости и дыхательными нарушениями. Первый клинический эпизод 17-летний больной связывал с перенесённой двумя неделями ранее острой респираторной инфекцией, осложнившейся гнойным отитом. Имевшаяся неврологическая симптоматика: восходящий выраженный вялый тетрапарез, миалгический синдром, присоединение бульбарных и дыхательных нарушений, задержка мочеиспускания и стула, связь с перенесённой инфекцией клинически была расценена как проявление синдрома Гийена–Барре. От люмбальной пункции пациент отказался. Исследование внутренних органов, рентгенография лёгких без патологии. Анализы крови на RW, ВИЧ – отрицательные. Определялось резкое снижение содержание калия в сыворотке крови до 1,45 ммоль/л, что не привлекло должного внимания.

По жизненным показаниям проводился плазмаферез, ИВЛ, коррекция гипокалиемии хлоридом калия внутривенно до 3 г/сут. К концу первых суток лечения была отмечена положительная динамика: появились активные движения в руках и ногах. Однако сохранялись бульбарные и дыхательные нарушения, продолжалась ИВЛ во вспомогательном режиме. Через двое суток полностью восстановились активные движения в конечностях, мышечная сила наросла до 4 баллов, регрессировали бульбарные и дыхательные нарушения, отключён от аппарата ИВЛ. Уровень калия в сыворотке крови достиг 4,0 ммоль/л.

Больной был переведен в неврологическое отделение, предъявлял жалобы на общую слабость, периодические головокружения. Выписан 04.11.2002 г. в удовлетворительном состоянии с полным восстановлением функций.

Повторная экстренная госпитализация пациента с аналогичной симптоматикой в июне 2009 г. Ухудшение состояния в виде слабости в ногах, а затем в руках появилось через неделю после перенесённой лёгкой черепно-мозговой травмы. Через день появились одышка, нарушения глотания, дизартрия, отмечалось чувство страха смерти. Развился выраженный тетрапарез с мышечной атонией, арефлексией и нарушением чувствительности в левых конечностях. Из-за прогрессирующей дыхательной недостаточности была наложена трахеостома, переведён на ИВЛ. 15.06 больной был переведен в ОРИТ областной клинической больницы с диагнозом: ОВДП Гийена–Барре тяжёлого рецидивирующего течения.

При поступлении состояние тяжелое. Сознание сохранено, быстро истощается, дисфония, дисфагия. Вялая тетраплегия, мышечная гипотония, арефлексия, брюшные рефлексы не вызываются. Чувствительных нарушений нет. Задержка стула, мочеиспускание по катетеру. АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 98 в мин, пульс ритмичный.

Калий сыворотки крови 1,06 ммоль/л, КФК – 13400 Е/Л, ЛДГ – 774 Е/Л, миоглобин – 2560,0 нг/мл, АлАТ – 140 Е/д, АсАТ – 107 Е/л, гаптоглобин – 78 мг/дл, С-реактивный белок – 6 мг/л. ЭКГ – синусовая тахикардия 130 в мин. Депрессия STI, II, V4–V6 по ишемически-гипоксическому типу. Замедление электрической систолы желудочков.

Курс терапии включал плазмаферез, коррекцию гипокалиемии хлоридом калия внутривенно 3 г/сут., вводились свежезамороженная плазма, плазмозамещающие растворы, нейропротекторы, антигипоксанты.

На фоне лечения через сутки начался постепенный регресс двигательных, бульбарных и дыхательных нарушений. Сохранялся легкий парез дистальных отделов нижних конечностей, гипестезия в стопах, гиперестезия в кистях. Периодически отмечалось двигательное возбуждение. Полное восстановление моторных функций конечностей произошло за три дня. Искусственная вентиляция легких продолжалась в течение семи суток. Уровень калия в последующие дни достиг 3,8–4,0 ммоль/л.

Больной выписался из стационара 30.06.2009 с диагнозом: Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия Гийена–Барре тяжелого течения с тетраплегией, бульбарными и дыхательными нарушениями рецидивирующего течения. Трахеостомия. Искусственная вентиляция легких в течение семи суток.

Данный клинический пример демонстрирует трудности дифференциальной диагностики гипокалиемического периодического паралича крайне тяжёлого течения с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией Гийена–Барре (ОВДП). Особенностью данного клинического наблюдения является тяжесть приступов гипокалиемии, сопровождающихся быстрым развитием восходящей вялой тетраплегии, сопровождающейся парестезиями, миалгиями, вегетативными и тазовыми нарушениями, присоединением бульбарных и тяжёлых дыхательных расстройств. Тяжёлые рецидивы гипокалиемических приступов провоцировались черепно-мозговой травмой, злоупотреблением алкоголем, употреблением наркотиков.

Следует отметить, что в литературе имеются описания в дебюте ОВДП тяжёлого течения острейшего и даже молниеносного развития вялых параличей с последующей бульбарной и дыхательными симптоматикой, так же, как и нарушения функции тазовых органов за счёт вегетативного компонента полиневропатии.

Однако, для ОВДП Гийена–Барре являются нехарактерными увеличение уровня КФК и миоглобина в крови, резкое снижение при поступлении уровня калия в крови, быстрый и полный регресс симптомов при его нормализации.

Для профилактики приступов рекомендуются ингибиторы карбоангидразы: ацетазоламид и дихлорфенамид. Прием ацетазоламида обычно начинается со 125 мг в сутки с увеличением дозы по 125 мг ежедневно до максимальной дозы 1500 мг, разделенных на два или три приема. При неэффективности ацетазоламида назначается дихлорфенамид в дозе от 50 до 100 мг два раза в день. Пациенты, которые не переносят ингибиторы карбоангидразы, могут принимать калийсберегающие диуретики, такие как триамтерен от 25 до 100 мг/сут. или спиронолактон от 25 до 100 мг/день.

Острые приступы купируются приемом калия 0,2–0,4 мЭкв/кг внутрь с 15–30-минутными интервалами. В тяжелых случаях необходимо внутривенное введение хлорида калия в растворе маннитола, так как 5% раствор глюкозы или 0,9% раствор хлористого натрия могут вызвать ухудшение состояния больного. Болюсно вводят 0,1 мЭкв/кг каждые 5–10 мин в зависимости от показателей ЭКГ и концентрации калия в сыворотке (обычно 15 мЭкв в

течение 15 мин, затем 10 мЭкв/час). Скорость инфузии составляет 20–30 капель в минуту [6]. Введение должно быть остановлено, когда концентрация калия в сыворотке достигнет нормы, даже если мышечная слабость ещё сохраняется.

Превентивное лечение направлено на уменьшение частоты и выраженности интенсивности приступов мышечной слабости. Триггерные факторы необходимо идентифицировать и по возможности устранить. Диета должна быть с низким содержанием углеводов (60–80 г в сутки) и богата калием (курага, изюм, картофель). В дальнейшем рекомендуется курсовой прием хлористого калия [7].

Таким образом, при развитии эпизодов мышечной слабости необходимо обращать особое внимание на уровень калия, креатинфосфокиназы и миоглобина в сыворотке крови, проводить прозериновую пробу и ЭНМГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rhee E.P., Scott J.A., Dighe A.S. Case 4-2012: a 37-yaer-old man with muscle pain, weakness and weight loss. N. Engi. J. Med. 2012. Vol. 366. P. 553-560.

2. Abbott G.W., Goldstein S.A. 2001. Mol. Interv. № 1. P. 95–107.

3. Sternberg D., Tabti N., Hainque B., Fontaine B. Hypokalaemic Periodic Paralysis.-Developed at the University of Washington, Seattle. 2006. 208 p.

4. Смирнов И.И., Лобойко К.Н., Никонов В.В. Медикаментозная гипокалиемия. Медицина неотложных состояний. 2009. Т. 6. № 25. С. 1-10.

Smirnov I.I., Loboiko K.N., Nikonov V.V. Medikamentosnaya hypokaliemia. Medizina neotlozknih sostoyanii. 2009. T. 6. № 25. S. 1-10.

5. Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and Hyperkalaemia. Postgraduate Medical Journal. 2001. № 77. P. 759-764.

6. Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Т. 1. М.: Медицина, 2005. С. 632-635.

Yakhno N.N. Bolezni nervnoi sistemy. T. 1. M.: Medizina, 2005. S. 632-635.

7. Rastergar A, Soleimani M. Hypokalaemia and Hyperkalaemia. Postgraduate Medical Journal. 2001. № 77. P. 759-764.

8. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Аутоимунные заболевания в неврологии. Т. 2. М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. С. 29.

Pyradov M.A., Suponeva N.A. Autoimunnie zabolevaniya v nevrologii. T. 2. M.: ROOI «Zdorovie cheloveka», 2014. S. 29.

9. Саковец Т.Г., Богданов Э.И. Гипокалиемические миоплегии. Казанский медицинский журнал. 2013. Т. 94. № 6. С. 933-937.

Sakovezh T.G., Bogdanov E.I. Hypokaliemicheskie mioplegii. Kazanskiy medizinskiy zhurnal. 2013. T. 94. № 6. S. 933-937.

10. Alasdair Reid, Gareth Jones, and Chris Isles. Hypokalaemia: common things occur commonly – a retrospective survey. JRSM Short Rep. 30/11/12.

11. Atallah P., Dib E.R., Khour M. Thyrotoxic periodic paralysis. J. Med. Liban. 2007. Jul-Sep. № 55 (3). P. 167-169.

УДК: 616.741-009.7-059-085:615.851

Код специальности ВАК: 14.01.11

ВОЗМОЖНОСТИ ПСИХОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ БОЛЯМИ В СПИНЕ (ОБЗОР)

С.Д. Швачкин[1], Е.А. Лазарева[2], Л.Р. Курилина[3],
[1]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр ФМБА России», Н. Новгород,
[2]ГБУЗ НО «Родильный дом № 5», г. Н. Новгород,
[3]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

***Швачкин Сергей Дмитриевич** – e-mail: grc.nnov@mail.ru*

Хронические боли в спине являются актуальной медицинской проблемой из-за их высокой распространенности, длительности обусловленной ими временной нетрудоспособности. Известно, что психологические факторы играют большую роль в хронизации вертеброневрологической патологии, и включение психотерапии в реабилитационные программы улучшает результаты лечения данной категории пациентов. В статье приведен обзор научных публикаций последних лет, посвященных возможностям психотерапевтического воздействия при хронических болях в спине.

Ключевые слова: хронические боли в спине, психотерапия.

Chronic back pain are a relevant health problem because of their high prevalence, the duration of the temporary disability. It is known, that psychological factors play an important role in the chronicity vertebroneurological pathology, and the inclusion of psychotherapy in the rehabilitation program improves outcomes in these patients. The article provides a review of recent reports on possibilities of psychotherapy in chronic back pain.

Key words: chronic back pain, psychotherapy.

До 40% пациентов на приеме невролога составляют больные с хроническими болями в поясничном отделе позвоночника, причем преобладают больные трудоспособного возраста. Недостаточная эффективность имеющихся методов лечения пациентов с хронической болью в спине обусловливает необходимость поиска новых стратегий терапевтического воздействия. Известна большая значимость психологических факторов в хронизации вертеброневрологической патологии. Выделяют два психологических механизма реагирования на боль, значительно отягощающих течение основного заболевания и являющихся основными мишенями психотерапевтических воздействий: катастрофизация боли и страх боли [1].

Катастрофизация боли определяется как негативные когнитивные и аффективные психические установки, связанные с ожиданием или фактическим переживанием

боли [2]. Катастрофизация характеризуется размышлением о боли, преувеличением ее негативного эффекта, чувством беспомощности в борьбе с болью и ассоциируется с различными формами дисфункций, такими как депрессия и тревога, более тяжелые функциональные нарушения и более выраженное снижение качества жизни вследствие боли. Люди, катастрофизирующие боль, показывают худший уровень контроля боли, худшее эмоциональное и социальное функционирование и худший ответ на медицинские вмешательства. Все вышеперечисленное делает катастрофизацию боли важной целью для психологического вмешательства. Воздействие на катастрофические мысли о боли улучшает физическое и психологическое функционирование и повышает вероятность возвращения к работе, несмотря на сохраняющийся болевой синдром [3].

Связанные с болью страхи – другой психологический механизм, влияющий на психологические и физические функции при хронической боли. Они включают боязнь усиления боли, нового повреждения или ухудшения физического состояния вследствие активности и приводят к пассивному и избегающему боли поведению, что в свою очередь ведет к уменьшению функциональных возможностей [4]. Предполагается, что катастрофизация боли предшествует связанным с болью страхам, но оба эти механизма усиливают боль и уменьшают физические возможности пациента.

Две психологические методики – оперативно-поведенческий подход (ОПП) и когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) – имеют катастрофизацию и страх боли своими основными мишенями.

Оперативно-поведенческий подход

Fordyce (1976) предложил поведенческую модель адаптации к боли, в которой прорабатывались дезадаптивные поведенческие ответы на боль, в первую очередь страх боли, что приводило к условному облегчению. Согласно этой теории, поведенческая тенденция избегания боли приводит индивидуума к избеганию поведения, которое болезненно, но поддерживает их физическое и эмоциональное здоровье. Это способствует снижению физической и социальной активности, хронизации боли и депрессии [5]. Применение обучающей теории при хронической боли включает воздействия на связанные с болью страхи и сосредотачивается на уменьшении воспринимаемой вредности физической активности. Теория обучения утверждает, что сигнал боли может быть преобразован в нейтральный раздражитель. Воздействие терапии уменьшает чувство опасности, страх, поведенческое избегание путем постепенно возрастающего вовлечения в болезненное поведение в отсутствие катастрофических исходов; когда такое поведение не приводит к серьезным негативным последствиям, пациент осознает, что его ожидания о последствиях физических движений и боли нереальны. Лечение связанных с болью страхов продемонстрировало эффективность в отношении боли, катастрофизации боли, функциональных нарушений, тревоги и депрессии [6]. ОПП менее распространен в последние годы, хотя и показал свою эффективность, в том числе и при вертеброневрологической патологии.

Когнитивно-поведенческая терапия

КПТ продолжает биопсихологический подход к лечению хронической боли и нацелена на дезадаптивные поведенческие и когнитивные ответы на боль и социальные ситуации, модифицируя реакцию на боль. КПТ развивает навыки самоконтроля, предназначенные для устранения боли и улучшения психологического функционирования, в том числе навыки последовательной релаксации, поведенческой активации и планирования приятных событий, и изменяет поведение с целью избежать хронизации боли. В отличие от ОПП, КПТ направляет дезадаптивные убеждения и катастрофизацию боли через формальное использование когнитивной реструктуризации: идентификацию и замещение нереалистичных и неполезных мыслей о боли мыслями, направленными в сторону адаптивного поведения и позитивного функционирования [7]. КПТ при хронической боли в спине значимо уменьшает инвалидизацию [8, 9] и в течение многих лет применяется как «золотой стандарт» психологического вмешательства [10, 11, 12]. Однако, согласно последним исследованиям, КПТ при хронической боли имеет лишь умеренный и непродолжительный эффект, сравнимый со стандартным медицинским лечением [13, 14].

В последние годы нарастает интерес к моделированию психологической гибкости, которая обучает избеганию страха и приводит к улучшению результатов лечения через воспитание толерантного отношения к боли. Психологическая гибкость определяется как способность индивида в каждый момент регулировать свое поведение соответственно внутренним целям и ценностям [15], что особенно необходимо во время сильной боли, когда фокус внимания сужается. Принятие боли определяется как процесс признавания боли, прекращения неадекватных попыток ее контролировать и обучения жить полноценной жизнью, несмотря на боль. Принятие боли воздействует на психоэмоциональное состояние двумя различными механизмами: готовность испытать боль, имея защиту против негативных реакций на нее, и постоянное участие в различной активности, несмотря на боль, что обеспечивает положительные эмоции. Модель принятия боли предлагает расцепить возникновение катастрофических мыслей о боли от последующих эмоциональных страданий и уменьшает зависимость от борьбы, основанной на контроле и избегании, освобождая когнитивные и эмоциональные ресурсы. Данная методика продемонстрировала положительный эффект на когнитивное, эмоциональное, социальное и профессиональное функционирование у пациентов с хронической болью [16]. Принятие боли – это мишень терапии в таких методиках, как осознанно-медитативное снижение стресса (mindfulness--based stress reduction, англ.) и терапия принятия и целенаправленного осознания (acceptance-based therapies, англ.) при хронической боли. В отличие от КПТ, эти методики не делают акцент на управлении болью, а фокусируются на стимулировании принятия хронической боли, тем самым улучшая эмоциональное состояние и стимулируя пациента принимать более активное участие в не связанных с болью занятиях. Хотя оба эти вмешательства направлены на принятие боли, они различаются в своих терапевтических методиках и подходах к медитации и ежедневным практикам.

Осознанно-медитативное снижение стресса (Mindfulness-based stress reduction, MBSR) – это подход, основанный на медитативно-осознанных интервенциях, который стремится расцепить сенсорные аспекты боли от оценочных и эмоциональных и сформировать отдельное осознание соматических и психологических ощущений в теле [17]. Этот подход может изменить реакцию на хроническую боль в отсутствие возможности купировать сам болевой сигнал. Посредством медитативной осознанности и медитации мысли о боли могут рассматриваться как дискретные события, а не являться указанием на лежащие в их основе проблемы, которые требует немедленных ответов, могущих быть неадекватными. MBSR развивает осознание тела и проприоцептивных сигналов, осознание дыхания и физических ощущений и развивает внимание к активности (такой как еда, прогулки, стояние). Механизм, лежащий в основе эффективности вмешательства, может быть сходным с десенситизацией к боли [18] как медитации, которая демонстрирует участникам отсутствие катастрофических последствий при наличии болезненных ощущений. Дополнительной целью вмешательства является увеличение толерантности к негативным эмоциям и формирование более адаптивного ответа на боль. MBSR требует ежедневных практик, однако его эффективность была признана лучшей, чем поведенческие техники управления болью [17, 19]. MBSR продемонстрировал эффективность в уменьшении интенсивности боли, преодолении стресса, снижении уровня депрессии, причем положительные результаты могли сохраняться до нескольких лет [17, 20, 21]. Тем не менее, мета-анализ показал лишь умеренное влияние метода на депрессию, тревогу и психологический дистресс у пациентов с хроническими заболеваниями [22, 23].

Терапия принятия и целенаправленного осознания (Acceptance and commitment therapy, ACT) представляет терапевтический подход, который исходит из того, что мысли не должны направляться или изменяться; вместо этого изменяется эмоциональное содержание таким образом, чтобы минимизировать негативные последствия мыслей. ACT улучшает состояние путем целенаправленного признания ментальных событий (мыслей и эмоций), что способствует их принятию. Делая это, пациенты способны скорректировать свое поведение в соответствии со своими целями или ценностями, а не сосредотачиваться на немедленном освобождении от мыслей и эмоций [15]. В лечении боли ACT способствует целенаправленному осознанию и принятию боли, тем самым минимизируя фиксацию на снижении боли или изменении содержания мыслей, вместо этого направляя усилия на поведенческое функционирование. Имеется концептуальное сходство между ACT и MBSR в виде общей цели принятия и осознания боли, но ACT не использует ежедневную осознанную медитацию, а вместо этого фокусируется на идентификации целей и ценностей индивидуума, которые служат для направления поведения. ACT-основанные вмешательства при хронической боли эффективно воздействуют на качество жизни, депрессию и тревогу [16, 24, 25, 26, 27, 28]. Часть исследований, посвященных ACT при хронической боли, показала умеренный или выраженный эффект на связанные с болью тревогу и дистресс, инвалидизацию, количество визитов к врачу, рабочий статус и физическое состояние, но незначительный эффект на интенсивность боли и депрессию [26, 29]. Тем не менее, мета-анализ не показал значимо большей эффективности ACT в сравнении с другими психотерапевтическими методиками [16].

Прямым воздействием на интенсивность боли обладает эриксоновский гипноз, который также эффективен в качестве инструмента лечения тревоги и депрессии [30, 31]. Первоначально гипноз использовался в качестве анестезии при медицинских вмешательствах, однако в последние десятилетия также появились исследования, демонстрирующие эффективность гипнотерапии в лечении хронических болевых синдромов [30, 32], в том числе при терминальных стадиях злокачественных новообразований [33], нейропатических болевых синдромах [34, 35], головной боли [36]. При этом в части исследований показана большая эффективность гипнотерапии в сравнении с негипнотическими техниками [37, 38]. Гипноз в лечении хронической боли обычно включает индукцию с внушением на релаксацию и комфорт. Постгипнотические внушения направляются на сохраняющееся после сессии уменьшение боли или на то, что пациент может просто и быстро достичь состояния комфорта, используя якорение. Использование гипноза в лечении хронической боли также обычно включает обучение пациента самогипнозу или предоставление аудиозаписи гипнотической сессии. Эффективность гипнотерапии при хронической боли в спине изучена недостаточно: в 1983 году J.D. McCauley с соавторами сравнивали эффективность самогипноза и релаксационных техник, обе методики оказались эффективны, без значимых различий между собой [39]; P. Spinhoven и A.C. Linssen в 1989 году изучали эффект гипнотерапии в сравнении с образовательными методиками и также получили положительный эффект в обеих группах пациентов без значимых различий [40].

Таким образом, в настоящее время имеется несколько различных подходов к психотерапевтическим воздействиям при хронической боли в спине. Для уточнения показаний к включению психотерапии в программу реабилитации и выбора конкретных методик в различных клинических ситуациях необходимы дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sturgeon J. A. Psychological therapies for the management of chronic pain. J. Psychol. Res. Behav. Manag. 2014. T. 7. P.115–124.

2. Sullivan M.J., Thorn B., Haythornthwaite J.A., et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. Clin J Pain. 2001. T. 17 (1). P. 52–64.

3. Burns J.W., Glenn B., Bruehl S., Harden R.N., Lofland K. Cognitive factors influence outcome following multidisciplinary chronic pain treatment: a replication and extension of a cross-lagged panel analysis. Behav Res Ther. 2003. T. 41 (10). P. 1163–1182.

4. Zale E.L., Lange K.L., Fields S.A., Ditre J.W. The relation between pain-related fear and disability: a meta-analysis. J Pain. 2013. T. 14 (10). P. 1019–1030.

5. Fordyce WE. Behavioral Methods for Chronic Pain and Illness. St. Louis: Mosby Year Book, 1976.

6. Woods M.P., Asmundson G.J. Evaluating the efficacy of graded in vivo exposure for the treatment of fear in patients with chronic back pain: a randomized controlled clinical trial. Pain. 2008. T. 136 (3). P. 271–280.

7. Day M.A., Thorn B.E., Burns J.W. The continuing evolution of biopsychosocial interventions for chronic pain. J Cogn Psychother. 2012. T. 26 (2). P. 114-129.

8. Monticone M., Ferrante S., Rocca B., Baiardi P., Farra F. D., Foti C. Effect of a long-lasting multidisciplinary program on disability and fear-avoidance behaviors in patients with chronic low back pain: results of a randomized controlled trial. Clin. J. Pain. 2013. T. 29. P. 929–938.

9. Taloyan M., Alinaghizadeh H., Lofvander M. Short-term cognitive-behavioral treatment in multicultural primary care of patients with longstanding backache. Scand. J. Psychol. 2013. T. 54. P. 371–375.

10. Glombiewski J. A., Hartwich-Tersek J., Rief W. Two psychological interventions are effective in severely disabled, chronic back pain patients: a randomised controlled trial. Int. J. Behav. Med. 2010. T. 17. P. 97–107.

11. Lamb S. E., Hansen Z., Lall R., Castelnuovo E., Withers E. J., Nichols V., et al. Group cognitive behavioural treatment for low-back pain in primary care: a randomised controlled trial and cost-effectiveness analysis. Lancet. 2010. T. 375. P. 916–923.

12. Linton S.J., Nordin E. A 5-year follow-up evaluation of the health and economic consequences of an early cognitive behavioral intervention for back pain: a randomized, controlled trial. Spine. 2006. T. 31. P. 853–858.

13. Macea D.D., Gajos K., Daglia Calil Y.A., Fregni F. The efficacy of Web-based cognitive behavioral interventions for chronic pain: a systematic review and meta-analysis. J. Pain. 2010. T. 11. P. 917–929.

14. Smeets R J., Vlaeyen J.W., Hidding A., Kester A. D., van der Heijden G. J., van Geel A.C. et al. Active rehabilitation for chronic low back pain: cognitive-behavioral, physical, or both? First direct post-treatment results from a randomized controlled trial. BMC Musculoskelet. Disord. 2006. T. 7. № 5. doi: 10.1186/1471-2474-7-5.

15. Hayes S.C., Luoma J.B., Bond F.W., Masuda A., Lillis J. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. Behav Res Ther. 2006. T. 44 (1). P. 1–25.

16. Veehof M. M., Oskam M. J., Schreurs K. M., Bohlmeijer E. T. Acceptance-based interventions for the treatment of chronic pain: a systematic review and meta-analysis. Pain. 2011. T. 152. P. 533–542.

17. Kabat-Zinn J. An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: theoretical considerations and preliminary results. Gen Hosp Psychiatry. 1982. T. 4 (1). P. 33–47.

18. Baer RA. Mindfulness training as a clinical intervention: a conceptual and empirical review. Clin Psychol: Sci Pract. 2003. T. 10 (2). P. 125–143.

19. Gardner-Nix J., Backman S., Barbati J., Grummitt J. Evaluating distance education of a mindfulness-based meditation programme for chronic pain management. J. Telemed. Telecare. 2008. T. 14. P. 88–92.

20. Carmody J, Baer RA. Relationships between mindfulness practice and levels of mindfulness, medical and psychological symptoms and well-being in a mindfulness-based stress reduction program. J Behav Med. 2008. T. 31 (1). P. 23–33.

21. Rosenzweig S., Greeson J. M., Reibel D. K., Green J. S., Jasser S. A., Beasley D. Mindfulness-based stress reduction for chronic pain conditions: variation in treatment outcomes and role of home meditation practice. J. Psychosom. Res. 2010. T. 68. P. 29–36.

22. Cassidy EL, Atherton RJ, Robertson N, Walsh DA, Gillett R. Mindfulness, functioning and catastrophizing after multidisciplinary pain management for chronic low back pain. Pain. 2012. T. 153 (3). P. 644–650.

23. Wong S.Y., Chan F.W., Wong R.L., Chu M.C., Kitty Lam Y.Y., Mercer S.W., et al. Comparing the effectiveness of mindfulness-based stress reduction and multidisciplinary intervention programs for chronic pain: a randomized comparative trial. Clin. J. Pain. 2011. T. 27. P. 724–734.

24. McCracken L.M., Sato A., Taylor G. J. A trial of a brief group-based form of acceptance and commitment therapy (ACT) for chronic pain in general practice: pilot outcome and process results. J. Pain. 2013. T. 14. P. 1398–1406.

25. Thorsell J., Finnes A., Dahl J., Lundgren T., Gybrant M., Gordh T., et al. A comparative study of 2 manual-based self-help interventions, acceptance and commitment therapy and applied relaxation, for persons with chronic pain. Clin. J. Pain. 2011. T. 27. P. 716–723.

26. Vowles K. E., McCracken L. M. Acceptance and values-based action in chronic pain: a study of treatment effectiveness and process. J. Consult. Clin. Psychol. 2008. T. 76. P. 397–407.

27. Vowles K. E., Sowden G., Ashworth J. A comprehensive examination of the model underlying acceptance and commitment therapy for chronic pain. Behav. Ther. 2014. T. 45. P. 390–401.

28. Wetherell J. L., Afari N., Rutledge T., Sorrell J. T., Stoddard J. A., Petkus A. J., et al. A randomized, controlled trial of acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy for chronic pain. Pain. 2011. T. 152. P. 2098–2107.

29. Buhrman M., Skoglund A., Husell J., Bergstrom K., Gordh T., Hursti T. et al. Guided internet-delivered acceptance and commitment therapy for chronic pain patients: a randomized controlled trial. Behav. Res. Ther. 2013. T. 51. P. 307–315.

30. Jensen M.P., Patterson D.R. Hypnotic treatment of chronic pain. Journal of Behavioral Medicine. 2006. T. 29. P. 95-124.

31. Patterson, D. R., Jensen, M. P., Wiechman, S. A., & Sharar, S. R. Virtual reality hypnosis for pain associated with recovery from physical trauma. International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis. 2010. T. 58 (3). P. 288-300.

32. Elkins G., Jensen M. P., Patterson D. R. Hypnotherapy for the management of chronic pain. Int. J. Clin. Exp. Hypn. 2007. T. 55. P. 275–287.

33. Elkins, G.R., Cheung, A., Marcus, J., Palamara, L. & Rajab, H. Hypnosis to reduce pain in cancer survivors with advanced disease: A prospective study. Journal of Cancer Integrative Medicine. 2004. T. 2 (4). P. 167-172.

34. Bamford C. A multifaceted approach to the treatment of phantom limb pain using hypnosis. Contemp. Hypn. 2006. T. 23. P. 115–126.

35. Rosen G., Willoch F., Bartenstein P., Berner N., Rosjo S. Neurophysiological processes underlying the phantom limb pain experience and the use of hypnosis in its clinical management: an intensive examination of two patients. Int. J. Clin. Exp. Hypn. 2001. T. 49. P. 38–55.

36. Hammond D. C. Review of the efficacy of clinical hypnosis with headaches and migraines. Int. J. Clin. Exp. Hypn. 2007. T. 55. P. 207–219.

37. Hawkins R. M. F. A systematic meta-review of hypnosis as an empirically supported treatment for pain. Pain Rev. 2001. T. 8. P. 47–73.

38. Montgomery G. H., Duhamel K. N., Redd W. H. A meta-analysis of hypnotically induced analgesia: how effective is hypnosis? Int. J. Clin. Exp. Hypn. 2000. T.48. P.138–153.

39. McCauley J.D., Thelen M.H., Frank R.G., Willard R.R., Callen K.E. Hypnosis compared to relaxation in the outpatient management of chronic low back pain. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1983. T. 64. P. 548–552.

40. Spinhoven P., Linssen A.C. Education and self-hypnosis in the management of low back pain: A component analysis. British Journal of Clinical Psychology. 1989. T. 28. P.145–153.

УДК: 616.31-009.7-08-039.71
Код специальности ВАК: 14.01.11, 14.01.14

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОРОФАЦИАЛЬНОЙ БОЛИ И СТОМАЛГИИ

Е.Н. Жулев, В.Д. Трошин, О.А. Успенская, Н.В. Тиунова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Тиунова Наталья Викторовна *– e-mail: natali5_@list.ru*

На основе методологии системного подхода, клинико-неврологических и клинико-стоматологических исследований, авторской информационной теории боли представлены механизмы развития орофациальной (лицевой) боли и стомалгии и система регионально-интегративной терапии, которая включает устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей зубочелюстной системы, торможение проведения болевой импульсации по периферическим и центральным структурам нервной системы, воздействие на психологические компоненты боли с применением психотропных фармакологических препаратов, использование психотерапии и немедикаментозных методов (рефлексотерапии).

Ключевые слова: орофациальная боль, стомалгия, регионально-интегративная терапия.

On the basis of methodology of system approach, kliniko-neurologic and kliniko-stomatologic researches, mechanisms of development of orofacial pain, burning mouth syndrome and system of regional-integrative therapy which includes elimination of a source of pain and restoration of the damaged fabrics of orofacial regions, braking of carrying out a painful impulsation on peripheral and central structures of nervous system, impact on psychological components of pain with application of psychotropic pharmacological drugs, use of psychotherapy and non-drug methods (reflexotherapy) are presented to the author's information theory of pain.

Key words: orofacial pain, burning mouth syndrome, regional-integrative therapy.

Орофациальные (лицевые) боли – это симптомокомплекс, проявляющийся нарушением чувствительности, вегетативными и двигательными расстройствами в области лица и полости рта, возникающими при различных патологических процессах. Стомалгия – хронически протекающее заболевание, характеризующееся жгучими болями и парестезиями в различных участках слизистой оболочки языка, губ, задней стенки глотки, без видимых местных изменений, сопровождающееся снижением трудоспособности, угнетением психики, депрессивным состоянием больных.

Боль в области лица или полости рта – самая частая жалоба в стоматологической и неврологической практике. Однако, несмотря на достижения в диагностике и лечении этой категории больных, проблема боли далека от окончательного решения. Многие вопросы патогенеза и лечения нуждаются в совершенствовании [1, 2, 3].

В основу настоящей работы легли многолетние клинико-неврологические и клинико-стоматологические наблюдения над 748 больными: с лицевой болью – 392 человека, с головной болью – 168 человек и шейной болью – 188 человек.

Феномен боли содержит в себе четыре компонента: ноцицепция, ощущение боли, страдание и болевое поведение (Loeser Y.D., 1982) [4].

Ноцицепция – это сигнал о тканевом повреждении при раздражении специальных рецепторов. Боль – ответ на ноцицепцию, генерируется на уровне спинного и головного мозга.

Страдание – это негативная аффективная реакция головного мозга под действием боли, страха, стресса и других духовных и психологических факторов. Страдание от боли заставляет больного обращаться к врачу. Страдание сопровождается болевым поведением: гримасы боли, стоны, поиск медицинской помощи, отказ от работы.

В формировании боли ведущее значение отводится дисфункции ноцицептивной и антиноцицептивной систем.

В свете современных воззрений [1, 2, 3, 5, 6] у здоровых лиц существуют гармоничные взаимоотношения между ноцицептивной и антиноцицептивной системами, в результате которых интенсивность болевого стимула, не выходящего за пределы физиологически допустимых колебаний, сопровождается ответной реакцией его подавления на сегментарном, спиноталамическом и таламокортикальном уровнях организации болевой системы и не сопровождается ощущением боли. Человек не ощущает боль в силу гармоничного равновесия между ноцицептивной (проводящей болевую афферентацию) и антиноцицептивной (подавляющей болевую афферентацию, не выходящую по интенсивности за физиологически допустимые пределы) системами. Такое равновесие может быть нарушено за счет кратковременной, но интенсивной ноцицептивной афферентации или умеренной, но длительной ноцицептивной афферентации. Длительно повторяющиеся повреждающие состояние ткани воздействия часто приводят к изменению функционального состояния (повышенной реактивности) болевой системы, что дает начало еепатофизиологическимизменениям.Последовательность и глубина нейрохимических преобразований зависит от силы и длительности патологического воздействия. Тканевое повреждение генерирует синтез метаболитов

арахидоновой кислоты, расщепление предшественников брадикинина и высвобождение пептидов, таких как субстанция Р (СР) и кальцитонин ген-родственный пептид (КГРП) из С-волокон. Согласованный эффект этих медиаторов, освобождающихся в поврежденные ткани, лежит в основе признаков воспаления, которое способствует увеличению содержания серотонина, ионов калия и водорода, активирующих и повышающих чувствительность нейрональной системы ганглиев, корешков спинного и головного мозга, нейронов задних рогов спинного мозга и ствола головного мозга и периферических окончаний (феномен периферической сенситизации) и вызывающих вазодилатацию и плазменное пропитывание, клинически проявляющихся локальной припухлостью и болью.

Временной аспект указанных процессов позволяет выделять транзиторную, острую и хроническую боль [5].

Транзиторная боль провоцируется активацией ноцицептивных преобразователей рецепторов слизистой, кожи или других тканей тела при отсутствии значимого повреждения ткани и проходит раньше периода ее полного заживления. Функция такой боли обуславливается скоростью возникновения ощущения после стимуляции и скоростью его устранения, что указывает на отсутствие опасности повреждающего воздействия на организм.

Предполагается, что транзиторная боль существует для защиты человека от угрозы физического повреждения внешнесредовыми факторами в форме своеобразного обучения функционирования антиноцицептивной системы.

Острая боль – необходимый биологический приспособительный сигнал о возможном (в случае наличия болевого опыта) начинающемся или уже произошедшем повреждении. Развитие острой боли связано, как правило, с вполне определенными болевыми раздражениями поверхностных или глубоких тканей и внутренних органов. Длительность острой боли ограничивается временем восстановления поврежденных тканей или продолжительностью дисфункции вовлеченной системы. Острую боль разделяют на поверхностную, глубокую, висцеральную и отраженную. Эти виды острой боли различаются по субъективным ощущениям, локализации, патогенезу и причинам.

Хроническую боль международная ассоциация по изучению боли рассматривает как «...боль, которая продолжается сверх нормального периода заживления». За временной критерий, разделяющий острую и хроническую боль, принимается продолжительность боли дольше 3 мес. К хроническим болям можно отнести и повторяющиеся болевые состояния (невралгии, лицевые, боли различного генезе и др.). Суть этой классификации заключается не столько во временных характеристиках, сколько в качественно различающихся нейрофизиологических, психологических и клинических особенностях. Транзиторная и острая боль всегда является симптомом, а хроническая боль может становиться и протекать как самостоятельное заболевание, что следует определять алгической болезнью. Терапевтическая тактика при устранении острой и хронической боли имеет существенные особенности. Хроническая боль в своей патофизиологической основе может иметь патологический процесс в соматической сфере, в центральной и периферической нервной системе. Чаще всего боли носят интегративный характер с вовлечением психической сферы. Несвоевременное и неадекватное лечение острой боли является основой для ее трансформации в хроническую [5].

В ситуации хронизации болевого состояния нейрохимические процессы, происходящие на уровне клетки, приобретают устойчивые функциональные изменения, касающиеся ионного равновесия и мембранного потенциала. Различные метаболические события продуцируют изменение функционального состояния нейронов, которое может длиться секунды, минуты или часы. Длительно продолжающиеся или даже перманентные изменения сопровождаются метаболическими процессами, влияющими на экспрессию генов раннего реагирования, которые, в свою очередь, активируют гены позднего реагирования (такие как генные нейропептиды), чем способствуют «запоминанию» происходящих событий [5, 7].

Механизмы хронической боли в зависимости от преимущественной роли в ее генезе разных отделов нервной системы разделяют на периферические, центральные, психологические и интегративные. Под периферическими механизмами имеется в виду постоянное раздражение ноцицепторов зубочелюстной системы, полости рта, самих нервов (ноцицепторы nervi nervorum) и др. В этих случаях устранение причины – эффективная терапия воспалительного процесса, артропатического синдрома и т. д., так же, как и местная анестезия, приводит к избавлению от боли. Интегративный механизм наряду с участием периферического компонента предполагает связанную с ним (и/или им обусловленную) дисфункцию центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем спинального, стволового и церебрального уровня. Длительно продолжающаяся боль зубочелюстной системы часто является причиной дисфункции центральных механизмов.

Представленные данные совпадают с клинико-патофизиологоческой классификацией боли, отражающей механизмы ее формирования и выделяющей ноцицептивную, невропатическую и психогенную боль [2, 3, 6].

Ноцицептивная боль, иногда называемая воспалительной, возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение болевых рецепторов зубочелюстной системы, полости рта и соматических или вегетативных афферентных волокон. Ноцицептивная боль, как правило, транзиторная или острая, болевой раздражитель очевиден, боль обычно четко локализована и хорошо описывается больными. Для ноцицептивной боли характерен быстрый регресс после стоматологического лечения [5].

Невропатическая боль обусловлена повреждением или изменением состояния стоматосенсорной (периферических и / или центральных отделов) системы. Невропатическая боль не несет защитной функции, может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя, проявляется в виде ряда характерных признаков, часто плохо локализована и сопровождается различными нарушениями поверхностной чувствительности, такими как гипералъгезия – интенсивная боль при легком ноцицептивном раздражении зоны первичного повреждения (первичная гипералъгезия) либо соседних и даже отдаленных зон (вторичная гипералъгезия); аллодиния – возникновение болевого ощущения

при воздействии не болевых, различных по модальности раздражителей, которые могут быть контактными (тактильными или температурными) или дистантными (свет, звук); гиперпатия – выраженная реакция на повторные болевые воздействия с сохранением ощущения сильной боли после прекращения болевой стимуляции; болевая анестезия – ощущение боли в зонах, лишенных болевой чувствительности.

В клинической практике диагностика невропатического характера боли часто бывает затруднена. Ощущение боли всегда субъективно, его нельзя точно измерить и не существует абсолютных критериев, позволяющих выделить невропатическую боль. Объяснение взаимосвязи отдельных клинических проявлений и симптомов невропатической боли с конкретными патофизиологическими механизмами не представляется возможным, поскольку один механизм может лежать в основе формирования нескольких симптомов, один симптом может формироваться несколькими механизмами, у одного и того же пациента на разных этапах течения невропатического болевого синдрома могут меняться симптомы и определяющие их механизмы.

Невропатическая боль может развиваться и сохраняться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя, она проявляется в виде совокупности чувствительных, вегетативных и двигательных нарушений разной степени выраженности при доминировании болевых ощущений. Эти проявления определяются в виде явления миграции в оросенсорной системе [8].

Психогенные боли возникают в отсутствие какого-либо органического поражения, которое позволило бы объяснить выраженность боли и связанные с ней функциональные нарушения. Вопрос о существовании болей исключительно психогенного происхождения, является дискуссионным, однако те или иные особенности личности пациента могут влиять на формирование болевого ощущения. Психогенные боли могут быть одними из множества нарушений, характерных для соматоформных расстройств. Среди разных форм психических расстройств наиболее тесно связанной с хронической болью является депрессия. Возможны различные варианты временных взаимоотношений этих нарушений – они могут возникать одновременно или одно опережать проявление другого. В этих случаях депрессия чаще имеет не эндогенный, а психогенный характер. Взаимоотношения боли и депрессии довольно сложны. У больных с клинически выраженной депрессией снижается болевой порог, и боль считается обычной жалобой у больных с первичной депрессией. Одним из существенных факторов представления о формировании психогенной боли является последовательность ее эволюции из ноцицептивной и невропатической [7].

Необходимо упомянуть еще одну особенность как острых, так и хронических болевых синдромов – рефлекторное вовлечение мышц, сначала на сегментарно-стволовом уровне, а затем более диффузно, формирующем мышечно-тонический синдром. Мышечно-тонический болевой синдром возникает рефлекторно вследствие ноцицептивной импульсации, идущей от пораженных тканей зубочелюстной системы. При длительной ноцицептивной импульсации тонически напряженная мышца сама становится источником боли и потенциально готова к формированию миофасциального болевого синдрома. Формирование этого процесса происходит в условиях пролонгированной нагрузки на мышцы. Помимо возбуждения афферентными стимулами, мышечные ноцицепторы активируются эндогенными веществами, формирующимися при ее длительном напряжении и вызывающими ощущение боли типа брадикинина, серотонина и высоких концентраций ионов калия. Брадикинин и серотонин также оказывают влияние на кровеносные сосуды и вызывают изменения локального состояния васкуляризации. Патогенез развития миофасциального болевого синдрома во многом связан с сенситизацией мышечных ноцицепторов. Сенситизированные ноцицепторы становятся источником усиленной афферентной ноцицептивной импульсаци, вследствие которой происходит повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах спинного и головного мозга. Повышение возбудимости ноцицептивных нейронов в структурах ЦНС неминуемо вызывает рефлекторную активацию мотонейронов в соответствующих сегментах ствола и спинного мозга и сокращение мышц. Длительное напряжение мышц через механизмы нейрогенного воспаления способствует появлению локусов болезненых мышечных уплотнений, что еще больше усиливает афферентный поток ноцицептивных импульсов в структуры ЦНС. Как следствие этого, сенситизируется большее количество центральных ноцицептивных нейронов. Этот порочный круг играет важную роль в миграции ноциогенной зоны и хронизации боли.

Общие принципы лечения боли предусматривают клиническую оценку состояния нейрофизиологических и психологических компонентов ноцицептивной и антиноцицептивной систем и воздействие на все уровни организации болевого синдрома с разработкой регионально-интегративной терапии, включающей:

1. Устранение источника боли и восстановление поврежденных тканей зубочелюстной системы.

Воздействие на периферические компоненты боли – соматические (устранение воспаления, отека и др.) и нейрохимические стимуляторы болевых рецепторов; наиболее отчетливый эффект при этом имеют препараты, влияющие на синтез простагландинов (ненаркотические анальгетики, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты). Большое значение имеет введение биологически активных веществ (комплекса нейротропных витаминов группы В), стимулирующих синтез собственных антиноцицептивных соединений и улучшающих функциональное состояние периферической и центральной нервной системы.

2. Торможение проведения болевой импульсации по периферическим и центральным структурам нервной системы:

а) введение анестетиков системно или локально, что обеспечивает усиление торможения болевой импульсации;

б) нейромодуляция и другие методы физиотерапии (физиопроцедуры, акупунктура);

в) применение препаратов, воздействующих на ГАМК-ергические структуры (баклофен, прегабалин, габапентин), и противосудорожных препаратов (карбамазепин,

дифенин, ламотриджин, вальпроаты и бензодиазепины), тормозящих проведение нервных импульсов;

г) использование блокаторов обратного захвата серотонина, норадреналина, повышающих концентрацию этих нейротрансмиттеров в ядрах антиноцицептивной системы ретикулярной формации мозгового ствола (амитриптилин, флуоксетин и др.).

3. Воздействие на психологические компоненты боли с применением психотропных фармакологических препаратов (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики), использование психотерапевтических методов [7].

В целом лечение острых лицевых болей подразумевает применение нестероидных противовоспалительных препаратов, простых и комбинированных анальгетиков и миорелаксантов.

В лечении хронических лицевых болей (преимущественно тригеминальных болей) препаратами первого ряда являются трициклические антидепрессанты, среди которых доминирующее распространение получил неселективный ингибитор обратного захвата амитриптилин. Препаратами следующего ряда являются антиконвульсанты ГАМК-агонисты: прегабалин, производные вальпроевой кислоты, габапентин, ламотриджин, топирамат, вигабатрин.

Указанные препараты и методы применяются в зависимости от конкретной клинической ситуации отдельно или, что бывает чаще при тригеминальных болях, сочетанно.

Вполне достойное место в терапии болевых синдромов занимают немедикаментозные методы (рефлексотерапия: акупунктра, электроакупунктура, чрезкожная электронейростимуляция). Для проведения лечебных процедур методами рефлексотерапии рекомендуется выбирать области, рефлекторно связанные с болезненными участками для активации механизмов сегментарного поражения, а также воздействовать на зоны, отдаленные от болезненной области, для запуска центральных антиноцицептивных процессов [5].

Для нормализации психологического состояния необходимо использовать интегративный подход, сочетающий в себе методы психотерапии, рефлексотерапии, лечебной физкультуры и фармакотерапии. Стратегия психотерапии должна быть направлена на устранение внутреннего психологического конфликта; на мобилизацию естественных возможностей человека, способных изменить ставшее уже привычным «болевое поведение», на обучение пациентов методам саморегуляции, уменьшающим интенсивность болевых ощущений.

Важным является включение в комплекс лечебной физкультуры или различных форм двигательной и психологической реабилитации, основанных на биологической обратной связи, ориентированной на контроль мышечного тонуса, температуры или другие физиологические показатели.

Отдельным аспектом проблемы боли является тактика ведения больных лицевой и орофациальной болью. Имеющийся на сегодня опыт доказал необходимость обследования и лечения больных с острыми и особенно хроническими болями в специализированных центрах стационарного или амбулаторного типа. В связи с большим разнообразием видов и механизмов болей реально существует необходимость участия в их диагностике и лечении различных специалистов – неврологов, психологов, физиотерапевтов, стоматологов.

Только комплексный междисциплинарный подход к проблемам терапии боли может решить назревшую задачу нашего времени – избавление людей от страданий, связанных с болью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. 2005. Т.1. С. 106-125.

Alekseev V.V., Jahno N.N. Bolezni nervnoj sistemy. Rukovodstvo dlja vrachej. 2005. T.1. S. 106-125.

2. Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М: «Медицина». 2004. 141 с.

Kukushkin M.L., Hitrov N.K. Obshhaja patologija boli. M: «Medicina». 2004. 141 s.

3. Методические рекомендации по диагностике и лечению невропатической боли / под ред. Н.Н. Яхно. М: Изд-во РАМН. 2008. 32 с.

Metodicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nevropaticheskoj boli / pod red. N.N. Jahno. M: Izd-vo RAMN. 2008. 32 s.

4. Loeser J.D. Chapter 2 pain as a disease. Handbook of Clinical Neurology. 2006. V. 81. P. 11-20.

5. Алексеев В.В. Современные представления и основные принципы терапии боли. Русский медицинский журнал. Специальный выпуск. Болевой синдром. 2011. С. 6-10.

Alekseev V.V. Sovremennye predstavlenija i osnovnye principy terapii boli. Russkij medicinskij zhurnal. Special'nyj vypusk. Bolevoj sindrom. 2011. S. 6-10.

6. Ван Роен Дж.Х., Пэйс Дж. А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. М: Изд-во БИНОМ. 2012. 496 с.

Van Roen Dzh.H., Pjejs Dzh. A., Preoder M.I. Diagnostika i lechenie boli. M: Izd-vo BINOM. 2012. 496 s.

7. Голубев В.А., Данилов А.Б., Добрушкина О.Р. Применение стратегии повышения мотивации пациента в лечении хронической боли. Русский медицинский журнал. Специальный выпуск. Болевой синдром. 2011. С. 1-5.

Golubev V.A., Danilov A.B., Dobrushkina O.R. Primenenie strategii povyshenija motivacii pacienta v lechenii hronicheskoj boli. Russkij medicinskij zhurnal. Special'nyj vypusk. Bolevoj sindrom. 2011. S. 1-5.

8. Александров А.А., Жулев Е.Н., В.Д. Трошин. Явление миграции ноциогенной зоны в оросенсорной системе. Клиническая медицина. 2012. № 4. С. 36-40.

Aleksandrov A.A., Zhulev E.N., V.D. Troshin. Javlenie migracii nociogennoj zony v orosensornoj sisteme. Klinicheskaja medicina. 2012. № 4. S. 36-40.

НОВЫЙ ПРЕПАРАТ ИПИДАКРИНА

Р.А. Алтунбаев, профессор, г. Казань

На российском фармацевтическом рынке известны два препарата антихолинэстеразного действия с МНН ипидакрин – Нейромидин и Аксамон. ООО «Гриндекс Рус» объявило о начале поставок в РФ нового препарата ипидакрина – Ипигрикс®.

Препарат Ипигрикс® относится к фармакотерапевтической группе «антихолинэстеразные средства» (код АТХ N07AA). Действующее вещество ипидакрин – обратимый ингибитор холинэстеразы. Ипидакрин оказывает двойное действие: обратимо ингибирует холинэстеразу в синапсах и блокирует калиевые каналы мембран нейронов и мышечных клеток. При этом стимулируется проведение импульсов по нервным волокнам, межнейрональным и нервно-мышечным синапсам. Ипидакрин усиливает влияние на мышцы ацетилхолина, адреналина, серотонина, гистамина.

Ипигрикс® обладает следующими эффектами:

- действует на уровне центральной и периферической нервной системы;
- стимулирует и восстанавливает проведение импульса в нервной системе, влияя на все звенья проведения возбуждения;
- специфически умеренно стимулирует ЦНС,
- улучшает память,
- имеет слабые седативные и анальгетические свойства.

Преимуществами ипидакрина в сравнении с другими антихолинэстеразными препаратами определены: более выраженное снижение невропатической боли, более высокая эффективность в терапии мононевритов, возможность более раннего начала восстановительного лечения ишемического инсульта, хорошая переносимость при длительном применении, что получило доказательство в ряде исследований (Катунина Е.А. и др., Применение ингибиторов ацетилхолинэстеразы при лечении заболеваний периферической нервной системы, Практическая медицина. 2009. № 15; Катунина Е.А. Холинергическая терапия в восстановительном периоде ишемического инсульта. Нервные болезни. 2008. Изд. Атмосфера; Klusa V. et al. Neuromidin attenuates neuropathic pain in the stertozocine-inducted diabetes model in rats, Proceeding of the Latvian Academy of Sciences, Section B. 2008. Vol. 62).

Показаниями к применению препарата Ипигрикс® являются: неврит, полиневрит, полинейропатия, полирадикулопатия, миастения и миастенический синдром, бульбарные парезы и параличи, период восстановления после органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями, атония кишечника (для таблеток).

Противопоказания к применению препарата Ипигрикс®: эпилепсия, гиперкинезы, вестибулярные нарушения, стенокардия, бронхиальная астма, обострение язвы желудка, детский возраст, что необходимо учитывать при его назначении.

Препарат Ипигрикс® выпускается в следующих формах: таблетки 20 мг № 50, раствор для внутримышечного и подкожного введения 5 мг/мл и 15 мг/мл № 10.

Эквивалентность фармакокинетики препарата Ипигрикс® и хорошо зарекомендовавшего себя референтного препарата Нейромидин® доказана в исследовании сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности.

Новый препарат Ипигрикс® – доступный ипидакрин европейского качества.

НАУЧНО–ПРАКТИЧЕСКАЯ ОЛИМПИАДА «МЕКСИДОЛ: 20 ЛЕТ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

По материалам ООО «НПК "Фармасофт"»

Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) сообщает о старте научно-практической Олимпиады «Мексидол: 20 лет в клинической практике» при поддержке ООО «НПК "Фармасофт"».

Цель Олимпиады: обобщение опыта клинического применения и научных исследований препарата Мексидол® и определение перспективных направлений использования Мексидола® в различных областях медицины, поддержка ученых и врачей, проводящих научные исследования применения Мексидола® в клинической практике, выявление новых направлений для экспериментальных, фундаментальных доклинических исследований в области изучения влияния оксидантного стресса на основные патофизиологические процессы в организме. Научно-практическая Олимпиада «Мексидол: 20 лет в клинической практике» проходит под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов. РНМОТ является общественным объединением, основанным на членстве, созданным по инициативе медицинских работников, и объединяет республиканские, краевые, областные и городские общества терапевтов Российской Федерации. Компания «Фармасофт» – владелец интеллектуальной собственности на лекарственный препарат Мексидол®, прогрессивная, динамично развивающая компания, внедряющая в клиническую практику современные лекарственные препараты и средства парафармацевтики, разработанные отечественными специалистами.

Научно-практическая Олимпиада, проводимая в третий раз, превратилась в регулярное и ожидаемое событие, объединяющее специалистов различных специальностей. Олимпиада проводится в четырех номинациях:

• На лучшую научно-исследовательскую работу по препарату Мексидол®.

• На лучшую научно-практическую работу, обобщающую клинический опыт применения препарата Мексидол®.

• На лучшую научную или научно-практическую работу молодых ученых, посвященную исследованиям и применению препарата Мексидол® (оценивается работа, выполненная одним или двумя молодыми исследователями в возрасте до 35 лет).

• На лучшее экспериментальное, фундаментальное доклиническое исследование.

В каждой номинации учреждаются три основные премии: 1-я премия – 100 000 рублей, 2-я премия – 75 000 рублей и 3-я премия – 50 000 рублей. Организатором учреждаются две вторых и две третьих премии. Для участия в Олимпиаде необходимо зарегистрироваться на сайте www.olimpiada.rnmot.com, в разделе Регистрация. Также можно зарегистрироваться, отправив заполненную анкету (скачать на сайте www.olimpiada.rnmot.com, в разделе Регистрация) следующими способами:

* по почте на адрес: 115088, Москва, ул. Угрешская, д. 2, стр. 22а, офис 2, Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ),

* по e-mail: olimpiada@rnmot.com, olimpiada@pharmasoft.ru,

* по факсу +7(495)967–99–96.

Каждому участнику после регистрации присваивается индивидуальный номер, который отправляется на электронный адрес или мобильный телефон. Приглашаем специалистов принять участие в Олимпиаде! Полная информация об Олимпиаде – на сайте www.olimpiada.rnmot.com.

ПСИХИАТРИЯ

УДК: 614.2:616.89-053.2-036.865

Код специальности ВАК: 14.02.00, 14.01.06

ПСИХО-СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ-ИНВАЛИДАМ С РАССТРОЙСТВАМИ В ПСИХИЧЕСКОЙ СФЕРЕ

М.А. Бебчук,
ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», г. Москва

Бебчук Марина Александровна *– e-mail: bebtschuk@gmail.com*

В статье представлены статистические данные, отражающие долю психических расстройств и связанных с ними ограничений социального функционирования, в структуре детской инвалидности и материалы, свидетельствующие о недостаточности мер социальной и психологической реабилитации, адресованных этой категории детей. Представлены данные опроса родителей о потребности семей, в которых воспитываются дети-инвалиды вследствие психических нарушений. Даны рекомендации по вовлечению родителей в сотрудничество со специалистами. Отмечены сложности на пути внедрения семейно-ориентированной модели помощи ребенку-инвалиду.

Ключевые слова: дети-инвалиды, психическое расстройство, сотрудничество с родителями.

There are a lot of statistical data of the structure of child disability illustrating the role of cognitive disabilities and connected with them restrictions in social life, and data testifying lack of measures of psychosocial rehabilitation directed to this group of children, in this article. Moreover, this article shows results of the survey, which was held to comprehend needs of families with mental diseases. Its given some of recommendations about parent's involvement in cooperation with specialists and noted the difficulties in introduction the family-oriented approach to medical care for disabled children.

Key words: children with disabilities, mental disorder, cooperation with parents.

С 2007 года более четверти случаев детской инвалидности (по главному нарушению в состоянии здоровья) приходится на умственную отсталость, а другие психологические, языковые и речевые нарушения составляют еще более 10% в структуре детской инвалидности (по данным Федеральной службы государственной статистики и базы по детской инвалидности)[1]. Т.о. в 2007–2012 гг. 35–40% детей-инвалидов – это дети, которых наблюдает врач-психиатр. С точки зрения структуры заболеваний, обусловивших возникновение инвалидности у детей 0–17 лет, в 2010 году произошли изменения, и I место представлено психическими расстройствами и расстройствами поведения (25,02%). Причем в группах 10–14 лет и 15–17 лет психические расстройства и расстройства поведения (32,82% и 33,1%) имеют удельный вес почти в 8 раз выше, чем у детей младших возрастных групп.

В 2015 году нами было опрошено 2500 семей, воспитывающих детей с психическими расстройствами и нарушениями поведения, из которых 404 семьи – с детьми-инвалидами по психическому заболеванию. При возникновении первых симптомов психических нарушений или нарушений развития родители предпочитают обращаться к врачам других специальностей (в первую очередь, к педиатрам и невропатологам), а также к астрологам, экстрасенсам и священникам. Ребенок попадает на прием к врачу-психиатру в среднем через 4 года после появления первых признаков неблагополучия в психической сфере и не раньше, чем после шести других обращений/визитов. Визит к врачу-психиатру воспринимается семьей как угроза, вызывает неловкость, стыд и страх. Вероятно, психофобия является одной из причин того, что многие заболевания психической сферы у детей поздно диагностируются и,

[1] http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/

соответственно, позднее начинаются лечебные и реабилитационные мероприятия.

В подпрограмме Департамента социальной защиты населения г. Москвы на 2010–2016 г. «Социальная интеграция инвалидов и формирование безбарьерной среды для инвалидов и маломобильных групп населения»[2] обозначены такие приоритеты, как повышение качества и вариативность оказания реабилитационных услуг, создание оптимальных условий для занятости инвалидов, эффективное обеспечение техническими средствами реабилитации, адаптация городской среды. По данным Федеральной службы по детской инвалидности для детей-инвалидов предоставляются четыре основных вида реабилитации – медицинская, психологическая, социальная и профессиональная подготовка.

Психологическими реабилитационными услугами охвачено 56,3% от общей численности детей-инвалидов. Данные отчетности [1] свидетельствуют, что среди охваченных этим видом помощи результаты достигнуты полностью в 48% случаев для детей от 0 до 4 лет, и в среднем в 8% случаев у детей от 5 до 17 лет. Данная статистика вызывает у специалистов сомнение: как могут быть полностью достигнуты результаты психологической реабилитации, если ребенок-инвалид растет, меняются его потребности и потребности членов семьи?

Услуги социальной реабилитации, отраженные в отчетных цифрах [1], наглядно показывают, что из 38,8% охваченных этим видом реабилитации 31,1% обучаются навыкам самообслуживания, а 7,7% обеспечиваются средствами технической реабилитации. Эти цифры косвенно указывают на то, что дети-инвалиды с психической патологией НЕ охвачены социальной реабилитацией, хотя ведущими ограничениями жизнедеятельности в общей численности детей-инвалидов в возрасте 0–17 лет являются снижение способности адекватно вести себя (35,57%) и снижение способности общаться с окружающими (21,3%)[3], т. е. совокупное количество детей со сложностями в социальном взаимодействии составляет около 57%.

Кроме того, в утвержденный Правительством РФ Федеральный перечень реабилитационных мероприятий, технических средств реабилитации и услуг, предоставляемых инвалиду[4], не включены услуги для детей-инвалидов вследствие психических нарушений (например, занятия с логопедом, дефектологом, эрготерапевтом) и, следовательно, не обеспечиваются потребности детей с инвалидностью в психической сфере и их родителей.

По данным опроса 404 семей детей-инвалидов с расстройствами в психической сфере (опрос уже цитировался выше) ведущими потребностями родителей являются:

• сопровождение семьи, включающее обучение родителей повседневному коррекционно-развивающему общению с ребенком (92% опрошенных);

• преемственность в работе специалистов, т. е. во многом семья нуждается в полипрофессиональной (командной) коррекционно-развивающей согласованной работе специалистов с ребенком – 87% опрошенных.

Семья с ребёнком-инвалидом вследствие психического расстройства – это семья, переживающая высокий уровень стресса и напряжения, имеющая особый социальный статус (подверженный влиянию стигматизации и аутостигматизации), характеризующаяся непростыми взаимоотношениями, большой занятостью решением проблем ребенка, закрытостью для внешнего мира, дефицитом общения, частым отсутствием работы у матери, специфическим положением в семье ребёнка-инвалида. Присутствие ребёнка-инвалида вследствие душевного заболевания или нарушения психического развития в совокупности с иными факторами может повлиять на рождение и воспитание других детей, сократить возможности семьи для заработка, отдыха и социальной активности [2, 3, 4, 5].

С другой стороны, медицинская помощь ребёнку-инвалиду с нарушениями в психическом развитии и/или здоровье является сложной, длительной и многосоставной задачей, и оказать её невозможно только средствами биологического лечения и коррекционно-педагогическими мероприятиями, без собственно работы с семьёй как средой реабилитации ребёнка.

Мотивация семьи к сотрудничеству со специалистами (согласие на лечение, стремление к развитию ребёнка и изменениям внутрисемейных отношений с формированием коррекционной среды дома) является важной задачей врача-психиатра. Среди основных идей, транслируемых врачом семье ребенка-инвалида, назовем следующие:

• болезнь ребёнка или серьёзные нарушения развития – проблема, с которой можно справляться и которую можно «переживать», действуя в команде единомышленников – родителей, врачей, педагогов и психологов;

• сотрудничество предполагает, что каждый делает свою часть работы, находится в диалоге и открыт обмену опытом;

• для улучшения ситуации нередко необходимо сочетание медикаментозной поддержки, правильного стиля семейного воспитания, специальных коррекционных и развивающих занятий.

Специалисту (врачу-психиатру, неврологу или психологу), к которому приходит такая семья, нужно:

А) Понять, какая главная потребность есть у родителей. Ведь по-разному звучит: «Хочу любить своего ребёнка, даже если он ТАКОЙ!» или «Научите меня справляться с его поведением!». Значимым для этой категории семей могут быть самый широкий круг вопросов: наблюдение врачом-психиатром ребенка в его семейной среде в динамике (особенно в летний период), психологическое сопровождение семьи в целом (улучшение супружеских отношений и отношений между больным ребенком и другими детьми в семье, освоение новых способов контакта с ребенком), инклюзивное общение ребенка-инвалида в «принимающем» детском коллективе, общение и поддержка родителей другими во взрослой среде, занятия со специалистами (логопед, дефектолог, нейропсихолог), трудотерапия и профориентация для больных подросткового и юношеского возраста, экономически выгодный семейный отдых, поиск ресурсов, на которые семья может опираться за пределами кабинета специалиста.

Б) Отнестись по-человечески бережно к родительскому опыту. В большинстве случаев родители ребёнка-инвалида

[2] http://s.mos.ru/common/upload/BIG_2.pdf [3] http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/disabilities/
[4] http://base.garant.ru/12144151/#block_1000#ixzz4C1lyu5li

уже столкнулись с негативным отношением в расширенной семье, в детских учреждениях или в транспорте, они посещали разные учреждения и были у различных специалистов, начинали медикаментозное лечение или обращались в церковь/к экстрасенсам/ «бабкам». Многие родители чувствуют одиночество, беспомощность, усталость и недоверие.

В) Быть аккуратным в выборе слов, методов работы и данных обещаний. Существующий опыт, который имеют родители, воспитывающие ребенка-инвалида с расстройствами психической сферы, часто приводит к тому, что члены семьи отрицают перспективы улучшения, тем самым демонстрируя «сопротивление» (в психологическом смысле слова) даже возможностям перемен. Специалисту (психиатру, психотерапевту, психологу) в таком случае можно рекомендовать:

1. Продолжать наблюдать, думать и говорить о потребностях членов семьи. С высокой вероятностью такая семья переживает отчаянье, и ей необходимы, в первую очередь, поддержка, внимание и уважение.

2. В ряде случаев нужно изменить предлагаемый семье темп работы, характер интервенций, громкость голоса и другие характеристики настройки на контакт.

3. Иногда для таких семей полезны мероприятия с участием других семей, переживающих близкие проблемы, чтобы они не чувствовали себя в изоляции.

Ребенку-инвалиду, независимо от нозологической принадлежности психического расстройства, недостаточно для развития и коррекции объема часов занятий в неделю со специалистами, предусмотренного нормативами учреждений, оказывающих образовательные, медицинские или социальные услуги. Остальное время должно быть использовано прицельно обученными родителями. Для обеспечения преемственности между занятием со специалистом в лечебном/образовательном учреждении и домом, для формирования коррекционно-развивающей среды в семье и повышения родительской компетентности можно:

– заранее предупредить родителей об их желательном (или необходимом) присутствии на всех занятиях с ребёнком (если это по каким-либо причинам невозможно, то должно быть предусмотрено подробное информирование родителей о ходе и задачах каждого занятия);

– включить родителей на понятном для них языке в обсуждение программы коррекции, которую семья будет реализовывать при участии других/смежных специалистов.

Однако организация помощи ребенку-инвалиду с расстройствами в психической сфере с вовлечением родителей и ориентацией на семью в целом вызывает сложности и барьеры сразу по нескольким направлениям.

• Проблемы требуемого большого объема финансирования, так как необходима оплата труда высококвалифицированных специалистов, в том числе работа на дому у ребенка.

• Недостаточность нормативно-правовой базы, как направленной на детей-инвалидов вследствие психических нарушений в целом, так и определяющей порядок включения родителей в помощь ребенку и распределение ответственности между различными ведомствами, в частности.

• Проблемы отчетности и учета, возникающие в связи с тем, что трудно гарантировать достижение результатов и оценивать качество проведенной работы.

• Проблемы организации межведомственного ведения случая, возникающие из-за неопределенности зон ответственности каждой стороны за результат. Для достижения комплексного ведения семьи с ребенком-инвалидом нужен, с одной стороны, «штучный» подход, ориентированный на особенности ребенка и потребности его семьи, а с другой – необходимо слаженное взаимодействие разных структур системы образования, здравоохранения и социальной защиты.

• Дополнительной сложностью является дефицит кадров, т. е. специалистов, как умеющих организовать работу с семьей ребенка-инвалида по психическому заболеванию, так и умеющих работать в полипрофессиональной команде.

Тем не менее, масштабное вовлечение родителей в сотрудничество со специалистами способствует сокращению оснований для госпитализации в психиатрический стационар за счет формирования устойчивости родителей и повышения уровня функционирования семьи в целом, обеспечивает формирование непрерывной образовательной среды для ребенка и, следовательно, повышает шанс в социальной адаптации. И, наконец, стратегическое партнерство с родителями уменьшает чувство изоляции семьи ребенка-инвалида и уменьшает риски стигматизации и аутостигматизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балева Л.С., Кобринский Б.А., Лаврентьева Е.Б., Подольная М.А., Соболь Н.М., Таперова Л.Н. Проблемы реабилитации детей-инвалидов (по данным Федерального регистра). Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011. № 3. С. 5-12.

Baleva l.S., Kobrinskij B.A., Lavrent'eva E.B., Podol'naya M.A., Sobol' N.M., Taperova L.N. Problemy reabilitacii detej-invalidov (po dannym Federal'nogo registra). Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011. № 3. S. 5-12.

2. Добряков И.В., Защиринская О.В. (сост.). Психология семьи и больной ребенок. Учебное пособие: хрестоматия. М.: Речь, 2007.

Dobryakov I.V.. Zashchirinskaya O.V. (sost.). Psikhologiya sem'i i bol'noy rebenok. Uchebnoye posobiye: khrestomatiya. M.: Rech', 2007.

3. Корень Е.В., Куприянова Т.А., Дробинская А.О., Хайретдинов О.З. Влияние психического расстройства у ребенка на родителей в контексте дифференцированных подходов к психосоциальным вмешательствам в детской психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. № 114 (10). С. 14-19.

Koren' E.V., Kupriyanova T.A., Drobinskaya A.O., Khayretdinov O.Z. Vliyaniye psikhicheskogo rasstroystva u rebenka na roditeley v kontekste differentsirovannykh podkhodov k psikhosotsial'nym vmeshatel'stvam v detskoy psikhiatrii. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2014. № 114 (10). S. 14-19

4. Сидоров П.И., Бочарова Е.А., Соловьев А.Г. Проблемный ребенок: психосоциальная адаптация и качество жизни. Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2005. 217 с.

Sidorov P.I., Bocharova E.A., Solov'ev A.G. Problemnyiy rebenok: psikhosotsial'naya adaptatsiya i kachestvo zhizni. Arhangel'sk: Severnyiy gosudarstvennyiy meditsinskiy universitet, 2005. 217 p.

5. Хритинин Д.Ф., Петров Д.С., Коновалов О.Е. Организация лечения и реабилитации больных шизофренией на основе семейно-ориентированного подхода. М. 2012. 192 с.

Khritinin D.F., Petrov D.S., Konovalov O.E. Organizatsiya lecheniya i reabilitatsii bolnykh shizofreniyei na osnove semeino-oriyentirovannogo podkhoda. M. 2012. 192 s.

УДК: 613.96

Код специальности ВАК: 14.02.01

СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЕЗАДАПТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У СТУДЕНТОВ

А.А. Артеменков,
ФГБОУ ВПО «Череповецкий государственный университет»

Артеменков Алексей Александрович *– e-mail: basis@live.ru*

На основе оригинальной методики проведено распределение студентов по типам психофизической дезадаптации. Показано, что в состоянии дезадаптации (полной или частичной) находятся от 25 до 35% студентов вуза и от 18 до 43% студентов колледжа. Приводятся данные о факторах риска развития дезадаптивных расстройств. Установлено, что на эмоциональное состояние юношей негативно влияют неудовлетворительные отношения в учебной группе, неполноценное питание, недоступность медицинской помощи и болезни родителей. Факторами риска развития эмоциональной дезадаптации у девушек являются редкий прием пищи, недостаток сведений о будущей профессии, низкий материальный достаток и проблемы со здоровьем. Был сделан вывод об изменении эмоционального состояния студентов, проживающих в разных социально-бытовых условиях.

Ключевые слова: студенты, тип психофизической дезадаптации, дезадаптивное состояние, факторы риска, здоровье.

On the basis of the original distribution of the students techniques conducted on the types of psychophysical exclusion. It is shown that in a state of maladjustment (total or partial) is from 25 to 35% of university students and between 18 and 43% of college students. The data on the risk factors for maladaptive disorders. It was found that the emotional state of young men adversely affect poor relations in the study group, malnutrition, lack of access to medical care and sickness parents. Risk factors for the development of emotional maladjustment girls are a rare food intake, lack of information about their future profession, low material prosperity and health problems. The conclusion to change the emotional state of the students living in different social conditions.

Key words: students, the type of psychophysical maladjustment, maladaptive condition, risk factors and health.

Введение

Дезадаптация представляет собой состояние организма, характеризующееся эмоциональной напряженностью, изменением психофизиологических функций, дезорганизующих деятельность человека. Она ярко выражена у студентов на всех этапах обучения системы среднего и высшего профессионального образования и отличается лишь определенной спецификой проявлений [1].

Ведущими факторами риска развития психологической дезадаптации у студентов являются социальные (интенсивность и многоплановость учебного процесса, напряженные внутрисемейные отношения) и психологические (высокая личностная тревожность, переживание возрастного кризиса) [2].

В качестве основных факторов, препятствующих адаптации студентов к обучению, выделяют: формальные трудности, т. е. трудности, связанные с новой организацией учебного процесса, трудности социального характера (общения, коммуникации, социализации иногородних студентов); дидактические трудности, возникающие при активном освоении новых форм занятий; личностные трудности, обусловленные проблемами эмоциональной сферы [3].

Для решения проблем социальной адаптации необходимо выполнение мероприятий, направленных на формирование культуры здоровья; обеспечение условий для развития механизмов самопознания, рефлексии; формирование адекватной самооценки; уменьшение тревожности; создание благоприятного психологического климата в студенческой группе [4].

Социально-психологическая дезадаптация является отклонением от нормы безопасного поведения. Студенты, склонные к алкогольной и наркотической аддикциям, отмечаются большей выраженной дезадаптированностью по сравнению со своими сокурсниками, не склонными к аддиктивному поведению, а механизмы адаптации у них характеризуются деструктивными процессами [5].

Дается характеристика дезадаптивных состояний с учетом уровней физического здоровья. Проведенная комплексная коррекция дезадаптивных состояний способствовала увеличению количества адаптированных студентов, улучшению психоэмоционального состояния и успеваемости обучающихся [6].

Цель исследования: изучение распределения студентов согласно типам психофизической дезадаптации и выявление социально-гигиенических факторов риска развития дезадаптивных состояний в процессе обучения.

Материал и методы

Исследование включало в себя два этапа. В первом этапе приняли участие 215 студентов (17–18 лет) I курса Череповецкого государственного университета и 215 студентов (16–18 лет) I курса Череповецкого химико-технологического колледжа. На этом этапе проводилось распределение студентов по типам дезадаптации. На втором этапе изучались

факторы риска развития дезадаптивных состояний у 200 студентов (100 юношей и 100 девушек) вуза. Средний возраст обследуемых студентов вуза, участвовавших на данном этапе, составил 19,5 года.

В работе использовалась оригинальная авторская методика, позволяющая распределить испытуемых по шести выделенным нами типам психофизической дезадаптации: 1) полностью дезадаптированный (ПД); 2) частично дезадаптированный (ЧД); 3) промежуточный с преобладанием психологической дезадаптации (ПРпс); 4) промежуточный с преобладанием физической дезадаптации (ПРфиз); 5) промежуточный с преобладанием физиологической дезадаптации (ПРфизиол); 6) адаптированный (А) [7]. Выявленные типы дезадаптации легли в основу разработки «Программы для определения типов психофизической дезадаптации у студентов»[1], позволяющей быстро определить один из шести типов психофизической дезадаптации у студентов.

Для выявления факторов риска развития дезадаптивных состояний в студенческой социальной среде разработана анкета, включающая в себя 20 основных социально-психологических и медико-биологических факторов, связанных со здоровьем.

Для оценки эмоционального состояния студентов использовались: 1) опросник «нервно-психического напряжения», предложенный Т.А. Немчиным; 2) «шкала субъективного благополучия» (ШСБ), адаптированная к русской выборке М.В. Соколовой; 3) «шкала астенического состояния» (ШАС), адаптированная Т.Г. Чертовой на базе данных клинико-психологических наблюдений и известного опросника MMPI; 4) «Торонтская алекситимическая шкала» (ТАШ), адаптированная в институте им. В.М. Бехтерева; 5) методика оценки социальной адаптированности (СА); 6) «Шкала ситуативной тревожности» (СТ) Ч.Д. Спилбергера, адаптированная Ю.Л. Ханиным; 7) «Шкала нервно-психической устойчивости» (НПУ) (методика «Прогноз», разработанная в Санкт-Петербургской военно-медицинской академии).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistika 6.0. Результаты исследования обработаны статистически, с определением средних значений и представлены как средняя арифметическая величина и ошибка средней величины ($M \pm \sigma$). Оценка значимости различий групп сравнения проводилась с помощью параметрических и непараметрических методов. Для сопоставления двух рядов выборочных значений по частоте встречаемости признака применялся критерий Фишера (φ). Достоверность наблюдаемых различий проверяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента для парных наблюдений при 95%-ом уровне значимости. Различия между выборками считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты исследования

По данным проведенного исследования, на начальном этапе обучения в вузе выявлено 5,8% полностью и частично дезадаптированных юношей. Остальные юноши вуза либо частично адаптированы (19,0%), либо имеют хорошие адаптационные возможности (75,2%).

Среди девушек I курса выявлено 13,6% дезадаптированных. У 21,8% девушек наблюдаются незначительные изменения адаптационных возможностей (т. е. они частично адаптированы), а 64,6% – полностью адаптированы.

У студентов колледжа (юношей и девушек) распределение по типам психофизической дезадаптации показало следующее. По 3,0% юношей относятся к полностью и частично дезадаптированным типам (ПД и ЧД). На долю промежуточного типа психофизической дезадаптации с преобладанием психологической, физической и физиоло-гической дезадаптации приходится соответственно 7,0%; 3,0% и 2,0% юношей (ПРпс, ПРфиз, ПРфизиол). Большинство юношей колледжа (82,0%) относятся к адаптированному типу (А) и имеют нормальное психофизическое состояние.

4,4% девушек колледжа полностью дезадаптированы к условиям среды, а 13,0% – частично дезадаптированы. У 9,6% девушек имеются психологические проблемы на раннем этапе обучения в колледже, поэтому у них выявляется 3-й промежуточный тип психофизической дезадаптации (ПРпс). Физически не подготовлены 8,7% девушек колледжа. У них определяется тип ПРфиз. Физиологическая дезадаптация выявлена у 7,8% девушек (тип ПРфизиол). Чуть более половины девушек (56,5%) хорошо адаптированы к условиям обучения и жизнедеятельности (тип А).

Ранее нами было показано, что социально-бытовые причины образа жизни студентов вносят существенный вклад в развитие дезадаптивных расстройств поведения, которые формируются под влиянием многочисленных внешних и внутренних факторов риска. В связи с этим подробно изучены факторы риска студентов-первокурсников (юношей и девушек), оказывающие влияние на их эмоциональное состояние и резервные возможности психики (таблица 1).

Установлено, что на I курсе у юношей, не получающих достаточную медицинскую помощь, у которых взаимоотношения со студентами в группе плохие, нервно-психическое напряжение выше, чем у юношей, сохраняющих нормальные отношения со своей группой и получающих своевременную медицинскую помощь. На субъективное (эмоциональное) благополучие юношей-первокурсников значительное влияние оказывает неполноценное питание. Юноши, получающие сбалансированный пищевой рацион, набрали 41,4±8,2 балла (2÷3 стена), что указывает на умеренный эмоциональный комфорт испытуемых. Они эмоционально устойчивы, уверены в себе, активны и успешно взаимодействуют со сверстниками. Напротив, юноши I курса, имеющие неполноценное питание, набрали 67,9±9,9 балла (4÷7 стенов), что свидетельствует о низком уровне выраженности качества самочувствия и его ухудшении.

Лица с такими оценками характеризуются умеренным субъективным благополучием. Аналогичным образом на субъективное благополучие влияет неудовлетворительное оказание медицинской помощи.

В ходе работы удалось выявить группу риска по алекситимии. В нее входят юноши I курса, родители которых страдают заболеваниями, и юноши, имеющие неудовлетворительное состояние здоровья. Средние значения ТАШ у данной группы лиц выше, чем у юношей, родители которых здоровы, и у юношей с хорошим здоровьем.

[1]Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2014615555. Заявка № 2013661091. Дата поступления – 3 декабря 2013 г.
Дата государственной регистрации в Реестре программ для ЭВМ – 28 мая 2014 г.

ТАБЛИЦА 1.
Факторы риска, влияющие на эмоциональное состояние юношей I курса (n=100; M±m)

Наименование фактора и признака	Показатель		
	НПН, усл. ед.	ШСБ, баллы	ТАШ, баллы
Питание:			
полноценное	37,2±5,9	41,4±8,2	58,5±4,5
неполноценное	41,4±6,1	67,9±9,9	59,8±7,5
	(p=0,881)	(p=0,653)	(p=0,258)
Взаимоотношения в группе:			
хорошие	35,3±3,9	45,6±13,3	57,6±6,9
неудовлетворительные	42,6±5,9	59,2±16,7	60,5±4,1
	(p=0,389)	(p=0,634)	(p=0,286)
Болезни родителей:			
отсутствуют	38,5±6,8	50,4±16,0	57,0±4,5
имеются заболевания	40,3±4,1	58,3±18,2	65,3±4,0
	(p=0,599)	(p=0,652)	(p=1,000)
Состояние здоровья:			
хорошее	38,5±6,8	50,9±18,6	55,8±5,1
неудовлетворительное	40,3±4,1	54,0±14,8	62,3±4,4
	(p=0,599)	(p=0,628)	(p=0,753)
Доступность медицинской помощи:			
хорошая	35,8±4,1	44,5±12,4	59,1±6,9
неудовлетворительная	43,4±6,0	63,5±14,8	59,0±4,7
	(p=0,392)	(p=0,663)	(p=0,336)

ТАБЛИЦА 2.
Факторы риска, влияющие на эмоциональное состояние девушек I курса (n=100; M±m)

Наименование фактора и признака	Показатель			
	ШСБ, баллы	ШАС, баллы	ТАШ, баллы	СА, баллы
Материальное обеспечение:				
хорошее	59,2±21,8	49,9±14,3	62,8±13,3	11,3±2,8
неудовлетворительное	73,5±9,1	50,0±2,8	88,5±9,1*	7,0±4,2
	(p=0,643)	(p=0,308)	(p=1,000)	(p=0,310)
Частота приема пищи в течение дня:				
3-4 раза	50,2±23,7	47,6±6,8	66,7±14,8	12,9±2,0
1-2 раза	67,6±16,7*	51,6±17,2	71,4±13,6	9,0±3,1*
	(p=0,223)	(p=0,005)	(p=0,750)	(p=0,200)
Представление о будущей профессии:				
полное	47,6±9,7	47,6±9,7	69,1±13,0	10,9±3,2
неполное	67,3±28,5*	67,3±28,5*	71,3±24,1	11,6±2,8
	(p=0,003)	(p=0,003)	(p=0,104)	(p=1,000)
Болезни родителей:				
отсутствуют	54,1±14,2	44,3±8,3	65,1±14,0	11,8±2,0
имеются заболевания	63,0±23,7	52,4±15,1	71,3±14,0	9,2±4,4*
	(p=0,175)	(p=0,114)	(p=0,920)	(p=0,006)
Состояние здоровья:				
хорошее	57,6±20,1	47,6±9,7	68,4±13,9	11,6±2,8
неудовлетворительное	80,3±24,4	67,6±28,3*	77,0±15,7	10,9±3,2
	(p=0,502)	(p=0,003)	(p=0,597)	(p=1,000)
Жалобы на здоровье:				
отсутствуют	56,1±23,1	45,6±8,0	67,0±11,3	11,0±3,3
имеются	68,1±16,0	58,1±18,7*	74,0±17,9	11,1±2,8
	(p=0,300)	(p=0,003)	(p=0,112)	(p=0,704)

У девушек I курса вуза складывается несколько иная совокупность факторов, влияющих на эмоциональное состояние (таблица 2).

Исследования показали, что неудовлетворительное материальное обеспечение способствует нарушению вербализации эмоционального состояния студенток I курса. У них среднее значение по шкале ТАШ составляет 88,5±9,1 балла, что соответствует алекситимическому типу личности и является характерным признаком тяжелой стрессовой ситуации.

Нами установлено, что такой поведенческий фактор, как частота приема пищи, заметно влияет на эмоциональное состояние обучающихся. Результаты тестирования свидетельствуют об умеренном субъективном благополучии девушек, принимающих пищу 1–2 раза в течение учебного дня. Отметим, что этот фактор сказывается и на адаптированности студенток к новым, специфическим условиям среды.

У девушек при 3–4-разовом питании показатель по тесту СА составляет 12,9±2,0 балла, что соответствует нормальной социальной адаптированности, а при 1–2-разовом питании – 9,0±3,1 балла, что соответствует социальной дезадаптации.

Согласно полученным данным, неполное представление о будущей профессии негативно влияет на субъективное благополучие студентов и может привести к дезадаптивным расстройствам. У девушек I курса, не вполне осведомленных о выбранной профессии и предстоящей деятельности, количество набранных баллов по тесту «ШСБ» на 19,7 единиц (41,3%) больше, чем у девушек, не получивших достаточного представления о выбранной профессии.

Вместе с тем у данной группы лиц по тесту ШАС выявляется слабая астения – психическая и физическая истощаемость с повышенной утомляемостью, раздражительностью, нарушением сна и вегетососудистыми расстройствами.

Болезни родителей также влияют на адаптационные способности девушек-первокурсниц. Девушки, чьи родители не страдают заболеваниями, имеют нормальную социальную адаптированность (11,8±2,0 балла), а у девушек, родители которых имеют заболевания, формируется социальная дезадаптация (9,2±4,4 балла) (t=-2,06; p=0,006).

Среди неблагоприятных условий обучения следует выделить такие социально значимые факторы, как «состояние здоровья» и «жалобы на здоровье», повышающие астенизацию студенток на начальном этапе адаптации к обучению в вузе. Действительно, неудовлетворительное состояние здоровья и жалобы на его ухудшение приводят к развитию слабой астении у студенток, являющейся одним из самых распространенных синдромов при различных заболеваниях.

Как показали исследования, одной из причин ухудшения нервно-психического состояния студентов являются неудовлетворительные жилищно-бытовые условия. Очевидно, что психоэмоциональное состояние активно влияет на функциональные системы организма студентов и, в свою очередь, характеризует адаптационный резерв.

Таким образом, повышенное эмоциональное реагирование на воздействие факторов учебной среды у юношей I курса связано, прежде всего, с отрицательным воздействием неполноценного питания, с напряженными взаимоотношениями со сверстниками, с болезнью родителей, с неудовлетворительным состоянием собственного здоровья и недоступностью медицинской помощи. У девушек I курса низкий социальный статус повышает риск развития алекситимии,

1–2-разовый прием пищи в течение дня сказывается на субъективном благополучии. Неполное представление о будущей профессии, неудовлетворительное состояние здоровья и жалобы на него повышают возможность формирования астенических расстройств личности и зависят от психофизиологического состояния организма. Согласно характеру взаимосвязей психоэмоциональных характеристик, подобные изменения свидетельствуют о неоптимальном регулировании эмоциональной сферы студентов.

Из вышесказанного ясно, что факторы риска в разных условиях учебной деятельности играют основную роль в формировании дезадаптивных состояний в адаптационном процессе и существенным образом влияют на компенсаторно-приспособительные и коммуникативные функции эмоций.

Обсуждение

В результате проведенного исследования у студентов вуза и колледжа выявлены разные типы дезадаптации, связанные с изменением психологического, физического и функционального состояний. В общей сложности около 25% юношей и 35% девушек вуза находятся в дезадаптивном состоянии. Аналогичные данные получены А.Б. Холмогоровой на основе разработанной монофакторной психосоциальной модели эмоциональных расстройств. Авторами показано, что 25% студентов-первокурсников находятся в состоянии эмоциональной дезадаптации и испытывают высокий уровень стресса [8].

В то же время, как полагают некоторые исследователи [9], психологические особенности личности молодых людей определяют характер проявляющейся дезадаптации (психовегетативные или невротические компоненты).

В свою очередь, О.Е. Пискун и др. [10] рассматривают в качестве критериев дезадаптации различные варианты психических, в том числе астенических, психосоматических расстройств пограничного уровня, нарушения общения, ухудшение успеваемости, снижение физической работоспособности.

При обобщении имеющихся сведений по изучаемой проблеме становится ясно, что для оценки адаптации к обучению необходимо учитывать индивидуально-типологические особенности высшей нервной деятельности учащихся. У студентов в процессе обучения снижается устойчивость организма к воздействию экстремальных факторов, что в стрессовых ситуациях проявляется в виде снижения функциональных возможностей психоэмоциональной сферы и адаптационного потенциала. Нейрофизиологические механизмы, в том числе уровень тревожности, невротизации и депрессии, определяют в таких состояниях формирование психофизиологических процессов адаптации [11].

Частично наши исследования по выявлению факторов риска развития эмоциональной дезадаптации подтверждают положение о том, что процесс адаптации к обучению сопровождается образованием функциональных связей между нейродинамическими параметрами, личностными характеристиками и показателями вегетативного обеспечения деятельности [12]. Адекватная адаптация учащихся к социальной среде сказывается на состоянии обучающихся, находящихся в более экстремальных условиях, что приводит к включению «механизмов психофизиологической защиты», несущих элементы интеллектуальной и социальной дезадаптации [13].

Выводы

1. Применение методики определения типов дезадаптации позволяет распределить студентов на группы в зависимости от уровня сформированной дезадаптации. Установлено, что среди студентов-первокурсников вуза в дезадаптивном состоянии находятся около 25% юношей и 35% девушек. В колледже дезадаптированы 18% юношей и 43,5% девушек.

2. Определены факторы риска развития дезадаптивных состояний у студентов в процессе обучения. На нервно-психическое напряжение и субъективное благополучие юношей наибольшее воздействие оказывают неудовлетворительные отношения в студенческой группе, недоступность медицинской помощи и неполноценное питание. В группу риска по алекситимии входят лица с неудовлетворительным состоянием здоровья и студенты, родители которых страдают заболеваниями.

3. Факторами риска, снижающими субъективное благополучие девушек, являются редкий (1–2-разовый) прием пищи в течение дня и неполное представление о будущей профессии. Астенизация организма студенток происходит также ввиду недостаточных сведений о дальнейшей профессиональной деятельности и наличия проблем со здоровьем. Алекситимический тип личности испытуемых формируется из-за неудовлетворительного материального обеспечения, а в снижении социальной адаптированности ведущую роль играет недостаточное питание и болезни родителей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горчакова В.А., Ланда Л.А., Матыцына В.А., Краснова В.В., Клименкова Е.Н., Холмогорова А.Б. Психологическая дезадаптация у студентов системы среднего и высшего профессионального образования: сравнительный анализ. Психологическая наука и образование. 2013. № 4. С. 5-14.

Gorchakova V.A., Landa L.A., Matycyna V.A., Krasnova V.V., Klimenkova E.N., Holmogorova A.B. Psihologicheskaja dezadaptacija u studentov sistemy srednego i vysshego professional'nogo obrazovanija: sravnitel'nyj analiz. Psihologicheskaja nauka i obrazovanie. 2013. № 4. S. 5-14.

2. Пестов И.Н., Мутова А.В. Условия успешной социально-психологической адаптации студентов-первокурсников в среднем специальном учебном заведении. Инновационная экономика: перспективы развития и совершенствования. 2014. № 2 (5). С. 92-96.

Pestov I.N., Mutova A.V. Uslovija uspeshnoj social'no-psihologicheskoj adaptacii studentov-pervokursnikov v srednem special'nom uchebnom zavedenii. Innovacionnaja jekonomika: perspektivy razvitija i sovershenstvovanija. 2014. № 2 (5). S. 92-96.

3. Цилюгина И.Б. Трудности процесса адаптации студентов-первокурсников учреждений среднего профессионального образования и способы их разрешения. Среднее профессиональное образование. 2015. № 1. С. 42-45.

Ciljugina I.B. Trudnosti processa adaptacii studentov-pervokursnikov uchrezhdenij srednego professional'nogo obrazovanija i sposoby ih razreshenija. Srednee professional'noe obrazovanie. 2015. № 1. S. 42-45.

4. Меньшов И.В. Особенности социальной адаптации первокурсников СПО в процессе внеучебной деятельности. Ученые записки Забайкальского гос. ун-та. Сер. «Педагогика и психология». 2014. № 5 (58). С. 47-52.

Men'shov I.V. Osobennosti social'noj adaptacii pervokursnikov SPO v processe vneuchebnoj dejatel'nosti. Uchenye zapiski Zabajkal'skogo gos. un-ta. Ser. «Pedagogika i psihologija». 2014. № 5 (58). S. 47-52.

5. Гилемханова Э.М. Особенности социально-психологической адаптации студентов, склонных к алкогольной и наркотической аддикциям. Казанский пед. журн. 2012. № 3 (93). С. 73-80.

Gilemhanova Je.M. Osobennosti social'no-psihologicheskoj adaptacii studentov, sklonnyh k alkogol'noj i narkoticheskoj addikcijam. Kazanskij ped. zhurn. 2012. № 3 (93). S. 73-80.

6. Бусловская Л.К., Рыжкова Ю.П. Коррекция дезадаптации у студентов университета. Новые исследования. 2010. Т. 1. № 22. С. 74-82.

Buslovskaja L.K., Ryzhkova Ju.P. Korrekcija dezadaptacii u studentov universiteta. Novye issledovanija. 2010. T. 1. № 22. S. 74-82.

7. Артеменков А.А. Тип психофизической дезадаптации как критерий донозологической диагностики здоровья населения. Здоровье населения и среда обитания. 2012. № 4 (229). С. 38-40.

Artemenkov A.A. Tip psihofizicheskoj dezadaptacii kak kriterij donozologicheskoj diagnostiki zdorov'ja naselenija. Zdorov'e naselenija i sreda obitanija. 2012. № 4 (229). S. 38-40.

8. Холмогорова А.Б., Гаранян Н.Г., Евдокимова Я.Г. Москова М.В. Психологические факторы эмоциональной дезадаптации у студентов. Вопросы психологии. 2009. № 3. С. 16-26.

Holmogorova A.B., Garanjan N.G., Evdokimova Ja.G. Moskova M.V. Psihologicheskie faktory jemocional'noj dezadaptacii u studentov. Voprosy psihologii. 2009. № 3. S. 16-26.

9. Алтухин А.В., Жиляев А.Г. Оценка рисков развития дезадаптации у молодых людей, имеющих установку на повышенный уровень самореализации. Вестник Рос. гос. гуманитарного ун-та. 2012. № 15 (95). С. 247-257.

Altuhin A.V., Zhiljaev A.G. Ocenka riskov razvitija dezadaptacii u molodyh ljudej, imejushhih ustanovku na povyshennyj uroven' samorealizacii. Vestnik Ros. gos. gumanitarnogo un-ta. 2012. № 15 (95). S. 247-257.

10. Пискун О.Е., Петрова Н.Н., Венгерова Н.Н., Варзин С.А., Чистяков В.А. Результаты мониторинга психофизической адаптации студентов к обучению и разработка комплекса мер по охране их здоровья. Вестник Санкт-Петербургского ун-та. Сер. 11, Медицина. 2011. № 1. С. 81-91.

Piskun O.E., Petrova N.N., Vengerova N.N., Varzin S.A., Chistjakov V.A. Rezul'taty monitoringa psihofizicheskoj adaptacii studentov k obucheniju i razrabotka kompleksa mer po ohrane ih zdorov'ja. Vestnik Sankt-Peterburgskogo un-ta. Ser. 11, Medicina. 2011. № 1. S. 81-91.

11. Зашихина В.В., Цыганок Т.В. Психофизиологические аспекты адаптации студентов вузов. Фундаментальные исследования. 2014. № 2. С. 64-68.

Zashihina V.V., Cyganok T.V. Psihofiziologicheskie aspekty adaptacii studentov vuzov. Fundamental'nye issledovanija. 2014. № 2. S. 64-68.

12. Литвинова Н.А., Казин Э.М., Лурье С.Б., Булатова О.В. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей в адаптации к умственной деятельности. Вестник Кемеровского гос. ун-та. 2011. № 1 (45). С. 141-147.

Litvinova N.A., Kazin Je.M., Lur'e S.B., Bulatova O.V. Rol' individual'nyh psihofiziologicheskih osobennostej v adaptacii k umstvennoj dejatel'nosti. Vestnik Kemerovskogo gos. un-ta. 2011. № 1 (45). S. 141-147.

13. Копейкин В.О. Социальные и психофизиологические сравнительные характеристики обучающихся в лицее. Вестник психофизиологии. 2013. № 2. С. 21-25.

Kopejkin V.O. Social'nye i psihofiziologicheskie sravnitel'nye harakteristiki obuchajushhihsja v licee. Vestnik psihofiziologii. 2013. № 2. S. 21-25.

УДК: 616.895.8-053.2-08:159.923

Код специальности ВАК: 14.01.06, 14.02.03

КОМПЕТЕНТНОСТНЫЙ ПОДХОД ПРИ ОКАЗАНИИ КОМПЛЕКСНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С РАССТРОЙСТВАМИ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Е.В. Руженская,
ОБУЗ «Областная клиническая психиатрическая больница "Богородское"», г. Иваново

Руженская Елена Владимировна *– e-mail: elena37r@yandex.ru*

В статье рассматривается региональный аспект оказания медицинской помощи и психолого-педагогического сопровождения детям с расстройствами аутистического центра. Представлена официальная статистика по заболеваемости аутизмом по Ивановской области, инфраструктура по возрасту, тяжести расстройств, месту наблюдения детей, основные медицинские мероприятия, а также специфичная областная структура педагогических учреждений для больных аутизмом. Проблемой является то, что положительная активность в реабилитации данной категории детей со стороны общественных организаций сопровождается их призывами к отказу от посещения психиатра и отказу от направления в государственные коррекционные учреждения. При этом общественные организации не несут ответственности за дальнейшую судьбу ребенка и упущенные им возможности медицинского и педагогического сопровождения. Общий компетентностный подход, объединение усилий государственных учреждений медицинского, социального и педагогического профиля и общественных организаций помогут эффективно оказать помощь детям с аутизмом.

Ключевые слова: аутизм, комплексная помощь, компетентностный подход.

The article deals with the regional dimension of medical care and psycho-pedagogical support of children with autism center. Presents official statistics on the incidence of autism in the Ivanovo region, infrastructure age, the severity of the disorders, the place of observation of children, major medical events, as well as specific regional structure of pedagogical institutions for patients with autism. Problem is that positive activity in rehabilitation of this category of children from public organizations is followed by their appeals to refusal of visit of the psychiatrist and refusal of the direction in the public correctional institutions. At the same time public organizations do not bear responsibility for future of the child and the possibilities of medical and pedagogical maintenance missed by him. General competence-based approach, consolidation of efforts of public institutions of a medical, social and pedagogical profile and public organizations will help to give effectively help to children with autism.

Key words: autism, complex assistance, competence-based approach.

Актуальность организации комплексной медико-педагогической помощи детям и подросткам с аутизмом определяется увеличением количества пациентов с данным видом патологии. Кроме того, в литературе описываются хорошие результаты лечения и реабилитации пациентов. Это связано с высокой пластичностью детской психики, разноплановостью расстройств, входящих в аутистический регистр, и разной выраженностью, «глубиной» нарушений [1, 2, 3, 4]. Однако серьезной проблемой является комплексность оказания помощи, преемственность проводимых мероприятий и подготовка специалистов для работы с такими детьми.

К расстройствам аутистического спектра, согласно действующей классификации МКБ-10, относятся: F84.0 Детский аутизм, F84.1 Атипичный аутизм, F84.2 Синдром Ретта, F84.5 Синдром Аспергера, F84.8 Другие общие расстройства развития, F84.9 Общее расстройство развития, неуточненное.

До недавнего времени мы имели лишь приблизительные цифры заболеваемости аутистическими расстройствами, отдельной статистики по аутизму в России не велось, суммирование и анализ показателей проводились на местах в интересах развития службы и с научными исследовательскими целями. Данный раздел отдельной строкой впервые введен в статистический отчет и официально формируется с 2014 года. Статистические данные по наблюдению у психиатра таких пациентов в Ивановской области представлены в таблице 1.

Постепенное увеличение контингента пациентов, их возрастающие потребности требуют внимания к проблеме. Инфраструктура несовершеннолетних, состоящих под наблюдением психиатра, с расстройствами аутистического спектра по виду наблюдения и гендерному признаку представлена в таблице 2.

Как мы видим, с каждым годом таких детей и подростков наблюдается у психиатра все больше, причем идет равномерное пополнение как диспансерной группы, так и группы пациентов, получающих лечебно-консультативную помощь.

Пациенты, как впервые выявленные, так и наблюдающиеся, получают лечебную помощь по всей Ивановской области, хотя большая часть наблюдается в областном центре (таблица 3).

К сожалению, в Ивановской области в настоящее время ещё не принята комплексная программа по медико-педагогическому сопровождению детей с аутизмом, вследствие чего медицинская помощь и психолого-педагогическое обеспечение осуществляются силами отдельных служб.

Стандарт по первичной медицинской помощи больным с расстройством аутистического спектра принят в 2014 году и предусматривает первичную диагностику заболевания.

Дети с данными диагнозами выявляются на консультативных осмотрах психиатров или врачами-неврологами, после чего направляются на комплексное обследование. На первых этапах мы столкнулись с недостаточностью осведомленности специалистов как общей педиатрической сети, так и своей службы, по вопросам аутизма. В связи с этим были проведены образовательные компетентностно-ориентированные мероприятия, изданы

ТАБЛИЦА 1.

Инфраструктура пациентов с расстройствами аутистического спектра, состоящих под наблюдением психиатра, по Ивановской области

Муниципальное образование	2014		2015	
	Возрастная группа		Возрастная группа	
	До 14 лет	15-17 лет	До 14 лет	15-17 лет
Иваново	63	2	73	-
Ивановский район	5	1	8	-
Ильинский район	2	-	2	-
Кинешемский район	15	-	15	1
Лежневский район	-	-	2	-
Приволжский район	1	-	1	-
Пучежский район	1	-	1	-
Тейковский район	1	-	4	-
Фурмановский район	1	-	1	-
Шуйский район	4	-	5	-
Южский район	1	-	2	-
Итого по области	**94**	**3**	**114**	**1**

ТАБЛИЦА 2.

Инфраструктура несовершеннолетних, состоящих под наблюдением психиатра, с расстройством аутистического спектра по Ивановской области в 2010–2016 гг. (по видам наблюдения и гендерному признаку)

Дата анализа	Всего состоит	в том числе по виду наблюдения		в том числе по полу	
		Диспансерное наблюдение (Д-группа)	Группа лечебно-консультативной помощи (К-группа)	Мальчики	Девочки
1/1/2010	23	9	14	20	3
1/1/2011	34	19	15	31	3
1/1/2012	40	21	19	36	4
1/1/2013	56	35	21	44	12
1/1/2014	70	47	23	56	14
1/1/2015	97	67	30	78	19
1/1/2016	115	72	43	93	22

ТАБЛИЦА 3.

Инфраструктура несовершеннолетних, состоящих под наблюдением психиатра, с расстройством аутистического спектра по Ивановской области в 2010–2016 гг. (по территориальности наблюдения)

Дата анализа	Всего состоит	в том числе по месту наблюдения		Впервые выявлено	В том числе по месту выявления	
		г. Иваново	Районы области		г. Иваново	Районы области
1/1/2010	23	17	6	3	1	2
1/1/2011	34	26	8	7	6	1
1/1/2012	40	29	11	19	8	11
1/1/2013	56	35	21	5	3	2
1/1/2014	70	45	35	14	11	3
1/1/2015	97	65	32	27	20	7
1/1/2016	115	73	42	14	12	2

информационные материалы, подготовлены программы по диагностике и возрастному психоконсультированию [5, 6].

Медицинская помощь детям и подросткам с расстройствами аутистического спектра оказывается детскими психиатрами амбулаторной психиатрической службы области и силами детского стационарного отделения Областной клинической психиатрической больницы «Богородское».

При обращении к психиатру проводится комплексное обследование специалистами многопрофильной бригады (психиатр, психолог, логопед, социальный работник), назначается лечение. В зависимости от тяжести проявления аутизма больные находятся на лечебно-консультативном или диспансерном наблюдении у участкового психиатра.

Диагностика данного расстройства сложна, основывается не только на анализе состояния ребенка на момент обследования, но и на тщательном опросе родителей о каждом этапе пациента [7, 8, 9, 10]. Для этого разработана диагностическая карта с вопросами о всех сторонах жизни, воспитания, развития всех сфер ребенка. Часто встречается двойное наблюдение – неврологическое и психиатрическое – ввиду выраженности неврологической симптоматики.

Актуальной остается проблема адекватной биологической терапии [11]. Важно не только подобрать необходимое лечение, но и способствовать тому, чтобы ребенок его получил. Дети получают льготное медикаментозное обеспечение по региональной или федеральной льготе (в зависимости от статуса).

Учитывая особенности таких детей, сложности адаптации к новым условиям, основное обследование проводится амбулаторно, вне отрыва от привычной обстановки. В стационаре в 2010 году пролечен 1 ребенок (Ивановский стационар), в 2011 году – 2 (Ивановский стационар), в 2012 году – 1 (Ивановский стационар), в 2013 году – не было стационирования, в 2014 году лечение прошел 1 подросток с аутизмом (Кинешемский филиал), в 2015 году – 3.

Кроме медикаментозного воздействия большое значение имеет психолого-педагогическая помощь в соответствующем коррекционном учреждении.

По г. Иваново дошкольники посещают специализированные детские сады № 12, № 61, созданы специализированные группы в детских садах № 167 и № 193. Пациенты школьного возраста учатся в школах основного вида или коррекционных школах 8-го вида. Часть детей воспитывается дома в связи с невозможностью адаптации в организованном детском коллективе.

Дети с расстройством аутистического спектра при их своевременном выявлении доступны психолого-педагогической коррекции, несмотря на то, что данное заболевание носит хронический характер и часто сопровождается стойкими нарушениями жизнедеятельности и инвалидизацией. Наш опыт предполагает разделение такого сопровождения между специальными службами. С одной стороны, основное внимание службы уделяется медицинским задачам, однако мы активно сотрудничаем с другими специалистами в интересах больных. Так, совместно с кафедрой здоровьесберегающих технологий и адаптивной физической культуры Ивановского госуниверситета нами разрабатывались вопросы физической реабилитации детей с отклонениями в состоянии здоровья, лечебной физической культуры в педиатрии [12, 13]. Кроме того, мы активно рекомендуем другие разработки психологического сопровождения в региональных реабилитационных центрах [14, 15], а также напрямую работаем с родителями детей с аутизмом.

Однако есть и проблемные моменты. Положительная активность в реабилитации данной категории детей со стороны общественных организаций сопровождается их призывами к отказу от посещения психиатра и отказу от направления в государственные коррекционные учреждения. Упор делается на директивные методики научения и коррекции, без учета интеллектуальных возможностей ребенка. Данные методики подходят не всем детям с данной патологии и не могут обеспечить его полноценную реабилитацию. При этом общественные организации не несут ответственности за дальнейшую судьбу ребенка и упущенные им возможности медицинского и педагогического сопровождения.

Таким образом, необходимость организации комплексной медико-педагогической помощи детям и подросткам с аутизмом доказывается как клиническими данными, большей выявляемостью пациентов, хорошими результатами комплексной медико-реабилитационной работы, так и меняющимся менталитетом общества, пониманием родителями необходимости лечения и коррекции подобных расстройств, возрастающей потребностью населения в таких услугах. Общий компетентностный подход, объединение усилий государственных учреждений медицинского, социального и педагогического профиля и общественных организаций помогут эффективно оказать помощь детям с аутизмом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мисюк Н.Н. Нейрофизиологические исследования при аутизме / Н.Н. Мисюк, Т.В. Докукина, С.А. Марчук, Н.А. Сергеева, С.А. Гребень // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2012. № 4 (10). С. 96-109.

Misjuk N.N. Nejrofiziologicheskie issledovanija pri autizme / N.N. Misjuk, T.V. Dokukina, S.A. Marchuk, N.A. Sergeeva, S.A. Greben' // Psihiatrija, psihoterapija i klinicheskaja psihologija. 2012. № 4 (10). S. 96-109.

2. Никольская О.С. Структура нарушений психического здоровья при детском аутизме. Альманах Института коррекционной педагогики РАО. 2014. № 18-1. С. 3.

Nikol'skaja O.S. Struktura narushenij psihicheskogo zdorov'ja pri detskom autizme. Al'manah Instituta korrekcionnoj pedagogiki RAO. 2014. № 18-1. S. 3.

3.Никольская О.С. Развитие клинико-психологических представлений о детском аутизме. Альманах Института коррекционной педагогики РАО. 2014. № 18-1. С. 1.

Nikol'skaja O.S. Razvitie kliniko-psihologicheskih predstavlenij o detskom autizme. Al'manah Instituta korrekcionnoj pedagogiki RAO. 2014. № 18-1. S. 1.

4. Руженская Е.В Профилактическое направление в сфере охраны психического здоровья детского населения // В сб.: Психические и наркологические расстройства: социальная стигма и дискриминация: есть ли выход? Мат-лы межрег. научно-практической конф. с междунар. участием. ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», ГУЗ «ТОКПБ № 1 им. Н.П. Каменева»; под. ред. Д.М. Ивашиненко. 2015. С. 93-98.

Ruzhenskaya E.V Profilakticheskoe napravlenie v sfere ohrany psihicheskogo zdorov'ja detskogo naselenija // V sb.: Psihicheskie i narkologicheskie rasstrojstva: social'naja stigma i diskriminacija: est' li vyhod? Mat-ly mezhreg. nauchno-prakticheskoj konf. s mezhdunar. uchastiem. FGBOU VO «Tul'skij gosudarstvennyj universitet», GUZ «TOKPB № 1 im. N.P. Kameneva»; pod. red. D.M. Ivashinenko. 2015. S. 93-98.

5.Руженская Е.В. Проблемы формирования компетентности медицинского персонала психиатрической службы / Е.В. Руженская, Т.В. Карасева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014. № 4. С. 43-46.

Ruzhenskaya E.V. Problemy formirovanija kompetentnosti medicinskogo personala psihiatricheskoj sluzhby / E.V. Ruzhenskaya, T.V. Karaseva // Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny. 2014. № 4. S. 43-46.

6. Махов А.С. Возрастная психопатология и психоконсультирование / А.С. Махов, Т.В. Карасева, С.Н. Толстов, С.Ю. Толстова, Е.В. Руженская // Учебное пособие. Шуя. 2013.

Mahov A.S. Vozrastnaja psihopatologija i psihokonsul'tirovanie / A.S. Mahov, T.V. Karaseva, S.N. Tolstov, S.Ju. Tolstova, E.V. Ruzhenskaja // Uchebnoe posobie. Shuja. 2013.

7. Чигринец А.Н. Понятие, признаки раннего детского аутизма и стратегии поддержки детей с ранним детским аутизмом // Ломоносовские чтения на Алтае: фундаментальные проблемы науки и образования: Сб. науч. статей междунар. конф. Алтайский государственный университет. 2015. С. 2248-2249.

Chigrinec A.N. Ponjatie, priznaki rannego detskogo autizma i strategii podderzhki detej s rannim detskim autizmom // Lomonosovskie chtenija na Altae: fundamental'nye problemy nauki i obrazovanija: Sb. nauch statej mezhdunar. konf. Altajskij gosudarstvennyj universitet. 2015. S. 2248-2249.

8. Заваденко Н.Н. Неврологические нарушения у детей с аутизмом / Н.Н. Заваденко, Н.Л. Печатникова, Н.В. Симашкова, А.Н. Заваденко, К.А. Орлова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015. Т. 60. № 2. С. 14-21.

Zavadenko N.N. Nevrologicheskie narushenija u detej s autizmom / N.N. Zavadenko, N.L. Pechatnikova, N.V. Simashkova, A.N. Zavadenko, K.A. Orlova // Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2015. T. 60. № 2. S. 14-21.

9. Котляров В.Л. Двигательные стереотипии в структуре психотических и непсихотических расстройств аутистического спектра / В.Л. Котляров, Н.В. Симашкова, Г.В. Козловская, М.А. Калинина, М.В. Иванов // Психическое здоровье. 2016. Т. 14. № 2 (117). С. 69-78.

Kotljarov V.L. Dvigatel'nye stereotipii v strukture psihoticheskih i nepsihoticheskih rasstrojstv autisticheskogo spektra / V.L. Kotljarov, N.V. Simashkova, G.V. Kozlovskaja, M.A. Kalinina, M.V. Ivanov // Psihicheskoe zdorov'e. 2016. T. 14. № 2 (117). S. 69-78.

10. Иванов М.В Результаты эпидемиологического скрининга риска возникновения расстройств аутистического спектра у детей раннего возраста / М.В. Иванов, Н.В. Симашкова, Г.В. Козловская // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. 2016. Т. 3. № 2 (13). С. 56-59.

Ivanov M.V Rezul'taty jepidemiologicheskogo skrininga riska vozniknovenija rasstrojstv autisticheskogo spektra u detej rannego vozrasta / M.V. Ivanov, N.V. Simashkova, G.V. Kozlovskaja // Vestnik Soveta molodyh uchjonyh i specialistov Cheljabinskoj oblasti. 2016. T. 3. № 2 (13). S. 56-59.

11. Симашкова Н.В. Эффективная фармакотерапия и реабилитация больных с расстройствами аутистического спектра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. № 3. С. 14.

Simashkova N.V. Jeffektivnaja farmakoterapija i reabilitacija bol'nyh s rasstrojstvami autisticheskogo spektra. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. C.C. Korsakova. 2011. № 3. S. 14.

12. Гиголаева Т.В. Физическая реабилитация / Т.В. Гиголаева, А.Н. Нестеров, Е.В. Перевозчикова, Е.В. Руженская, С.Ю. Толстова, А.С. Махов // Учебное пособие / Шуя. 2011. Т. 2.

Gigolaeva T.V. Fizicheskaja reabilitacija / T.V. Gigolaeva, A.N. Nesterov, E.V. Perevozchikova, E.V. Ruzhenskaya, S.Ju. Tolstova, A.S. Mahov // Uchebnoe posobie / Shuja. 2011. T. 2.

13. Карасева Т.В. Лечебная физическая культура в педиатрии / Т.В. Гиголаева, А.С. Махов, А.И. Замогильнов, А.Н. Нестеров, Е.В. Перевозчикова, С.Ю. Толстова, Е.В. Руженская, Т.С. Толстова // учебное пособие для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 032102.65 Физическая культура для лиц с отклонениями в состоянии здоровья (адаптивная физическая культура) / Под общей ред. Т.В. Карасёвой. Шуя. 2010.

Karaseva T.V. Lechebnaja fizicheskaja kul'tura v pediatrii / T.V. Gigolaeva, A.S. Mahov, A.I. Zamogil'nov, A.N. Nesterov, E.V. Perevozchikova, S.Ju. Tolstova, E.V. Ruzhenskaya, T.S. Tolstova // uchebnoe posobie dlja studentov vysshih uchebnyh zavedenij, obuchajushhihsja po special'nosti 032102.65 Fizicheskaja kul'tura dlja lic s otklonenijami v sostojanii zdorov'ja (adaptivnaja fizicheskaja kul'tura) / Pod obshhej redakciej T.V. Karasjovoj. Shuja. 2010.

14. Федосеева О.А. Игровая терапия при аутизме // Педагогика: традиции и инновации: Мат-лы II Междунар. науч. конф. 2012. С. 146-149.

Fedoseeva O.A. Igrovaja terapija pri autizme // Pedagogika: tradicii i innovacii: Mat-ly II Mezhdunar. nauch. konf. 2012. S. 146-149.

15. Либлинг М.М. Игровая холдинг терапия при аутизме: методические особенности и этические аспекты применения. Дефектология. 2014. № 3. С. 30-44.

Libling M.M. Igrovaja holding terapija pri autizme: metodicheskie osobennosti i jeticheskie aspekty primenenija. Defektologija. 2014. № 3. S. 30-44.

УДК: 616.895.8:618.2-07:615.2

Код специальности ВАК: 14.01.06

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПРИЕМА ФОЛАТОВ В I И III ТРИМЕСТРАХ БЕРЕМЕННОСТИ С НАЛИЧИЕМ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ПОТОМСТВА

Т.В. Жиляева, Ж.В. Альбицкая, Л.Н. Касимова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Жиляева Татьяна Владимировна *– e-mail: bizet@inbox.ru*

В ряде исследований показано, что дефицит фолатов в I триместре беременности является фактором риска расстройств аутистического спектра (РАС). В другие периоды беременности это остается неизученным. Целью исследования было изучить взаимосвязь приема фолатов женщинами в I и III триместрах беременности с наличием РАС у потомства в российской популяции. Проведен структурированный опрос матерей детей с аутизмом и здоровых детей (n=193). Результаты: матери детей с РАС принимали фолаты в виде монодобавки или в составе комплексных поливитаминов значимо реже, чем в группе контроля, и в I триместре беременности (p<0,05), и в III триместре (p<0,001). В подгруппе женщин с отягощенным акушерским и соматическим анамнезом разница в частоте приема фолатов между группами РАС и здорового контроля более выражена, чем во всей выборке, и в I, и в III триместре (p<0,0001).

Ключевые слова: аутизм, дефицит фолатов, гипергомоцистеинемия.

Number of studies have shown that folate deficiency in 1 trimester of pregnancy is a risk factor for autism spectrum disorders (ASD below). In other periods of pregnancy this risk factor is still unexplored. Objective: to study the relationship of folate supplementation in 1 and 3 trimesters of pregnancy with the presence of ASD in offspring. Methods: a structured survey of mothers of children with autism and healthy children was performed (n=193). Results: mothers of children with ASD took folate (or complex multivitamin with folate) significantly less than in the control group in 1 trimester of pregnancy (p<0,05) and in 3 trimester (p<0,001). In the subgroup of women with burdened obstetric history and chronic somatic diseases the difference in frequency of folate supplementation between the groups of ASD and a healthy control is more pronounced than in the whole sample (in 1 and in 3 trimester p<0,0001).

Key words: autism, folate deficiency, hyperhomocysteinemia.

В последние годы в литературе появляются заявления об «эпидемии» расстройств аутистического спектра (РАС): Центр по контролю заболеваний США сообщает об увеличении распространенности аутизма среди детей до 8 лет с 2002 по 2008 г. на 78% [1]. Достоверные источники соотносят такой рост с улучшением диагностики данного состояния [2], ряд исследований показали, что фактическая распространенность аутизма не меняется – увеличивается число зарегистрированных случаев [3]. Так или иначе, все это свидетельствует о росте внимания к проблеме РАС.

В связи с актуальностью проблемы активизировался поиск причин РАС. Аутизм – мультифакторное расстройство, в этиопатогенезе которого большую роль играют биологические факторы раннего онтогенеза. В 2013–2014 гг. два крупных исследования показали, что прием фолатов в 1 триместре беременности снижает риск возникновения РАС у потомства. P. Suren et al. (n=85176) обнаружили, что прием фолатов за 4 недели до и в течение восьми недель после зачатия почти в 2 раза снижает риск аутизма у потомства [4]. R.J. Schmidt et al. (n=837) показали, что поступление фолатов ниже 700 мкг/сут. в I триместре беременности ассоциировано с повышенным риском аутизма; в остальные месяцы беременности в группе аутизма женщины получали меньше фолатов, чем в группе здоровых, но статистически не значимо; при этом уровень приема фолатов в обеих группах матерей резко возрастал с 3-го месяца (более 900 мкг/сут.), что ограничивало возможность изучения этого фактора во II–III триместрах [5].

В России с начала 2000-х гг. фолаты в I триместре назначаются большинству беременных женщин. В дальнейшем женщина, как правило, принимает поливитамины курсами, но не всегда в течение всей беременности. Учитывая, что в России не производится фортификация пищевых продуктов фолатами, как в ряде стран, и большая часть населения испытывает сезонный дефицит витамина B9, развивающийся плод с большой вероятностью может подвергаться действию данного фактора.

A.S. Brown et al. (2000) в исследовании «Пренатальные детерминанты шизофрении» показали, что гипергомоцистеинемия (следствие дефицита фолатов) в III триместре беременности ассоциирована с повышенным риском шизофрении у потомства [6]. Понятия аутизма и шизофрении имеют общие исторические корни, аутизм длительно рассматривался как фактор предрасположенности к шизофрении и особый ее вариант [7]. Имеются данные об общих этиологических факторах этих расстройств [8]. В связи с этим влияние дефицита фолатов в III триместре беременности на риск развития аутизма у потомства требует специального исследования.

Целью данной работы было изучить взаимосвязь приема фолатов российскими женщинами в I и III триместрах беременности с наличием РАС у потомства.

Материал и методы

Проведен структурированный опрос матерей детей с РАС (n=82) и контрольной группы матерей здоровых детей (n=111). Собиралась информация о психическом здоровье ребенка, особенностях протекания беременности, образе жизни, соматическом и акушерско-гинекологическом анамнезе матери, питании и приеме любых препаратов, в том числе комплексных поливитаминов и фолатов по триместрам.

Характеристика изученной выборки представлена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.
Результаты структурированного опроса матерей детей с РАС (n=82) и контрольной группы матерей здоровых детей (n=111)

	РАС у ребенка (n=82)	Здоровый ребенок (n=111)
Средний возраст женщин на момент родов, μ±σ лет	28,1±6,1	27,8±3,6
Средний возраст ребенка на момент опроса, μ±σ лет	6,2±3,7	5,8±4,0
Беременность на фоне социального неблагополучия, n (%)	2 из 82(2,4%)	0 (0%)

Примечание: *μ±σ – среднее±стандартное отклонение.*

Результаты и их обсуждение

В I триместре беременности подавляющее большинство женщин принимали фолаты (и/или поливитамины, содержащие фолаты) – 190 из 249, в то время как в III триместре доля таких женщин значительно меньше – 134 из 229 (рис. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что в период, непосредственно предшествовавший зачатию, фолаты либо поливитамины большинство женщин не принимали (среди тех женщин, кто ответил на данный вопрос определенно).

Матери детей с РАС в I триместре беременности принимали фолаты достоверно реже (57,3%), чем в группе контроля (81,1%) ($p<0,05$, $\chi^2=0,0124$ с поправкой Йетса) (рис. 2). Однако более выраженной разница между группой РАС и контроля была в III триместре: фолаты принимали 31% матерей детей с РАС и 66,7% женщин группы контроля ($p<0,001$, $\chi^2=0,0002$ с поправкой Йетса) (рис. 2).

В подгруппе женщин с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом (выделение этой подгруппы в контексте данной работы важно с точки зрения более высокого риска развития у потомства РАС [2]) разница в частоте приема фолатов между группами РАС (n=47) и здорового контроля (n=58) более выражена, чем во всей выборке: в I триместре фолаты принимали 57,4% матерей детей с РАС против 94,8% матерей группы контроля ($p<0,0001$, критерий Фишера); в III триместре фолаты принимали 34,0% матерей детей с РАС против 84,5% матерей здоровых детей ($p<0,0001$, критерий χ^2 с поправкой Йетса) (рис. 3). Таким образом, среди женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим и соматическим анамнезом практически все матери здоровых детей принимали фолаты в I триместре, и подавляющее большинство принимали их в III триместре, что нельзя сказать про матерей детей с РАС.

Полученные результаты об ассоциации неприема фолатов матерью с риском развития РАС у потомства согласуются с данными о том, что в развитии аутизма имеет значение дефицит фолатов у матери в I триместре беременности [4, 5]. При дефиците фолатов в I триместре в качестве фактора риска аутизма играют роль эпигенетические механизмы: изменение экспрессии генов, регулирующих развитие нервной системы [9]. Известно, что дефицит фолатов в преконцепционный период препятствует синтезу и репарации ДНК, а это повышает риск мутаций de novo [10], что может быть причиной РАС [11]. Существует гипотеза нарушения созревания яйцеклетки, согласно которой предрасположенность к тяжелым заболеваниям формируется в результате мутаций в созревающем овоците у матери больного [12]. Действительно, в исследованной российской выборке среди тех женщин, которые дали сведения о подготовке к зачатию, матери здоровых детей достоверно чаще (12 из 39 случаев), чем матери детей с РАС (2 из 41 случая) принимали фолаты непосредственно перед зачатием ($p<0,01$, точный критерий Фишера).

Однако полученная в данном исследовании связь отсутствия приема фолатов матерью в III триместре с риском аутизма у ребенка не менее сильная и статистически значимая, чем в I триместре. Исходя из полученных данных, требуются новые крупные наблюдательные исследования о влиянии дефицита фолатов во II–III триместрах беременности на психическое здоровье потомства. Дефицит фолатов и гипергомоцистеинемия во 2-й половине пренатального развития могут участвовать в этиопатогенезе РАС за счет нескольких механизмов. Согласно ряду исследований, гомоцистеин играет роль частичного антагониста глицинового сайта NMDA-рецепторов [13]. Дисфункция этих рецепторов может приводить к нарушению нейрональной миграции, формированию цитоархитектоники коры головного мозга и синаптических связей [14]. Даже временная блокада NMDA-рецепторов у животных во время развития нервной системы вызывает хронические структурные изменения [15]. Экспериментальный дефицит фолатов и гипергомоцистеинемия во 2-й половине гестации у мышей вызывают хронические поведенческие отклонения у потомства [16]. Кроме того, гипергомоцистеинемия способна вызывать васкулопатию плаценты, при этом достоверно повышается риск преждевременных родов (на 38%), низкой массы тела при рождении, преэклампсии

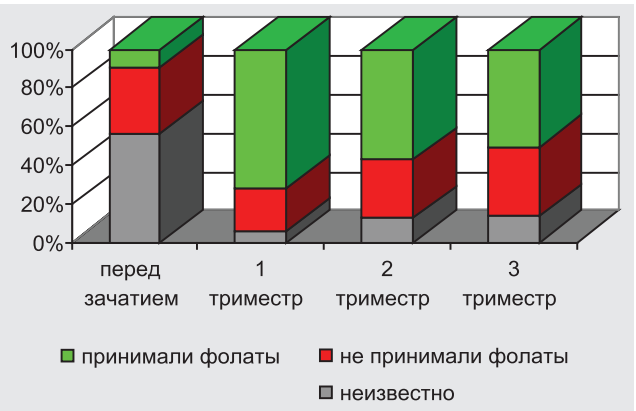


РИС. 1.
Доля женщин исследованной выборки, принимавших / не принимавших фолаты в различные периоды беременности/ перед зачатием.

РИС. 2.
Доля женщин, принимавших и не принимавших фолаты в I и III триместрах, в подгруппах аутизма и здоровых детей.

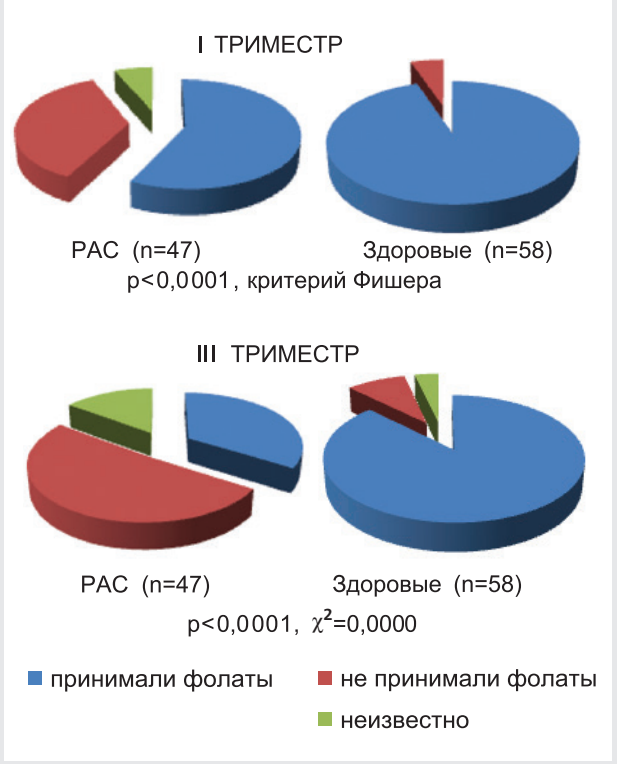


РИС. 3.
Доля женщин с отягощенным анамнезом, принимавших и не принимавших фолаты в I и III триместрах, в подгруппах аутизма и здоровых детей.

(на 32%), отслойки плаценты [17]. Известно, что недоношенность и низкий вес при рождении чаще встречаются среди больных аутизмом, чем в группах сравнения [18].

Не исключено, что патогенетические механизмы развития аутизма при дефиците фолатов в I и III триместрах беременности играют независимую друг от друга роль и в ряде случаев происходит их наложение друг на друга.

Назначение фолатов перед зачатием и в I триместре беременности является современным акушерским стандартом для профилактики врожденных пороков. Но после 12 недель беременности, как показали результаты опроса, женщины не принимают фолаты и/или поливитамины систематически. Фолаты не депонируются в организме матери и ребенка (период полувыведения около 8 часов), а уровень гомоцистеина при снижении потребления фолатов возрастает до патологических цифр в течение двух недель. В связи с этим, во 2-й половине беременности развивающийся мозг плода может подвергнуться влиянию гипергомоцистеинемии. В III триместре беременности потребности матери в фолатах возрастают [19]. Показано, что на 35-й неделе беременности женщины с невынашиванием в анамнезе (среди которых 24% были гомозиготными носителями мутации фолатного цикла MTHFR677C>T) имеют более высокий уровень гомоцистеина, чем остальные, и что назначение фолатов при этом способно снизить и скомпенсировать уровень гомоцистеина так же, как и в I триместре [20].

Полученные результаты ставят вопрос о необходимости более внимательного и избирательного подхода к назначению фолатов/поливитаминов на всем протяжении беременности. Женщины группы риска с отягощенным соматическим и акушерским анамнезом нуждаются в контроле уровня гомоцистеина для профилактики психических расстройств у потомства. Учитывая современные рекомендации ВОЗ, уровень гомоцистеина, не представляющий опасности для здоровья взрослого человека, – не более 8 мкмоль/л.

Современная ситуация в российском акушерстве может привести к росту числа РАС среди потомков беременных, которые получают фолаты только в I триместре беременности, так как это снижает у женщин группы риска частоту отклонений развития эмбриона, несовместимых с жизнью, и повышает число детей, развивавшихся в условиях дефицита фолатов во второй половине беременности.

Прием фолатов в течение длительного времени в высоких дозах (более 1 мг/сут.) может вызывать дефицит цианокобаламина, а это, в свою очередь, также может привести к гипергомоцистеинемии [21]. Во избежание этого при назначении фолатов в виде монодобавки при беременности дозы должны быть строго обоснованными, а восполнение запасов цианокобаламина – обязательным. В настоящее время доступен анализ уровня гомоцистеина плазмы и полиморфизмов генов фолатного обмена, позволяющий давать персонифицированные рекомендации по приему этих витаминов. При невозможности осуществления лабораторного контроля наиболее обоснованным представляется подход с назначением поливитаминов для беременных, содержащих адекватные для российской популяции профилактические дозы витаминов. О последствиях избыточного приема фолатов важно помнить

при назначении препаратов, содержащих лечебные дозы фолиевой кислоты (более 1 мг/сут.).

Заключение

Таким образом, дефицит фолатов при беременности является фактором риска РАС не только в I, но и в III триместре, а также особо значимым фактором риска РАС у женщин с наличием соматической и акушерско-гинекологической отягощенности. Женщинам групп риска необходим контроль уровня гомоцистеина и адекватный прием фолатов/поливитаминов на протяжении всей беременности, а не только в I триместре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rice C. Prevalence of Autism Spectrum Disorders - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. PsycEXTRA Dataset [Internet]. American Psychological Association (APA); 2009; Available from: http://dx.doi.org/10.1037/e562722010-001.

2. Гудман Р., Скотт С. Детская психиатрия. 2-е изд. / Пер. с англ. М.: «Триада-Х», 2008. 405 с.

Goodman R, Scott S. Detskaya psyhiatriya. 2-e izd. / Per. s angl. M.: «Triada-X», 2008, 405 s.

3. Hansen S.N., Schendel D.E., Parner E.T. Explaining the Increase in the Prevalence of Autism Spectrum Disorders. The Proportion Attributable to Changes in Reporting Practices. JAMA Pediatr. 2015. № 169 (1). P. 56-62. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1893.

4. Suren P., Roth C., Bresnahan M. et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. JAMA 2013. № 309. P. 570–577. doi:10.1001/jama.2012.155925.

5. Schmidt R.J., Tancredi D.J., Ozonoff S. et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. Am J Clin Nutr. 2012. № 96 (1). P. 80-89. doi:10.3945/ajcn.110.004416.

6. Brown A.S., Susser E.S. Prenatal nutritional deficiency and risk of adult schizophrenia. Schizophr Bull. 2008. Nov. № 34 (6). P. 1054-63. doi:10.1093/schbul/sbn096.

7. Rutter M. Childhood schizophrenia reconsidered. J Autism Child Schizophr. 1972. № 2 (4). P. 315–337. doi:10.1007/bf01537622.

8. Sullivan P.F. et al. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. Arch Gen Psychiatry. 2012. Nov. № 69 (11). P. 1099-1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730.

9. Waterland R.A., Jirtle R.L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. Nutrition. 2004. Jan. № 20 (1). P. 63-68. doi:10.1016/j.nut.2003.09.011.

10. Beetstra S., Thomas P., Salisbury C. et al. Folic acid deficiency increases chromosomal instability, chromosome 21 aneuploidy and sensitivity to radiation-induced micronuclei. Mutat Res. 2005. № 578. P. 317–326. doi:10.1016/j.mrfmmm.2005.05.012.

11. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). Food Chem Toxicol. 2002. № 40. P. 1113–1117. doi:10.1016/s0278-6915(02)00028-5.

12. Jongbloet P.H., Verbeek A.L.M., Heijer M., Roeleveld N. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphisms resulting in suboptimal oocyte maturation: a discussion of folate status, neural tube defects, schizophrenia, and vasculopathy. J Exp Clin Assist Reprod. 2008. № 5. P. 5. doi:10.1186/1743-1050-5-5.

13. Lipton S.A., Kim W.K., Choi Y.B. et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 5923-5928. doi:10.1073/pnas.94.11.5923.

14. McDonald J.W., Johnston M.V. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. Brain Res. Rev. 1990. Vol. 15. P.41-70. doi:10.1016/0165-0173(90)90011-c.

15. Harris L.W., Sharp T., Gartlon J. et al. Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism./ Eur. J. Neurosci. 2003. Vol. 18. № 6. P. 1706-1710. doi:10.1046/j.1460-9568.2003.02902.x.

16. Жиляева Т.В., Тихобразова О.П., Изюмов А.Д., Касимова Л.Н., Мухина И.В. Влияние дефицита фолатов и гипергомоцистеинемии на поведение лабораторных мышей в различные периоды онтогенеза. Проблемы медицины в современных условиях. 2014. С. 265-267.

Zhilyaeva T.V., Tihobrazova O.P., Izumov A.D., Kasimova L.N., Muhina I.V. Vliyanie deficita folatov i gypergomocysteinemii na povedenie laboratornih mishey v razlichnie periodi ontogeneza. Problemi medicini v sovremennih usloviyah. 2014. S. 265-267.

17. Aubard Y., Darodes N., Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2000. Vol. 93. P. 157-165 doi:10.1016/s0301-2115(00)00282-7.

18. Kihara H, Nakamura T. Early standard development assessment characteristics in very low birth weight infants later classified with autism spectrum disorder. Early Human Development. 2015. № 91 (6). P. 357–359. doi:10.1016/j.earlhumdev.2015.03.012.

19. McPartlin J., Halligan A., Scott J.M. et al. Accelerated folate breakdown in pregnancy. Lancet. 1993. Vol. 341. P. 148-149. doi:10.1016/0140-6736(93)90007-4.

20. Holmes V.A., Wallace J.M.W., Alexander H.D. et al. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation. Clin. Chem. 2005. Vol. 51. P. 629-634. doi:10.1373/clinchem.2004.032698.

21. Smith D., Kim Y., Refsum H. Is folic acid good for everyone? Am J Clin Nutr. 2008. № 87. P. 517–533. doi:10.1111/j.1753-4887.2007.tb00275.x.

УДК: 615.3:616.89.001.6:616.45-001.1/.3 Код специальности ВАК: 10.03.03

КОРРЕКЦИЯ ПРОИЗВОДНЫМ БЕНЗИМИДАЗОЛА НА ОСНОВЕ ТИЕТАНОВ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ СТРЕССОРНЫМ ВОЗДЕЙСТВИЕМ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

А.В. Катаев, Р.Р. Фархутдинов, И.В. Петрова, Т.Р. Гизатуллин, К.С. Мочалов,
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Катаев Антон Валерьевич *– e-mail: anton.kataev@mail.ru*

В настоящей работе оценивалась возможность коррекции производным бензимидазола на основе тиетанов (калиевая соль 2-[1-(1,1-диокситетанил-3)бензимидазолил-2-тио] уксусной кислоты – ТПБИМ) психоэмоциональных расстройств, вызванных стрессорным воздействием в эксперименте на животных. ТПБИМ вводился лабораторным крысам на фоне действия стрессорного фактора – длительной физической нагрузки, вызванной принудительным плаванием. Установлено, что ТПБИМ препятствовал повышению массы надпочечников и увеличению количества лейкоцитов в крови животных, возникших в ответ на стресс. Применение ТПБИМ на фоне длительной физической нагрузки предупреждало нарушение поведенческих реакций у животных, определяемых в тесте «открытое поле»: снижалась эмоциональная тревожность, сохранялась подвижность и общая исследовательская активность крыс. Таким образом, ТПБИМ может рассматриваться в качестве потенциального лекарственного средства для коррекции психических расстройств, связанных со стрессом.

Ключевые слова: психические расстройства, стресс, поведение, бензимидазол, тиетаны.

Possibility of correction of by benzimidazole derivatives based on thiethanes (potassium salt of 2-[1-(1,1-dioxyethenyl 3) benzimidazolyl-2-thio] acetic acid – BDT) psycho-emotional disorders caused by stress exposure in experiments on animals, has been evaluated in the present study. BDT was administered to laboratory rats on the background of stress factor – prolonged physical stress caused by the forced swimming. BDT prevented the adrenal mass increase and increase in the number of leukocytes in blood of animals as a result of the increased stress. Application of BDT on the background of prolonged physical activity has helped to prevent violation of behavioral responses, determined in the test «open field» in animals: emotional anxiety was reduced, the mobility and the total research activity of the rats was fluctuated around the normal level. Thus, the BDT can be considered as a potential drug for the correction for mental disorders caused by stress.

Key words: mental disorders, stress, behavior, benzimidazole, thiethanes.

Введение

Психические заболевания в современном обществе представляют собой острую медико-социальную проблему. Отдельное место в структуре психических расстройств занимают неврозы, вызванные стрессорным воздействием. При этом некоторые психические расстройства всегда рассматриваются как последствия стресса или продолжительного психологического травмирования [1]. Стрессовые события приводят к возникновению повышенной тревожности и являются причиной нарушения поведения.

Актуальным вопросом современной фундаментальной и клинической медицины является поиск новых высокоэффективных лекарственных препаратов, обладающих способностью корригировать психоэмоциональные расстройства, в том числе вызванные стрессорными воздействиями.

В Башкирском государственном медицинском университете на протяжении многих лет ведется поиск фармакологических субстанций, в том числе обладающих психотропной активностью [2]. На основе тиетанов синтезированы производные бензимидазола (ПБИМ). ПБИМ представляют перспективный класс гетероциклических соединений, обладающих различными биологическими свойствами. Ярким представителем ПБИМ, который нашел широкое применение в медицине, является дибазол, синтезированный еще в 40-х годах XX столетия. Исследования ПБИМ с тиетановым циклом, синтезированных под руководством д. фарм. н. В.А. Катаева, показали, что среди них имеются перспективные соединения для коррекции стресса, протекающего на клеточном и молекулярном уровне – оксидативного стресса [3]. При этом исследуемые соединения выступают в качестве эффективных антиоксидантов. Оксидативный стресс часто сопутствует психоэмоциональному стрессу и также возникает в ответ на негативные воздействия среды [4].

В этой связи, **целью настоящего исследования** явилась оценка возможности коррекции производным бензимидазола на основе тиетанов (ТПБИМ) психоэмоциональных расстройств, вызванных стрессорным воздействием, в эксперименте на животных.

Материал и методы

В исследовании использовали производное бензимидазола, содержащее диоксотиетановый цикл – калиевую соль 2-[1-(1,1-диокситетанил-3)бензимидазолил-2-тио]

уксусной кислоты. Для сравнения анализируемого препарата использовали близкий по своим эффектам препарат Дибазол.

Исследования были проведены на беспородных белых крысах с массой тела 120–180 г. В качестве стрессорного агента была выбрана длительная физическая нагрузка (ФН) в виде плавательного теста. Плавание животных используется как удобная модель мышечной работы, которая может быть дозирована. В то же время, как насильственная для крыс процедура, она является для них стрессорным фактором [5, 6].

Первая группа животных служила контролем (интактная). Вторая группа подвергалась ежедневной физической нагрузке, а третья и четвертая – получали препараты до плавательного теста. Дибазол и ТПБИМ вводили внутрижелудочным способом в форме суспензий (на 2% крахмальной слизи) в дозе 50 мг/кг.

Поведенческие реакции животных оценивались в тесте «открытое поле» [7]. В дальнейшем проводились расчеты:

1) рассчитывался объем паттернов (доля данного паттерна среди других поведенческих паттернов);

2) расчет вероятностей перехода из одного состояния во все возможные другие состояния [8]. Основным критерием являлась интенсивность ориентировочно-исследовательской активности животных, дополнительным критерием – коэффициент подвижности и эмоциональная тревожность [9].

Для контроля за развитием стресса исследовали изменения массы надпочечников [10] и количество лейкоцитов в крови опытных животных.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере с помощью пакета компьютерных программ Statistica for Windows (release 10.0). Рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку средней (m). Группы сравнивались при помощи t-критерия Стьюдента для независимых переменных и непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты исследования

При действии на организм стрессорного агента происходит повышение образования адренокортикотропного гормона (АКТГ) из-за усиления активности гипоталамуса. При увеличении уровня АКТГ надпочечники начинают активно вырабатывать кортикостероиды. Поэтому изменение массы надпочечников, как и лейкоцитоз, используется в качестве косвенной характеристики стресса.

Воздействия, обусловливаемые плавательной нагрузкой, приводили к достоверному увеличению массы надпочечников и количества лейкоцитов в крови (таблица).

Введение животным ТПБИМ и дибазола препятствовало повышению массы надпочечников и увеличению количества лейкоцитов в крови животных. Эти результаты свидетельствуют о способности ТПБИМ корригировать последствия психоэмоционального стресса. Колебания абсолютного числа лейкоцитов периферической крови животных, получающих определенную физическую нагрузку на фоне введения ТПБИМ, находились в пределах физиологической нормы.

Длительная плавательная нагрузка приводила к развитию психоэмоциональных расстройств и вела к нарушениям поведенческих реакций животных. Интенсивность ориентировочно-исследовательской активности животных снижалась. Наблюдалось уменьшение коэффициента подвижности. При этом происходил рост эмоциональной тревожности (рис.).

ТАБЛИЦА.

Изменения количества лейкоцитов в крови и массы надпочечников в условиях хронического стресса, вызванного физической нагрузкой и на фоне приема ТПБИМ

Объект исследования	Контроль	Ф.Н	Ф.Н+ ТПБИМ	ФН+ дибазол
Масса надпочечников (мг)	0,067± 0,004	0,085± 0,004*	0,069± 0,003	0,068± 0,003
Количество лейкоцитов ($x10^9$ л)	5,68± 0,18	8,19± 0,12*	6,16± 0,27	6,18± 0,22

***Примечание:** * статистически достоверные отличия от контроля (p<0,05) помечены.*

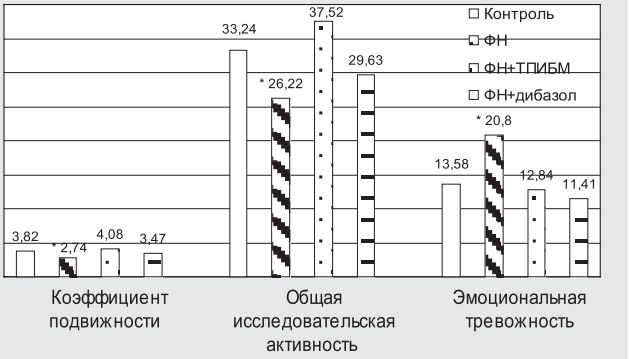


РИС.

Изменения поведенческих реакций у животных в условиях хронического стресса, вызванного физической нагрузкой и на фоне приема ТПБИМ. * – приведены статистически достоверные отличия от контроля (p<0,05).

Применение ТПБИМ способствовало активизации ориентировочно-исследовательской деятельности крыс. Животные интенсивно перемещались по горизонтальной плоскости поля. Увеличилось количество заглядываний в норки. Снижалась эмоциональная тревожность. Введение животным ТПБИМ и дибазола в условиях длительной физической нагрузки устраняло психоэмоциональные нарушения, вызванные стрессорным действием. Сохранялась подвижность и общая исследовательская активность по сравнению с контрольной группой.

Выводы

Таким образом, применение ТПБИМ на фоне длительной физической нагрузки предупреждает развитие симптомов хронического стресса и препятствует нарушению поведенческих реакций у животных. ТПБИМ может рассматриваться в качестве потенциального лекарственного средства для коррекции психических расстройств, связанных со стрессом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Международная классификация болезней (10-пересмотр). Клинические описания и указания по диагностике / Пер. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. Киев: «Сфера», 2005. 306 с.

Mezhdunarodnaja klassifikacija boleznej (10-peresmotr). Klinicheskie opisanija i ukazanija po diagnostike / Per. Ju.L. Nullera, S.Ju. Cirkina. Kiev: «Sfera», 2005. 306 s.

2. Катаев В.А., Мещерякова С.А., Мунасипова Д.А. и др. Тиетанбензимидазолы, тиетанимидазолы, тиетанурацилы – перспективные

классы биологически активных веществ. Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств: мат-лы IV Всерос. научно-практич. семинара молодых ученых с междунар. участием. Волгоград: Из-во Вестник ВолгГМУ: приложение ВолгГМУ, 2012. С. 34-35.

Kataev V.A., Meshherjakova S.A., Munasipova D.A. i dr. Tietanbenzimidazoly, tietanimidazoly, tietanuracily – perspektivnye klassy biologicheski aktivnyh veshhestv. Sovremennye problemy medicinskoj himii. Napravlennyj poisk novyh lekarstvennyh sredstv: mat-ly IV Vseros. nauchno-praktich. seminara molodyh uchenyh s mezhdunar. uchastiem. Volgograd: Iz-vo Vestnik VolgGMU: prilozhenie VolgGMU, 2012. S. 34-35.

3. Катаев А.В., Гизатуллин Т.Р., Фархутдинов Р.Р. Исследование воздействия производных бензимидазола на процессы свободнорадикального окисления. Медицинский вестник Башкортостана. 2014. Т. 9. № 2. С. 204-206.

Kataev A.V., Gizatullin T.R., Farhutdinov R.R. Issledovanie vozdejstvija proizvodnyh benzimidazola na processy svobodnoradikal'nogo okislenija. Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2014. T. 9. № 2. S. 204-206.

4. Фархутдинов Р.Р., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р., Муфазалов А.Ф. Свободнорадикальное окисление в головном мозге и поведенческие реакции крыс при хроническом стрессе. Здравоохранение Башкортостана. 2005. № 7. С. 106.

Farhutdinov R.R., Kutlubaev M.A., Ahmadeeva L.R., Mufazalov A.F. Svobodnoradikal'noe okislenie v golovnom mozge i povedencheskie reakcii krys pri hronicheskom stresse. Zdravoohranenie Bashkortostana. 2005. № 7. S. 106.

5. Рылова М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов среды в эксперименте. М.: Медицина, 1964. 230 с.

Rylova M.L. Metody issledovanija hronicheskogo dejstvija vrednyh faktorov sredy v jeksperimente. M.: Medicina, 1964. 230 s.

6. Burgin R., Weizman R., Gavish M. Repeated swim stress and peripheral; benzodiazepines receptors. Neuropsychobiology. 1996. Vol. 33. P. 28-31.

7. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 26-31.

Pshennikova M.G. Fenomen stressa. Jemocional'nyj stress i ego rol' v patologii. Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija. 2001. № 1. S. 26-31.

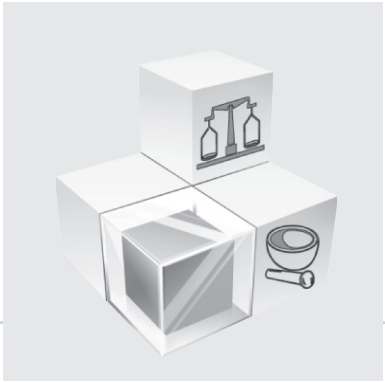
8. Jeurissen A., Bossuyt X., Ceuppens J.L., Hespel P. The effects of physical exercise on the immune system. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2003. Vol. 147. № 28. P. 1347-1351.

9. Антрошенко О.Н., Лосев А.Н., Садыков Р.Ф. и др. Влияние бемитила, этомерзола и тиетазола на индивидуальное поведение мышей. Здравоохранение Башкортостана. 1999. № 2. С. 53–54.

Antroshenko O.N., Losev A.N., Sadykov R.F. [i dr.] Vlijanie bemitila, jetomerzola i tietazola na individual'noe povedenie myshej. Zdravoohranenie Bashkortostana. 1999. № 2. S. 53–54.

10. Корнева Е.А., Шхинек Е.К. Физиологические механизмы влияния стресса на иммунную систему. Вестн. АМН СССР. 1985. № 8. С. 44-50.

Korneva E.A., Shhinek E.K. Fiziologicheskie mehanizmy vlijanija stressa na immunnuju sistemu. Vestn. AMN SSSR. 1985. № 8. S. 44-50.



ФАРМАЦИЯ

УДК: 615.32:547.9

Код специальности ВАК: 14.04.03, 14.04.02

ИССЛЕДОВАНИЕ НОМЕНКЛАТУРЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА И ГОРЛА, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ РЫНКЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Т.К. Рязанова, Н.Р. Варина, В.А. Куркин, И.К. Петрухина, Е.В. Авдеева, Л.Д. Климова, А.С. Лапина,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Куркин Владимир Александрович *– e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru*

В настоящей статье обсуждаются результаты исследования ассортимента лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла. В результате маркетинговых исследований было выявлено, что на фармацевтическом рынке РФ среди ЛП данной группы преобладают зарубежные препараты. Установлено, что в основном действующими веществами лекарственных препаратов для местного лечения ротовой полости и горла являются синтетические соединения – 74%, доля препаратов на основе природного сырья составляет 14%, а комбинированных – 12%. Среди антисептических препаратов преобладают твердые лекарственные формы (таблетки для рассасывания и пастилки). Среди таблеток для рассасывания 98% торговых наименований – импортного производства, пастилки отечественного производства отсутствуют. При анализе ценовых характеристик лекарственных препаратов было выявлено, что в среднем цены на отечественные лекарственные препараты находятся в пределах до 100 руб. за упаковку, на импортные лекарственные средства – в диапазоне от 100 до 200 руб.

Ключевые слова: маркетинговое исследование, инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и горла, фармацевтический рынок, лекарственные препараты, фитопрепарат «Дентос», лекарственное обеспечение.

In the present paper the results of the research of range of medicines for local treatment of infectious inflammatory diseases of the oral cavity and the throat are discussed. On the russian pharmaceutical market importing pharmaceutical drugs are dominated. It was determined that the most of active pharmaceutical substances in composition of pharmaceuticals are synthetic compounds – 74%, the proportion of products based on natural raw materials is 14%,combined – 12%. Among this group of medicines solid dosage forms (orodispersible tablets and lozenges) are dominated. 98% of orodispersible tablets and all lozenges are of foreign origin. Prices of medicines witch was made in Russia are in the range up 100 rubles, imported drugs – in the range from 100 to 200 rubles.

Key words: marketing research, infectious inflammatory diseases of the oral cavity and the throat, pharmaceutical market, medicines, phytopharmaceutical «Dentos», medicine supply.

Введение

Заболевания верхних дыхательных путей относятся к числу наиболее распространенных как у взрослого, так и у детского населения. За 2015 г. заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательный путей составила 20 658 случаев на 100 тысяч человек [1]. В структуре заболеваемости преобладают острые респираторные заболевания (ОРЗ) различной этиологии. Распрос-траненными клиническими формами ОРЗ являются острая респираторно-вирусная инфекция (ОРВИ), острый фарингит, ларингит, тонзиллит и др. [2, 3].

Для лечения этих заболеваний используют лекарственные препараты (ЛП) различных групп, в том числе противовирусные, антибактериальные, средства симптоматической терапии и др. [2, 3]. Доля лекарственных препаратов для лечения заболеваний респираторной системы (АТХ-группа R) по состоянию на март 2016 г. составляла 11,92% от стоимостного объема и 12,01% от натурального объема продаж [4].

Значительную долю среди лекарственных препаратов, предназначенных для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, составляют препараты для местного применения, обладающие антисептической активностью (код АТХ:R02AA) [5, 6]. В Самарской области «Стрепсилс», «Граммидин», «Лизобакт», по данным розничного аудита компании «DSM Group», в течение 2015 г. регулярно входили в ТОП-20 по стоимостным показателям объемов продаж [7].

В связи с этим **целью настоящей работы** являлось изучение ассортимента лекарственных препаратов для местного лечения полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке РФ, в целом, и Самарской области, в частности. Это необходимо для дальнейшей оценки целесообразности проведения научных исследований в области создания новых отечественных лекарственных препаратов данной группы.

Материал и методы

Объектом исследования являлась номенклатура лекарственных препаратов, применяемых для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла (код АТХ:R02AA) и представленных на фармацевтическом рынке Самарской области и Российской Федерации. В исследовании использовали методы маркетингового анализа (изучение ассортимента, контент-анализ номенклатуры), структурно-логического анализа и математико-статистической обработки данных.

Результаты и их обсуждение

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ зарегистрировано 168 лекарственных препаратов для местного лечения полости рта и горла с антисептическим действием, 75% из которых представлено на фармацевтическом рынке Самарской области (по данным ООО «Информ-Бюро») [5, 8]. На фармацевтическом рынке РФ и Самарской области доминируют зарубежные препараты: на их долю приходится 81% и 82% соответственно.

Исследование фармацевтического рынка РФ показало, что среди антисептических препаратов преобладают твердые лекарственные формы (ЛФ). Практически половину (54%, 90 наименований) всей номенклатуры занимают таблетки для рассасывания, далее следуют пастилки (16%, 14 наименований) (рис. 1).

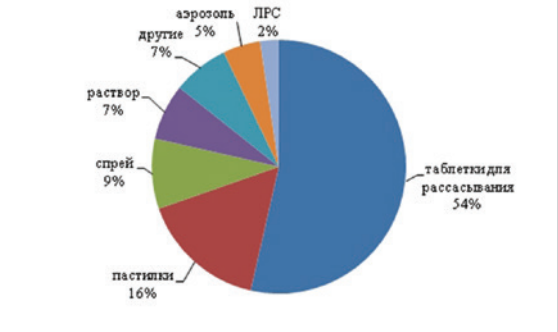


РИС. 1.
Распределение лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке РФ по виду лекарственной формы.

РИС. 2.
Распределение ЛП для местного лечения полости рта и горла, представленных на фармацевтическом рынке РФ, по странам-производителям.

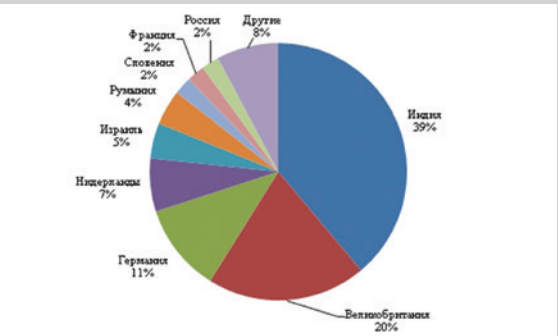


РИС. 3.
Распределение ЛП в форме таблеток для рассасывания, представленных на фармацевтическом рынке РФ, по странам-производителям.

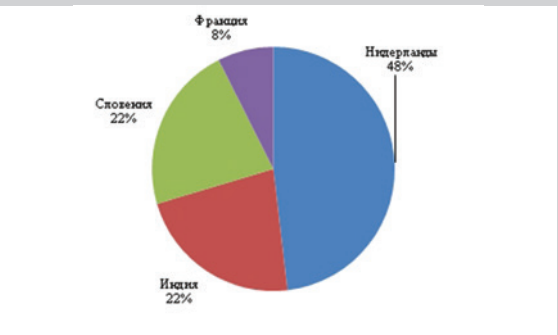


РИС. 4.
Распределение ЛП в форме пастилок, представленных на фармацевтическом рынке РФ, по странам-производителям.

Распространенность этих ЛФ может быть связана с тем, что таблетки для рассасывания действуют практически сразу после начала применения, равномерно распределяются и позволяют действующему веществу оказывать лечебный эффект на всю поверхность слизистой оболочки глотки, включая даже труднодоступные участки. Кроме того, у таблеток для рассасывания и пастилок самая большая продолжительность действия активных компонентов среди всех форм выпуска.

При использовании ЛФ в виде спрея или аэрозоля часть лекарственного средства проглатывается, вследствие чего его контакт со слизистой оболочкой глотки незначителен, оно быстро вымывается слюной, активные компоненты не могут воздействовать на труднодоступные участки слизистой оболочки полости рта и глотки. У лекарственных средств в форме раствора для полосканий – наименьший контакт со слизистой оболочкой глотки и самая небольшая среди всех форм выпуска продолжительность действия активных компонентов [9].

Среди таблеток для рассасывания и пастилок преобладают зарубежные лекарственные препараты – их доля составляет 98%, доля таблеток для рассасывания отечественного производства всего 2%, а пастилки в России не производятся.

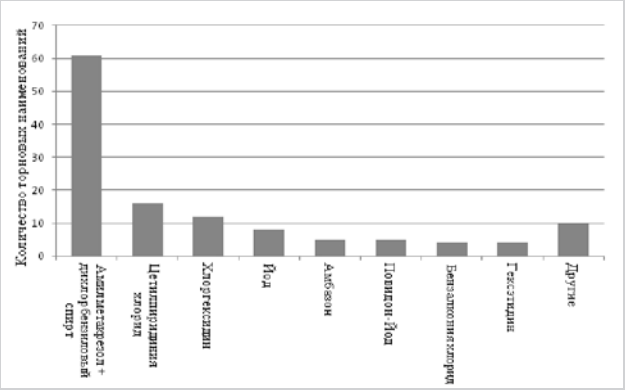


РИС. 5.
Распределение действующих веществ в синтетических лекарственных препаратах для местного лечения ротовой полости и горла.

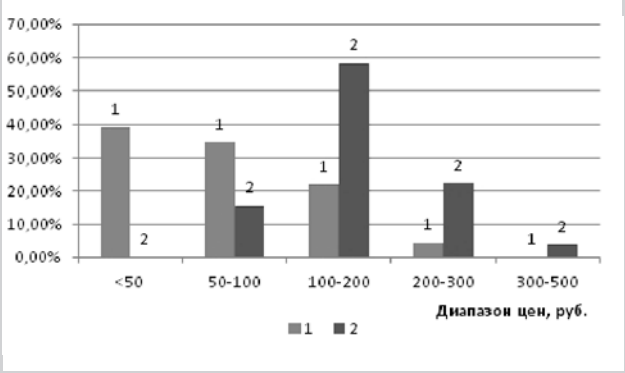


РИС. 6.
Ценовые характеристики ЛП, применяемых для местного лечения ротовой полости и горла, представленных на фармацевтическом рынке Самарской области: 1 – препараты зарубежного производства; 2 – отечественные ЛП.

В структуре зарубежных производителей лекарственных препаратов для местного лечения полости рта и горла преобладают производители из таких стран, как Индия, Великобритания, Германия, Нидерланды (рис. 2).

Таблетки для рассасывания преимущественно поставляются из Индии, Великобритании, Германии и Нидерландов; пастилки – из Нидерландов, Индии, Словении.

Основными иностранными производителями таблеток для рассасывания и пастилок являются: «Аджио Фармацевтикалз Лтд» (Индия), «Юник Фармасьютикал Лабораториз» (Отделение фирмы «Дж.Б. Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.»), «Джепак Интернейшенл» (Индия), «Максон Фармасьютикалз Пвт.Лтд» (Индия), «Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд» (Индия), Плетхико Фармасьютикалз Лтд (Индия), «Натур Продукт Европа Б.В» (Нидерланды).

По данным нашего анализа 74% лекарственных препаратов на территории РФ для местного лечения полости рта и горла являются синтетическими, на долю природных приходится 14% номенклатуры, 12% сочетают в себе синтетические компоненты и компоненты природного происхождения. Среди таблеток для рассасывания доля натуральных компонентов составляет 6%, а среди пастилок – 4%.

Большинство лекарственных препаратов (79%), зарегистрированных на фармацевтическом рынке РФ, содержат два и более действующих вещества для обеспечения более широкого спектра фармакологической активности. Проанализировав заявленное производителем фармакологическое действие представленных препаратов, было выявлено, что чаще всего встречаются сочетания антисептического, антимикробного и противовоспалительного действий. Довольно часто дополнительным эффектом является местноанестезирующее действие. Редко ЛП данной группы обладают дополнительным вяжущим действием. В инструкциях для двух лекарственных препаратов (капли и драже «Тонзилгон Н») указано, что они повышают неспецифическую резистентность организма.

Действующими веществами синтетических ЛП чаще всего являются амилметакрезол, цетилпиридиния хлорид, хлоргексидин, йод (рис. 5).

Лекарственные средства на растительной основе производятся преимущественно на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) следующих растений: листьев шалфея лекарственного, листьев и эфирного масла эвкалипта прутовидного.

Нами также проанализирована структура препаратов на фармацевтическом рынке Самарской области по ценовым характеристикам. Анализ показал широкий ценовой разброс в пределах от 14 до 410 руб. Почти половина всех ЛП зарубежного производства (53%) имеют цену от 100 до 200 руб. (рис. 6).

Максимальное количество препаратов в форме пастилок и таблеток для рассасывания входит в ценовой диапазон от 100 до 150 руб.

В соответствии с полученными результатами актуальным направлением представляется разработка отечественных лекарственных средств, предназначенных для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и

горла и оказывающих комплексное воздействие при этой патологии, с ценой в диапазоне до 100 руб.

Следует отметить, что предъявляемые к современным лекарственным препаратам требования эффективности и безопасности, оптимального соотношения «цена-качество» могут быть наиболее успешно реализованы в отечественных импортозамещающих разработках на основе натуральных компонентов, в частности ЛРС. ЛП на основе лекарственных растений, как правило, обладают широким спектром биологической активности, минимумом побочных действий и возможностью длительного применения, в том числе в педиатрической и гериатрической практике. С этой точки зрения, одним из перспективных направлений является создание ЛФ на основе разработанного ранее на базе кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ фитопрепарата «Дентос». Он представляет собой комбинированный ЛП на основе спирто-водного извлечения из листьев эвкалипта прутовидного (Eucaliptusviminalis Labill.), цветков календулы лекарственной (Calendula officinalis L.), травы эхинацеи пурпурной [Echinacea purpurea (L.) Moench.], коры дуба обыкновенного (Quercusrobur L.) с добавлением эфирного масла гвоздичного дерева (Caryophyllus aromaticus L.). Эффективность ЛП «Дентос» реализуется за счет комплексного воздействия (антимикробного, противовоспалительного, антисептического, регенерирующего, кровоостанавливающего, местного анестезирующего и иммуномодулирующего, дезодорирующего), обеспечиваемого различными группами БАС, содержащимися в указанных видах ЛРС (фенилпропаноидами, фенолальдегидами терпеноидов, флавоноидами, каротиноидами, дубильными веществами, эфирным маслом и др.).

Выводы

1. В результате маркетинговых исследований лекарственных препаратов для местного лечения инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и горла (код АТХ: R02AA) было выявлено, что на фармацевтическом рынке Самарской области присутствует 75% от общего количества зарегистрированных в РФ торговых наименований.

2. Имеется существенная зависимость от импорта лекарственных препаратов для местного применения с антисептическим действием: на долю зарубежных препаратов на фармацевтическом рынке РФ и Самарской области приходится 81% и 82% соответственно.

3. В структуре ассортимента аптечных организаций преобладают препараты синтетического происхождения; доля препаратов, содержащих ингредиенты природного происхождения, составляет 14% от общего количества зарегистрированных торговых наименований антисептических средств для местного применения, что показывает потенциал расширения номенклатуры данной группы на фармацевтическом рынке.

4. Установлено, что среди антисептических препаратов преобладают твердые лекарственные формы. Практически половину (54% – 90 наименований) всей номенклатуры занимают таблетки для рассасывания, далее следуют пастилки – 16% (14 наименований). Среди таблеток для рассасывания 98% составляют торговые наименования импортного производства, пастилки отечественного производства отсутствуют.

5. При анализе ценовых характеристик лекарственных препаратов было выявлено, что в среднем цена отечественных лекарственных препаратов находится в пределах до 100 руб., импортных лекарственных средств – в диапазоне от 100 до 200 руб., что может явиться основанием для выработки стратегии коммерциализации разрабатываемых оригинальных/импортозамещающих отечественных лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2015 года [Электронный ресурс]. / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии 15.01.2016 г. - Режим доступа: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=5525.

Infektsionnaya zabolevaemost v Rossiyskoy Federatsii za yanvar-dekabr 2015 goda [Elektronnyiyresurs]. / Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zaschity i prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, Federalnyiy tsentr gigienyi i epidemiologii 15.01.2016 g. – Rezhim dostupa: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=5525.

2. Ботвиньева В.В., Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф. Респираторные заболевания: этиопатогенез, клиника, лечение, профилактика: руководство для врачей / Под ред. М.Г. Романцева. СПб. 2002. 80 с.

Botvineva V.V.,Arefeva N.A., Aznabaeva L.F. Respiratornyie zabolevaniya: etiopatogenez, klinika, lechenie, profilaktika: ruk. dlya vrachey. / Pod red. M.G. Romantseva. SPb. 2002. 80 s.

3. Острые респираторные заболевания у детей: лечение и профилактика/ Научно-практическая программа Союза педиатров России. М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. 2002. 69 с.

Ostryie respiratornyie zabolevaniya u detey: lechenie i profilaktika/ Nauchno-prakticheskaya programma Soyuza pediatrov Rossii. M.: Mezhdunarodnyiy fond ohrany i zdorovya materi i rebenka. 2002. 69 s.

4. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России. Март 2016 года» // DSM Group [сайт]. [2016].URL: http://dsm.ru/docs/analytics/march_2016_pharmacy_analysis.pdf (дата обращения 04.06.2016 г.).

Analiticheskiy obzor «Farmatsevticheskiy ryinok Rossii. Mart 2016 goda» // DSM Group [sayt]. [2016]. URL: http://dsm.ru/docs/analytics/march_2016_pharmacy_analysis.pdf (data obrascheniya 04.06.2016 g.).

5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Электрон.дан. 2015. Режим доступа: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

Gosudarstvennyiy reestr lekarstvennyih sredstv [Elektronnyiy resurs]. Elektron. dan. 2015. Rezhim dostupa: http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx.

6. Vidal 2015. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. АстраФармСервис. 2014. 1480 с.

Vidal 2015. Spravochnik Vidal. Lekarstvennyie preparatyi v Rossii. AstraFarmServis. 2014. 1480 s.

7. Аналитический обзор «Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года» // DSM Group [сайт]. [2016].URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2015_DSM_web.pdf (дата обращения 04.06.2016 г.).

Analiticheskiy obzor «Farmatsevticheskiy ryinok Rossii. Itogi 2015 goda» // DSM Group [sayt]. [2016]. URL: http://www.dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2015_DSM_web.pdf (data obrascheniya 04.06.2016 g.).

8. Поиск лекарств. ООО «Информ-бюро» / URL: http://allapteki.ru (дата обращения 04.01.2015 г.).

Poisk lekarstv. OOO «Inform-byuro» / URL: http://allapteki.ru (data obrascheniya 04.01.2015 g.).

9. Вишняков В.В., Синьков Э.В. Современные препараты при лечении больных с воспалительными заболеваниями глотки. РМЖ. 2013. № 11. С. 587-592.

Vishnyakov V.V., Sinkov E.V. Sovremennyie preparatyi pri lechenii bolnyih s vospalitelnyimi zabolevaniyami glotki. RMZh. 2013. № 11. S. 587-592.

УДК: 615.015.1/577.352
Код специальности ВАК: 14.03.06, 03.01.02

К ВОПРОСУ О МЕХАНИЗМЕ МЕМБРАННОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ НЕКОТОРЫХ АММОНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛИДОКАИНА И НОВОКАИНА

О.В. Василькина, М.Х.С. Яхья, Д.С. Блинов, Н.А. Курганов, А.Г. Ковышкин, Е.В. Блинова,
ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», г. Саранск

Блинова Екатерина Валериевна *– e-mail: bev-saransk@yandex.ru*

В опытах по измерению рефрактерности изолированных полосок миокарда правого желудочка сердца крыс было вычислено, что постоянная времени действия четвертичных производных лидокаина (ЛХТ-12-02) и новокаина (ЛХТ-Н204) на препараты сердечной ткани составляет порядка 10^3 см/с. Однако, чтобы объяснить их проницаемость в ионизированном виде, значение коэффициента проницаемости должно быть не менее 10^6 см/с, что на несколько порядков выше значений, полученных в экспериментах с билипидными мембранами (БЛМ). Таким образом, транспорт рассматриваемых четвертичных соединений в виде ионов не может обеспечить экспериментально наблюдаемые скорости их входа в сердечную ткань. На основе соотношения между коэффициентом проницаемости БЛМ и коэффициентом распределения в системе октанол – вода, определенным для четвертичных соединений лидокаина и новокаина, провели расчет коэффициентов проницаемости для нейтральной формы (в виде ионных пар) ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204. Полученные значения коэффициентов позволили заключить, что изученные вещества проходят через БЛМ в электронейтральном виде.

Ключевые слова: лидокаин, новокаин, проницаемость, заряженная молекула, ионные пары, билипидные мембраны.

Evaluating isolated rat's heart tissue refractory dynamic, it has been calculated that the time constant of the derivatives action on the heart tissue is approximately 10^3 cm/s. Therefore the value of the coefficient of permeability must be no less than 10^6 cm/s to explain the derivatives effect on refractory whereas it is higher than the values obtained in experiments with bilipid membranes (BLM). Thus, transport of quaternary derivatives LHT-12-02 and LHT-N204 as ions cannot provide experimentally observed speed their entrance into cardiac tissue. On the basis of the relationship between the coefficient of permeability of the BLM and the coefficient of distribution in octanol-water system for quaternary ammonium compounds of Lidocaine and Procaine, we calculated permeability coefficients for neutral form (in the form of ion pairs) of LHT-12-02 and LHT-N204. Obtained coefficients allowed to conclude that the derivatives of Lidocaine and Procaine likely pass through the cardiac cell membrane in electro neutral form.

Key words: Lidocaine, Procaine, permeability, charged derivative, ion pairs, and bilipid membranes.

Введение

Согласно современным представлениям о взаимодействии молекул местноанестезирующих и некоторых антиаритмических средств с билипидными мембранами, фармакологическое действие заряженных молекул при их экстрацеллюлярном приложении ничтожно мало, т. к. они плохо проникают через мембрану, тогда как терапевтический эффект указанных веществ развивается за счет блокады натриевых каналов с внутренней (внутриклеточной) стороны цитоплазматической мембраны [1, 2, 3, 4]. В частности, Sunami и соавт. (2000) было показано, что четвертичное аммониевое производное лидокаина QX-314 (N-этил-лидокаин) в отличие от своего структурного предшественника не способно подавлять входящий натриевый ток волокон изолированного нерва [5]. Позже, в работе по изучению механочувствительности NaV1.5-каналов Beyder и соавт. (2012), были получены аналогичные результаты [6]. Однако, в 2007 году была опубликована статья Lim и соавт., в которой авторы описывали местноанестезирующую активность вещества QX-314 при его внеклеточном применении у мышей и свиней гвинейской породы, характеризующуюся длительным латентным периодом и значительной продолжительностью эффекта [7]. Tsuchiya и Mizogami подтвердили справедливость этих результатов в опытах на модельных мембранах [8].

В нашей стране на протяжении ряда лет изучаются фармакологические свойства четвертичных аммониевых производных тримекаина, лидокаина, новокаина и новокаинамида [9, 10, 11]. В серии работ была показана высокая антиаритмическая активность новых соединений, их гемодинамическая безопасность [10]. В опытах на изолированных мышечных полосках сердца крыс и клетках нервных ганглиев было установлено, что в основе механизма действия соединений лежит ингибирование натриевого тока, в то время как не было отмечено влияния соединений на активность калиевых каналов [9]. Однако, оставался открытым вопрос, а каков же возможный механизм мембранной проницаемости для представителей веществ подобной химической природы. Попытка ответить на этот вопрос или хотя бы приблизиться к ответу составляет основную **цель настоящего исследования**.

Материал и методы

Поскольку четвертичные аммониевые производные являются постоянно заряженными соединениями, плохо проникающими через липидные мембраны, вопрос о механизме их проникновения внутрь клетки является чрезвычайно важным. Если не предполагать существование каких-либо переносчиков, то можно думать, что четвертичные аммониевые соединения могут проходить через мембрану в виде положительно заряженных ионов по градиенту концентрации и потенциала либо в электронейтральном виде вместе с анионами. Чтобы оценить реальность подобных механизмов, нами были измерены коэффициенты проницаемости бислойных липидных мембран (БЛМ) для четвертичных производных лидокаина и новокаина в виде ионов. Проницаемость БЛМ для исследуемых веществ в виде ионных пар (нейтральных соединений) оценивалась теоретически – на основе предположения о том, что так же, как и для неэлектролитов, проницаемость липидного бислоя определяется гидрофобностью соединения. О проницаемости судили по изменению рефрактерности изолированных препаратов сердечной ткани правого желудочка крыс-самцов. Животные были получены из питомника Филиала «Электрогорский» ФГБУН НЦБМТ ФМБА. Исследование проводилось в соответствии с заключением Локального этического комитета МГУ им. Н.П. Огарёва от 15.02.2015 г. (протокол № 5). Проницаемость липидной мембраны для ионов – четвертичных производных новокаина и лидокаина – определялась по величине тока короткого замыкания, возникающего в ответ на добавление соединения с одной стороны мембраны. Значение коэффициента проницаемости P+ вычислялось по формуле:

$$P+=I/(F\times S\times C),$$

где I – ток короткого замыкания, F – число Фарадея, S – площадь мембраны, C – концентрация соединения, добавленного в раствор с цис-стороны мембраны.

Бислойные липидные мембраны формировались из раствора липидов мозга быка в гептане на отверстии 0,8 мм в тефлоновом стаканчике. Измерение рефрактерности проводилось на сердечной ткани крыс, помещенной эндокардом вверх в камеру для перфузии. Перфузия проводилась оксигенированным карбогеном раствором Тироде. Препараты стимулировались с периодом 500 мс прямоугольными импульсами тока. В качестве величины рефрактерности (R) принимался минимальный период стимулирования, когда в ответ на каждый стимул возникала распространенная волна возбуждения. Коэффициент экстракции исследуемых соединений в двухфазной среде октанол-вода, принятый за меру гидрофобности, определялся по равновесному распределению соединений между двумя фазами при комнатной температуре.

Результаты и их обсуждение

Результаты измерения рефрактерности под действием лидокаина, новокаина и их производных – ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204, показаны на рис.

В использованных концентрациях все соединения (кроме новокаина) после часа перфузии заметно увеличивали рефрактерность ткани желудочка. Видно, что через

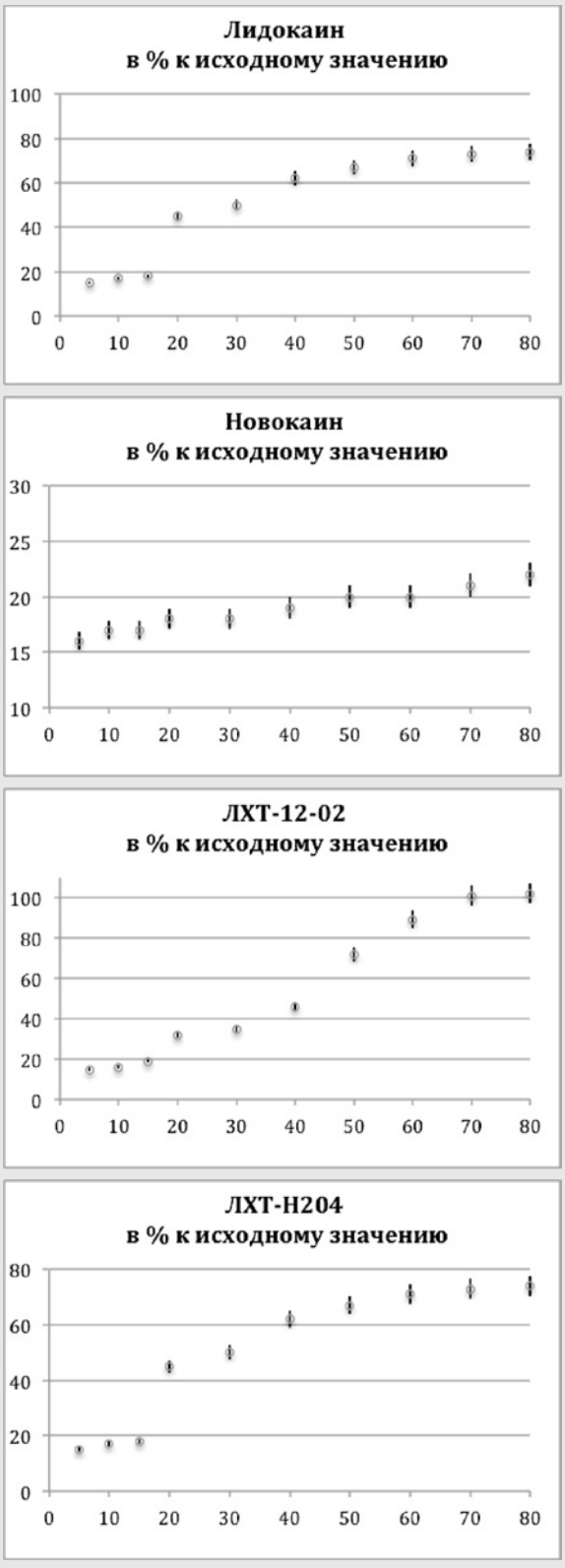


РИС.

Относительное увеличение рефрактерности ткани желудочка сердца крысы (в% к исходному значению) под действием: 15 мкМ лидокаина (n=5), 50 мкМ новокаина (n=4), 5 мкМ ЛХТ-12-02 (n=6) и 30 мкМ ЛХТ-Н204 (n=5). Среднее значение рефрактерности в контроле: 92±3 (лидокаин), 90±7 (новокаин), 94±8 (ЛХТ-12-02) и 96±4 мс (ЛХТ-Н204). Приведены средние значения и среднеквадратичные отклонения. По оси абсцисс – время регистрации параметров в минутах.

60–80 мин после начала перфузии лидокаином ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204 значения рефрактерности возрастали в 1,5–2 раза, а для лидокаина и ЛХТ-12-02 выходили на стационарный уровень. За то же время рефрактерность новокаина повышалась в среднем на 30%. При использовании в три раза большей концентрации препарата ($1{,}5\times10^{-4}$ М) рефрактерность увеличивалась в существенно большей степени. Однако эти изменения, как правило, были необратимыми.

При изменении тока короткого замыкания БЛМ в ответ на добавление ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204 в концентрации больше 0,2 мМ с цис-стороны мембраны в растворе, содержащем 90 мМ NaCl, 10 мМ трис-HCl, pH 7,5, наблюдалась медленная релаксация тока и эффект насыщения зависимости тока короткого замыкания от концентрации добавляемого вещества. По этой причине измерения коэффициентов проницаемости P^+ проводились при концентрации исследуемых соединений 0,05–0,2 мМ (таблица).

ТАБЛИЦА.
Значения коэффициентов проницаемости лидокаина, новокаина и их четвертичных аммониевых производных через липидные мембраны

Соединение	n	$P^+\times10^9$, см/с	Кэ св	$Pт\times10^4$, см/с
ЛХТ-12-02	8	6,8±1,3	8,5±0,8	2,2
ЛХТ-Н204	8	3,4±1,1	4,3±0,4	1,3
Лидокаин	5	0,6±0,1	0,37±0,05	0,09
Новокаин	5	1,1±0,2	0,22±0,04	0,04

Примечание: *P^+ – коэффициент проницаемости БЛМ для данного органического катиона; Кэ св – коэффициент экстракции данного соединения в октанол; Рт – теоретическая оценка значения коэффициента проницаемости бислоя для электронейтральной формы соединения; цифры в скобках – число измерений.*

Для оценки проницаемости необходимо сопоставить скорость изменения рефрактерности сердечной ткани с оценкой скорости входа изучаемых соединений в клетку, предполагая, что липидный бислой клеточной мембраны лимитирует поток исследуемого соединения. Поток заряженного соединения в клетку, если мембрана представлена симметричным энергетическим барьером, описывается уравнением [12]:

$$j/S=P+(свнеш\exp^{-Z\beta\varphi/2}-свнут\exp^{Z\beta\varphi/2}),\ (1),$$

где j – поток вещества, S – площадь поверхности клетки, свнеш и свнут – внеклеточная и внутриклеточная концентрации вещества, Z – валентность соединения, φ – трансмембранный потенциал, $\beta=F/RT=40\ В^{-1}$. Так как $j=V(dc_{внут}/dt)$, где (V – объем клетки), при $свнеш=c_0=const$

$$свнут=c0\ \exp^{-Z\beta\varphi}\ (1-\exp^{-t/\tau}),\ (2),$$

где $\tau=V\exp^{-Z\beta\varphi}/2/P+S$. Для сердечной клетки размером 100-150×10-20 мкм и $\varphi=-80$ мВ [13] $P^+\tau\div2\times10^{-3}$ см. Необходимо обратить внимание на то, что полученная оценка $P^+\tau\approx2\times10^{-3}$ см верна с точностью до порядка величины, так как, например, не учитывает неравномерного распределения молекул внутри клетки и их избыточного накопления в каких-либо клеточных органеллах. Данное обстоятельство, теоретически, может в несколько раз увеличить величину $P^+\tau$.

Как видно на рис., постоянная времени действия исследованных четвертичных соединений на препараты сердечной ткани порядка 10^3 с. Поэтому, исходя из формулы (2), значения P^+ должны быть не менее 10^6 см/с, что на несколько порядков выше значений, полученных в экспериментах с билипидными мембранами (таблица). Таким образом, транспорт четвертичных соединений – производных новокаина и лидокаина – в виде ионов не может обеспечить экспериментально наблюдаемые скорости входа ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204 в сердечную ткань.

Как мы уже упоминали ранее, возможен и иной вариант транспорта четвертичных производных – перенос в электронейтральном виде. Подобная возможность неоднократно обсуждалась в литературе [5, 8], однако единой точки зрения на данную тему не было. Экспериментально было показано, что проницаемость для ионных пар может быть больше, чем проницаемость для одиночного иона [8]. При таком подходе к оценке мы рассматривали ионные пары в мембране как нейтральные молекулы неэлектролита, образованные исследуемым четвертичным соединением и основным анионом электролита – хлором. Сегодня для большого числа органических соединений показано, что коэффициент проницаемости мембраны для неэлектролитов коррелирует со степенью гидрофобности соединения. За меру гидрофобности принимают величину коэффициента распределения соединения между органическим растворителем и водой. Соотношение между коэффициентом проницаемости БЛМ Р и коэффициентом распределения в системе октанол – вода Ков описывается уравнением:

$$P=\alpha\ Ков,\ (3)$$

где $\alpha=4\times10^{-3}$ см/с для билипидных мембран из лецитина, $\alpha=6\times10^{-4}$ см/с для билипидных мембран из лецитина с холестерином [14]. Соотношение (3) можно применить для оценки коэффициентов проницаемости нейтральной формы (ионные пары) четвертичных соединений, изучаемых нами. В формуле (3) Ков – это отношение концентраций нейтральных форм в октаноле и в водном растворе, а для исследуемых заряженных соединений концентрация ионных пар в водном растворе неизвестна. Miekisz и соавт. было показано, что это не мешает оценкам [12].

Вычисляя коэффициенты проницаемости по формуле (3), мы предполагали, что указанное соотношение в одинаковой степени должно выполняться как для неэлектролитов (для которых и были получены), так и для нейтральной формы четвертичных соединений, учитывая, что измеренные величины Ков лежат в пределах величин Ков неэлектролитов. В отличие от коэффициентов проницаемости P^+ для ионов полученные нами значения коэффициентов проницаемости Рт ионных пар достаточно велики, чтобы объяснить наблюдаемые в эксперименте изменения электрофизиологических характеристик сердечной ткани (рис.). Более того, величины $\tau=10$ и 20 с для ЛХТ-12-02 и ЛХТ-Н204, полученные из соотношения $P^+\tau=2\times10^{-3}$ см (если вместо P^+ подставить Рт) даже заметно меньше

величины 10^3 с, характерной для экспериментальных данных на рис. Последние различия, однако, несущественны. Как уже упоминалось выше, соотношение $P^+\tau=2\times10^{-3}$ см верно с точностью до порядка, а экспериментальная величина $\tau=10^3$ с в значительной степени может быть обусловлена диффузией веществ в толще сердечной ткани.

Таким образом, на основании приведенных рассуждений представление об ионных парах позволяет количественно объяснить механизм проницаемости четвертичных аммониевых производных новокаина и лидокаина через биологическую мембрану.

ЛИТЕРАТУРА

1. Becker D.E., Reed K.L. Essentials of local anesthetic pharmacology. Anesthesia Progress. 2006. Vol. 53. № 3. P. 98–109.

2. Mike A., Lukas P. The enigmatic drug binding site for sodium channel inhibitors. Curr. Mol. Pharmacol. 2010. Vol. 3. P. 129-144.

3. Pless S.A., Galpin J.D., Frankel A., Ahern C.A. Molecular basis for class Ib antiarrhythmic inhibition of cardiac sodium channels. Nat. Commun. 2011. Vol. 2. P. 351.

4. Tsuchiya H., Mizogami M. Membrane interactivity of charged local anesthetic derivative and stereoselectivity in membrane interaction of local anesthetic enantiomers. Local and Regional Anesthesia. 2008. Vol. 1. P. 1–9.

5. Sunami A., Glaaser I.W., Fozzard H.A. A critical residue for isoform difference in tetrodotoxin affinity is a molecular determinant of the external access path for local anesthetics in the cardiac sodium channel. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2000. Vol. 97. № 5. P. 2326–2331.

6. Beyder A., Strege P.R., Bernard C., Farrugia G. Membrane permeable local anesthetics modulate NaV1.5 mechanosensivity. Channels. 2012. Vol. 6. № 4. P. 308-316.

7. Lim T.K.Y., MacLeod B.A., Ries C.R., Schwarz S.K.W. The quaternary lidocaine derivative, QX-314, produces long-lasting local anesthesia in animal models in vivo. Anesthesiology. 2007. Vol. 107. № 2. P. 305–311.

8. Tsuchiya H., Mizogami M. Interaction of local anesthetics with biomembranes consisting of phospholipids and cholesterol: mechanistic and clinical implications for anesthetic and cardiotoxic effects. Anesthesiology Research and Practice. 2013. Vol. 13. 18 p. Article ID 297141.

9. Балашов В.П., Блинов Д.С., Казаченко В.Н. и др. Мембранные механизмы антиаритмического действия кватернидина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 6. С. 656-659.

Balashov V.P., Blinov D.S., Kazachenko V.N. i dr. Membrannie mahanizmi antiaritmicheskogo deistvia kvaternidina. Bulleten' eksperimental'noy biologii I meditzini. 2005. T. 139. № 6. S. 656-659.

10. Блинов Д.С., Сингх Л.Н., Елизарова Ю.Н. и др. Сравнительное изучение токсичности и антиаритмической активности некоторых органических соединений диметилацетамида. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 5. С. 20-22.

Blinov D.S., Singh L.N., Elizarova Yu.N. i dr. Sravnitel'noe izuchenie toksichnosti i antiaritmicheskoy aktivnosti nekotorih organicheskih soedinenij dimetilazetamida. Eksperimental'naja I klinicheskaja farmakologija. 2014. T. 77. № 5. S. 20-22.

11. Костин Я.В., Блинов Д.С., Моисеева И.Я. Противоаритми-ческая активность аммониевого производного тримекаина на фоне ишемического повреждения сердца. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2003. Т. 66. № 5. С. 29-31.

Kostin Ya.V., Blinov D.S., Moiseeva I.Ya. Protivoaritmicheskaja aktivnost' ammonievogo proizvodnogo trimekaina na fone ishemicheskogo povregdenija serdcza // Eksperimental'naja I klinicheskaja farmakologija. 2003. T. 66. № 5. S. 29-31.

12. Miekisz J. Mathematical models of ion transport through membrane channels / J. Miekisz, J. Gomulkiewicz, S. Miekisz // Matematica Applicanda. 2014. Vol. 42. № 1. P. 39-62.

13. Irisawa H. Modulation by intracellular ATP and Cyclic AMP of the slow inward current in isolated single ventricular cells of the guinea-pig / H. Irisawa, S. Kokubun // J. Physiol. 1983. Vol. 338. P. 321-337.

14. Zocher F. Local partition coefficients govern solute permeability of cholesterol-containing membrane / F. Zocher, D. van der Spoel, P. Pohl, J.S. Hub // Biophysical Journal. 2013. Vol. 105. P. 2760-2770.

УДК: 581.192-579.6
Код специальности ВАК: 14.04.02

ВЛИЯНИЕ НАСТОЕВ ЛИСТА ЗЕМЛЯНИКИ ЗЕЛЕНОЙ НА РОСТ ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА

Н.Ф. Гусев[1], Ю.А. Докучаева[1], О.Н. Немерешина[2],
[1]ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный аграрный университет»,
[2]ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет»

Гусев Николай Федорович *– e-mail: nikolajj.gusev19@gmail.com*

В последние годы значительно повысился интерес к исследованиям в области фитомедицины. В статье изложены экспериментальные данные о содержании низкомолекулярных антиоксидантов в листьях земляники зеленой – Fragaria viridis Duch. (Weston.). Авторами проведена оценка влияния настоя Fragaria viridis на рост колоний золотистого стафилококка – Staphylococcus aureus. Результаты исследования свидетельствуют о перспективности использования травы растения для разработки биологически активных добавок, а также для повышения срока годности товаров косметической и пищевой промышленности. Высокое содержание биологически активных веществ в листьях земляники зеленой указывают на необходимость дальнейших химиотерапевтических испытаний препаратов растения с целью внедрения в медицинскую практику.

Ключевые слова: лекарственные растения, антиоксиданты, Fragaria viridis Duch. (Weston.), Staphylococcus aureus, биологически активные вещества.

In recent years, significantly increased interest in research in the field of fitomeditsiny. This paper presents experimental data on the content nizkomoleku-polar antioxidants in green leaves of wild strawberry – Fragaria viridis Duch. (Weston). The authors evaluated the effect of infusion of Fragaria viridis on the growth of colonies of Staphylococcus aureus – Staphylococcus aureus. The study results show the availability of grass plants for the development of dietary supplements, as well as to increase the shelf life of products of cosmetic and food industries. The high content of biologically active substances in the leaves of strawberry green indicate the need for further chemotherapeutic drugs test plants in order to introduce into medical practice.

Key words: herbs, antioxidants, Fragaria viridis Duch. (Weston.), Staphylococcus aureus, biologically active substances.

Введение

Лекарственные растения широко применяются в традиционной медицине различных народностей с древнейших времен. В последнее время интерес к исследованиям в области фитомедицины значительно повысился, и одной из причин вышеуказанного является внедрение новых методов анализа, позволяющих выделять и идентифицировать различные фармакологически активные соединения в лекарственном растительном сырье [1].

Дикорастущие растения отечественной флоры являются ценным природным источником лекарственного растительного сырья (ЛРС), используемого в различных отраслях хозяйственной деятельности человека. Оренбургская область не обладает значительными запасами лекарственных растений, пригодных для промышленной заготовки, но для нужд местного населения заготовка ЛРС вполне возможна. Препараты из ЛРС, как правило, характеризуются сложным химическим составом, широким спектром фармакологического действия, низкой токсичностью, возможностью длительного применения и отсутствием побочных эффектов. Водные извлечения (настои, отвары, напары) из ЛРС могут оказывать на микрофлору подавляющее или стимулирующее действие в зависимости от состава ЛРС и концентрации препарата [2].

Цель настоящего исследования: изучение влияния водного экстракта лекарственного растительного сырья земляники зеленой (лист) на рост золотистого стафилококка.

Материал и методы

Среди растений степной зоны Оренбургского Предуралья для исследования было выбрано распространённое растение – земляника зелёная, или клубника – Fragaria viridis Duch. (Weston) – многолетнее травянистое растение сем. Rosaceae, имеющее тройчатосложные листья – зелёные с верхней стороны и серовато-опушённые с нижней. Плод – ложный многоорешек, называемый в народе ягодой. Плоды зеленоватые с розовыми боками, с чашелистиками, прижатыми к ягодам. Вид встречается в районах Оренбургского Предуралья почти повсеместно. Произрастает обычно в луговых степях, на остепнённых лугах, скалах, в пониженных элементах рельефа [3]. Плоды клубники используются как витаминное, пищевое и лекарственное растение и широко применяются в Оренбуржье и прилегающих регионах при анемии, как витаминное и противовоспалительное средство [4, 5]. Несмотря на обширный ареал в Оренбуржье и применение в народной медицине, земляника зелёная (клубника) в химическом отношении малоизученна [6]. В частности, нам не удалось найти данные о влиянии настоя листа F. viridis на бактериальный рост.

По нашим данным населением Волго-Уральского региона часто используется для приготовления чайных сборов

лист земляники зеленой (клубника). Поэтому оценка содержания биологически активных веществ и антибактериального действия данного вида ЛРС представляет интерес с точки зрения медицины и пищевой промышленности.

Сырье (лист) F. viridis заготавливалось нами в период цветения–начала плодоношения растений в различных растительных сообществах Оренбургского Предуралья и высушивалось воздушно-теневым способом. Настой готовился в соотношении 1:10 в соответствии с ГФ при отсутствии указаний в рецепте о количестве лекарственного растительного сырья [1]. Фитохимическое исследование сырья (лист) F. viridis, на основные группы биологически активных (действующих) веществ проводилось методами, принятыми для анализа лекарственного растительного сырья [1, 5, 7].

В качестве тест-объекта был выбран золотистый стафилококк (Staphylococcus aureus), который считается важнейшим патогенным для человека стафилококком, относится к грамположительные условно-патогенным бактериям, встречающимся у 30 % здоровых людей. При ослабленной иммунной системе или нарушении нормального состава микрофлоры, а также при повреждении кожи и слизистых оболочек St. aureus может приводить к разнообразным местным и системным инфекционно-воспалительным поражениям кожи, пищеварительной системы, мочевыводящих путей, дыхательной системы, костно-суставной системы и молочных желез. St. aureus является наиболее частой причиной стафилококковых внутрибольничных инфекций, так как легко приобретает устойчивость к антимикробным препаратам [8]. Некоторые штаммы St. aureus способны продуцировать стафилококковые энтеротоксины, вызывая тем самым пищевые отравления. Наиболее часто причиной стафилококковых пищевых отравлений являются мясо, мясопродукты, мясо птицы, яйца, молочные продукты.

Определение чувствительности St. aureus к фитопрепаратам проводилось согласно методике М.О. Биргера [9]. Согласно методике готовили взвесь микроорганизмов (использовали суточную агаровую культуру) по стандарту мутности (БАК 10), далее в работе использовали взвесь, разведенную в 10 раз. Полученную взвесь микроорганизмов в соотношении 1:1 инкубировали в течение часа в условиях термостата с цельным и разбавленными настоями растительного сырья. Далее взвесь высевали на плотную питательную среду секторным посевом, чашки инкубировали в течение 18–24 часов в условиях термостата.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, внесение настоев ЛРС (лист) земляники зеленой в питательную среду оказывало во всех исследуемых образцах отрицательное влияние на рост St. aureus. Наблюдалось снижение роста колоний St. aureus в 10, 20 и 100 раз.

Настой с разведением 1/2 демонстрировал снижение скорости роста St. aureus в 100, 10 и 2 раза. В то же время экстракты, разбавленные в четыре раза, снижали оптическую плотность бактериальной культуры в 10 и 2 раза от контроля, соответственно, либо не влияли на скорость роста St. aureus. Настой земляники зеленой, разбавленный в 8 раз, не вызывал в эксперименте снижение количества St. aureus по сравнению с контролем либо снижал рост колоний в два раза.

Полученные данные указывают на определенную антибактериальную активность настоя листа F. viridis в отношении St. aureus. Достоверное снижение прироста бактериальной биомассы установлено для цельного и разбавленного в два раза настоя листьев F. viridis.

Результаты исследования биологически активных веществ листьях F. viridis свидетельствуют о значительном содержании аскорбиновой кислоты, флавоноидов, танидов, каротина и токоферола (таблица 2). Литературные данные свидетельствуют о наличии корелляции между содержанием низкомолекулярных антиоксидантов в ЛРС и антибактериальным действием фитопрепаратов [9].

Полученные в эксперименте данные указывают на антибактериальную активность настоя листьев F. viridis в отношении St. aureus, а также высокое содержание низкомолекулярных антиоксидантов в тканях растения.

Уровень содержания флавоноидов, танидов, каротина, токоферола и витамина С в листьях F. viridis указывает на актуальность дальнейших химиотерапевтических испытаний препаратов указанного сырья с целью последующего внедрения в медицинскую практику. Известно, что указанные биологически активные вещества обладают

ТАБЛИЦА 1.

Влияние настоев листа земляники зеленой на развитие St. aureus

Препарат	Место сбора		
	Окрестности п. Акбулак (Оренбургская область, Акбулакский район)	Полигон Газзавода (Оренбургская область, Оренбургский район	Окрестности с. Асекеево (Оренбургская область, Асекеевский район)
контроль (вода дист)	1 000 000	1 000 000	1 000 000
цельный настой листа земляники зеленой	100 000	10 000	50 000
1/2 настоя	500 000	10 000	100 000
1/4 настоя	500 000	100 000	1 000 000
1/8 настоя	500 000	500 000	1 000 000

ТАБЛИЦА 2.

Содержание биологически активных веществ в сырье (лист) земляники зеленой

Биологически активные вещества	Место сбора образцов сырья		
	Окрестности п. Акбулак (Оренбургская область, Акбулакский район)	Полигон Газзавода (Оренбургская область, Оренбургский район	Окрестности с. Асекеево (Оренбургская область, Асекеевский район)
Таниды %	12,03±0,42	10,11±0,32	9,4±0,13
Флавоноиды мг%	1,48±0,09	1,68±0,09	1,45±0,08
Аскорбиновая кислота мг%	88,96±0,75	96,50±0,64	86,56±0,38
Каротин мг%	17,21±0,17	18,72±0,19	34,53±0,19
Токоферол мг%	-	42,31±0,45	35,05±0,28

антиоксидантным, противовоспалительным, антибактериальным и иммуномодулирующим действием [1].

Перечисленные антиоксиданты относятся к пребиотикам, то есть веществам, способным прямо или опосредованно влиять на фиксацию, выживание и функционирование нормальной микрофлоры кишечника. Следовательно, лист F. viridis может в перспективе пополнить арсенал средств, применяемых для профилактики нарушений микробиоценоза кишечника.

Препараты на основе листа земляники зеленой впервые исследуются на антистафилококковую активность, и результаты антибактериальных испытаний свидетельствуют о перспективности использования данного лекарственного растительного сырья для разработки биологически активных добавок, пищевых продуктов, а также для повышения срока годности товаров косметической и пищевой промышленности. На фоне появления антибиотикоустойчивых форм золотистого стафилококка расширение номенклатуры бактериостатических антистафилококковых средств исследованное сырье представляет интерес для практической медицины, ветеринарии и пищевой промышленности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Н.Ф. Биологические особенности и перспективы использования растений рода Veronica L. (сем.. Scrophulariaceae Juss.) лесостепного и степного Предуралья: автореф. дисс. ... докт. наук. Оренбург. 2010. 542 с.

Gusev N.F. Biologicheskiye osobennosti i perspektivy ispolzovaniya rasteniy roda Veronica L. (sem.. Scrophulariaceae Juss.) lesostepnogo i stepnogo Preduralia: avtoref. diss. ... dokt. nauk. Orenburg. 2010. 542 s.

2. Тиньков А.А. и др. Сравнительный анализ влияния растений семейства подорожниковые на рост E. coli in vitro // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2014. №. 2. С. 1-16.

Tinkov A.A. i dr. Sravnitelnyy analiz vliyaniya rasteniy semeystva podorozhnikovyye na rost E. coli in vitro // Byulleten Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN. 2014. №. 2. S. 1-16.

3. Докучаева Ю.А., Машкова А.А. Биоморфологические особенности Fragaria viridis Duch.(Weston.) оренбургского Предуралья. Наука Красноярья. Биология. Экология. 2012. С. 37.

Dokuchayeva Yu.A., Mashkova A.A. Biomorfologicheskiye osobennosti Fragaria viridis Duch.(Weston.) orenburgskogo Preduralia. Nauka Krasnoyaria. Biologiya. Ekologiya. 2012. S. 37.

4. Simirgiotis M.J., Schmeda-Hirschmann G. Determination of phenolic composition and antioxidant activity in fruits, rhizomes and leaves of the white strawberry (Fragaria chiloensis spp. chiloensis form chiloensis) using HPLC-DAD–ESI-MS and free radical quenching techniques. Journal of Food Composition and Analysis. 2010. Т. 23. № 6. С. 545-553.

5. Докучаева Ю.А., Немерешина О.Н., Гусев Н.Ф. Содержание витаминов в листьях Fragaria viridis Duch.(Weston) степной зоны оренбургского Предуралья. Известия оренбургского государственного аграрного университета. 2015. № 1 (51). С. 140-142.

Dokuchayeva Yu.A., Nemereshina O.N., Gusev N.F. Soderzhaniye vitaminov v listiakh Fragaria viridis Duch.(Weston) stepnoy zony orenburgskogo Preduralia. Izvestiya orenburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta. 2015. № 1 (51). S. 140-142.

6. Jiajun L. et al. Fragaria viridis Duch. distributed in China was certified by classificatory observation and RAPD analysis. Acta Horticulturae Sinica. 2001. Т. 28. № 2. С. 119-122.

7. Wang S.Y., Lin H.S. Antioxidant activity in fruits and leaves of blackberry, raspberry, and strawberry varies with cultivar and developmental stage. Journal of agricultural and food chemistry. 2000. Т. 48. № 2. С. 140-146.

8. Ревякина В.А. Атопический дерматит у детей. Осложненные формы. Лечащий врач. 2003. Т. 3. С. 53-56.

Revyakina V.A. Atopicheskiy dermatit u detey. Oslozhnennyye formy. Lechashchiy vrach. 2003. T. 3. S. 53-56.

9. Биргер М.О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам. М.: Медицина.1982.

Birger M.O. Spravochnik po mikrobiologicheskim i virusologicheskim metodam. M.: Meditsina.1982.

УДК: 615.32:547.97

Код специальности ВАК: 14.04.02

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЕ СЛАБИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ СЕННЫ АЛЕКСАНДРИЙСКОЙ

В.А. Куркин, А.А. Шмыгарева, А.Н. Саньков,
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет»

Куркин Владимир Александрович *– e-mail: kurkinvladimir@yandex.ru*

Разработана технология получения густого экстракта плодов сенны александрийской (Senna alexandrina Mill.) и решены вопросы его стандартизации. Проведено исследование слабительного действия густого экстракта из плодов сенны александрийской, полученного с использованием ресурсосберегающих технологий. В результате изучения условий экстракции антрагликозидов из плодов сенны александрийской определены оптимальные параметры: методом экстрагирования выбрана перколяция, соотношение «сырье – экстрагент» – 1:10, экстрагент – спирт этиловый 40%.

Ключевые слова: сенна александрийская, Senna alexandrina Mill., растительное сырье, антрагликозиды, густой экстракт.

The developed technology of manufacturing of thick fruit extract of Senna alexandrina Mill. and the questions of his standardization are decided. The study of the laxative action of the thick extract of Senna alexandrina fruits, produced using resource-saving technologies was carried out. As result of the study of the extraction conditions of anthraglycosides from Senna alexandrina fruits the optimal parameters were determined: selected method of extraction is percolation, the ratio of raw materials - extractant is 1:10, extractant – ethyl alcohol 40%.

Key words: Senna alexandrina Mill., herbal drugs, anthraglycosides, phytopharmaceuticals, thick fruit extract.

Введение

На сегодняшний день ассортимент слабительных средств растительного происхождения насчитывает около 20 наименований [1]. В качестве растительного сырья для получения слабительных препаратов можно отметить кору крушины Cortex Frangulae, корни ревеня Radix Rhei, листья сенны Folium Sennae, масло касторовое Oleum Ricini, слоевища морской капусты Laminaria saccharina [2]. При этом доминирующим источником получения указанных препаратов являются листья сенны александрийской Senna alexandrina Mill. Родиной сенны является Северная Африка. В странах СНГ она возделывается как однолетняя культура. В Центральной Азии, преимущественно в специализированных хозяйствах Южного Казахстана (Чимкентская область) и Туркменистана, культивируется в РФ [3]. Сырьем сенны александрийской являются не только листья, но и плоды [4]. Ранее нами проведено исследование по определению содержания суммы антраценпроизводных в плодах и листьях сенны александрийской, в плодах содержание составляет от 1,30 до 1,50%, в листьях – от 1,21 до 1,88% (в пересчете на сеннозид В) [5]. Соответственно плоды и листья сенны александрийской имеют приблизительно одинаковый уровень содержания антраценпроизводных. В связи с этим актуальной является проблема разработки новых лекарственных препаратов на основе плодов сенны александрийской.

Цель исследования: разработка технологии получения и стандартизация густого экстракта из плодов сенны александрийской (Senna alexandrina Mill.), а также изучение слабительной активности нового лекарственного препарата «Густой экстракт сенны александрийской».

Материал и методы

Объектом исследования служили образцы плодов сенны александрийской, собранные в период плодоношения (октябрь, 2014 г.) в Индии.

Электронные спектры измеряли на спектрофотометре «UNICO-2800» в кюветах с толщиной слоя 10 мм.

Упаривание проводили под вакуумом с использованием испарителя ротационного марки «ИР-1 ЛТ».

Экстрагирование плодов сенны александрийской проводили разными методами (модифицированной мацерацией, перколяцией и реперколяцией) из навесок одной и той же выборки сырья, при одинаковых условиях, соотношение сырье / экстрагент составляет 1:10. Извлечения представляли собой темную, мутную жидкость, а при отстаивании образовывался осадок. В качестве экстрагента использовали спирт этиловый 40% (как показавший преимущества в фармакологических экспериментах).

Модифицированная мацерация. Сырье делили на три равные части. Первую часть настаивали 12 часов, вторую – 6 часов, третью – 30 мин на кипящей водяной бане. Далее сырье отжимали, извлечение отстаивали двое суток на холоде (при температуре 8°С) для осаждения балластных веществ, затем отфильтровывали [6–8].

Перколяция. Метод перколяции включает три последовательно протекающие стадии: намачивание сырья (набухание сырья), настаивание, собственно перколяция. Экстракция осуществлялась с использованием лабораторного перколятора. Перколяцию проводили по методике ГФ СССР XI издания [6].

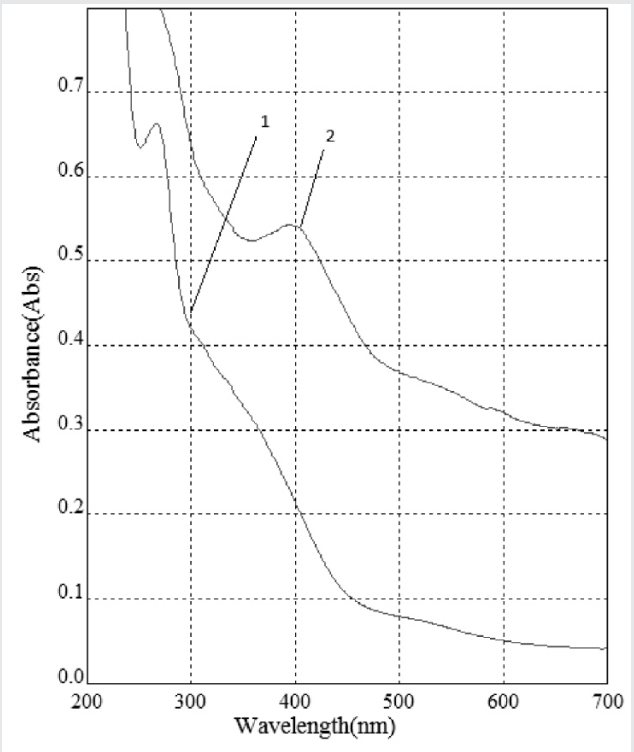


РИС. 1.
Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора (2) густого экстракта плодов сенны александрийской.

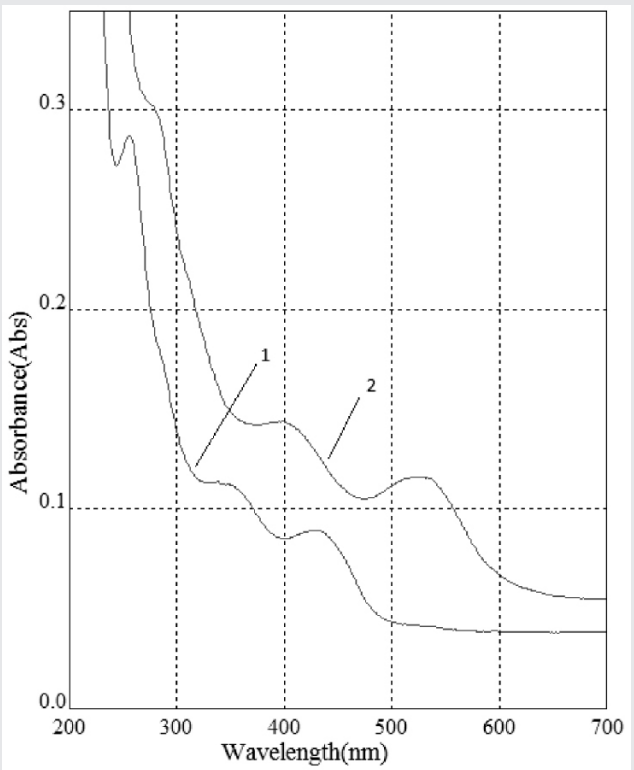


РИС. 2.
Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора (2) сеннозида В.

Реперколяция. Проводили с использованием батареи из трех лабораторных перколяторов по методике ГФ СССР XI издания [6].

Оценку слабительного эффекта проводили с помощью следующей методики. Белые беспородные крысы-альбиносы обоих полов массой 300 г, накормленные последний раз за 6 часов до эксперимента (стандартный рацион вивария), были помещены отдельно в клетки, застеленные чистой фильтровальной бумагой. Опытные и контрольные группы были составлены из 10 животных каждая. Исследуемые препараты вводили животным в опытных группах внутрижелудочно в объемах, эквивалентных дозировкам 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг, 150 мг/кг, 200 мг/кг, 300 мг/кг в пересчете на антраценпроизводные (таблаца 3). В случае большого объема вводимых препаратов (более 8 мл) густой экстракт разводили в меньшем объеме воды (таблица 4). Параллельно проводился контроль (вода – для изучения слабительного действия водных извлечений антраценсодержащих растений).

Через 18 часов после введения изучаемых образцов подсчитывалось общее количество фекалий от каждого животного всех анализируемых групп. Процент увеличения кала и доли влажных фекалий от их общего количества считался слабительным эффектом.

Результаты и их обсуждение

На основании проведенных исследований выбран метод экстрагирования – перколяция, и подобраны оптимальные условия экстрагирования из плодов сенны александрийской (таблица 1).

Полученное очищенное извлечение упаривали под вакуумом для отгонки экстрагента на роторном испарителе модели «ИР-1 ЛТ» для получения густого экстракта из плодов сенны александрийской с влажностью не более 25%.

В ходе разработки методики количественного определения суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской изучены УФ-спектры густого экстракта и стандартного раствора сеннозида В. Исследование УФ-спектров показало, что максимум поглощения щелочно-аммиачного раствора густого экстракта плодов сенны александрийской в длинноволновой области спектра находится при 530+2 нм (рис. 1), что соответствует спектральным характеристикам и других антраценпроизводных [9].

В длинноволновой области электронного спектра щелочно-аммиачного раствора сеннозида В также наблюдается четкий максимум поглощения при 530+2 нм (рис. 2). Следовательно, в качестве аналитической длины волны может быть использовано значение 530 нм, а стандартным образцом может служить доминирующий антрагликозид – сеннозид В, причем в случае отсутствия стандарта в расчетной формуле может быть использовано теоретическое значение удельного показателя поглощения (Е) – 240.

Методика количественного определения суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской.

Около 0,2 г (точная навеска) густого экстракта плодов сенны александрийской растворяют при нагревании в 30 мл 40% спирта этилового в колбе емкостью 100 мл. Полученный раствор переносят количественно в мерную колбу на 50 мл, доводят объем до метки 40% спиртом этиловым и перемешивают (раствор А).

1 мл раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором (испытуемый раствор Б). Раствор Б помещают в колбу емкостью 50 мл и нагревают в течение 15 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 530 нм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Примечание: Приготовление раствора сеннозида В-стандартного образца. Около 0,02 г (точная навеска) сеннозида В помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 30 мл 70% этилового спирта при нагревании на водяной бане. После охлаждения содержимого колбы до комнатной температуры доводят объем

ТАБЛИЦА 1.

Результаты количественного содержания суммы антраценпроизводных в извлечении плодов сенны александрийской на спирте этиловом 40% (1:10) в зависимости от способа получения

№	Метод экстрагирования	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на сеннозид В, %
1	Мацерация	0,18±0,002
2	Перколяция	0,22±0,003
3	Реперколяция	0,12±0,002

ТАБЛИЦА 2.

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской

n	f	$\overline{X}$	S	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %
11	10	10,2	0,201	95	2,23	±0,45	±4,40

ТАБЛИЦА 3.

Характеристика лекарственного препарата на основе плодов сенны александрийской, вводимых животным

Название лекарственного препарата	Содержание антраценпроизводных в пересчете на сеннозид В (сенна), в %	Объем вводимого препарата, г (препарат предварительно растворялся в необходимом объеме воды)	Доза вводимого препарата в пересчете на антраценпроизводные
Густой экстракт плодов сенны александрийской	10,2	0,014	5 мг/кг
		0,03	10 мг/кг
		0,04	15 мг/кг
		0,06	20 мг/кг
		0,07	25 мг/кг

ТАБЛИЦА 4.

Результаты изучения слабительного действия фитопрепарата на основе плодов сенны александрийской

Название лекарственного препарата	Средняя масса фекалий, г				
	Доза вводимого препарата (в пересчете на антраценпроизводные)				
	5 мг/кг	10 мг/кг	15 мг/кг	20 мг/кг	25 мг/кг
Контроль (с водной нагрузкой 3 мл)	1,242				
Густой экстракт плодов сенны александрийской	2,65	4,26	4,44	4,83	4,28

раствора 70% этиловым спиртом до метки (раствор А сеннозида В). 1 мл раствора А сеннозида В помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором (испытуемый раствор Б). Раствор Б помещают в колбу емкостью 50 мл и нагревают в течение 15 мин на кипящей водяной бане с обратным холодильником. После охлаждения измеряют оптическую плотность раствора Б на спектрофотометре при длине волны 530 нм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную.

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской в процентах (Х) в пересчете на сеннозид В вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D * m_0 * 50 * 1 * 50 * 100}{D_0 * m * 50 * 1 * 25},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора;

D_o – оптическая плотность раствора РСО сеннозида В;

m – масса густого экстракта, г;

m_o – масса РСО сеннозида В, г;

При отсутствии стандартного образца сеннозида В для расчета содержания суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской в процентах (Х) может быть использована упрощенная формула расчета:

$$X = \frac{D * 50 * 50}{m * 240 * 1},$$

где D – оптическая плотность испытуемого раствора;

240 – удельный показатель поглощения ($E^{1\%}_{1см}$) щелочно-аммиачного раствора РСО сеннозида В при 530 нм.

Содержание суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны (пересчете на сеннозид В) варьирует от 10,0±0,02 до 10,3±0,02%.

Результаты статистической обработки проведенных опытов показывают, что ошибка единичного определения суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны с доверительной вероятностью 95% составляет ±4,40%.

Метрологические характеристики метода количественного определения суммы антраценпроизводных в густом экстракте плодов сенны александрийской представлены в таблице 2.

Результаты исследования слабительного действия густого экстракта плодов сенны александрийской свидетельствуют о выраженном фармакологическом эффекте. Так, на фоне действия препарата на основе плодов сенны александрийской максимальный слабительный эффект достигается в дозе 20 мг/кг (таблица 3).

Выводы

1. Изучены условия экстракции антрагликозидов из плодов сенны александрийской; определены оптимальные условия: методом экстрагирования выбрана перколяция, соотношение сырье / экстрагент» – 1:10, экстрагент – спирт этиловый 40%.

2. Разработана технология получения густого экстракта плодов сенны александрийской и решены вопросы его стандартизации.

3. В ходе фармакологических экспериментов установлена статистически значимая слабительная активность густого экстракта плодов сенны александрийской.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справочник РЛС: лекарственные средства и препараты. Инструкция, применение, описание [Электронный ресурс]. Электрон. дан. 2011. Режим доступа: http://www.rlsnet.ru - Загл. с экрана.

Spravochnik RLS: lekarstvennye sredstva i preparaty. Instruktsiya, primenenie, opisanie [Elektronnyy resurs]. Elektron. dan. 2011. Rezhim dostupa: http://www.rlsnet.ru - Zagl. s ekrana.

2. Куркин В.А. Основы фитотерапии: Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2009. 963 с.

Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii: Uchebnoe posobie dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. Samara: «Ofort»; GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2009. 963 s.

3. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов. Изд. 2-е, перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. 1239 с.

Kurkin V.A. Farmakognoziya: uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. 2-e izd., pererab. I dop. Samara: «Ofort», GOU VPO «SamGMU Roszdrava», 2007. 1239 s.

4. European Pharmacopoeia. 6-th Ed. Rockville: United States Pharmocopoeial Convention, Inc., 2008.

5. Куркин В.А., Шмыгарева А.А. Новые подходы к стандартизации листьев сенны. Химия растительного сырья. 2016. № 1. С. 71-77.

Kurkin V.A., Shmygareva A.A. Novye podkhody k standartizatsii list'yev senny. Khimiya rastitel'nogo syr'ya. 2016. № 1. S. 71-77.

6. Государственная фармакопея СССР. Одиннадцатое издание. Вып. 2. М. 1990. 400 с.

Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. Odinnadtsatoe izdanie. Vyp. 2. M. 1990. 400 s.

7. Государственная фармакопея Российской Федерации: Вып. 3. МЗ РФ. 13-е изд. М.: Медицина, 2015. 1294 с.

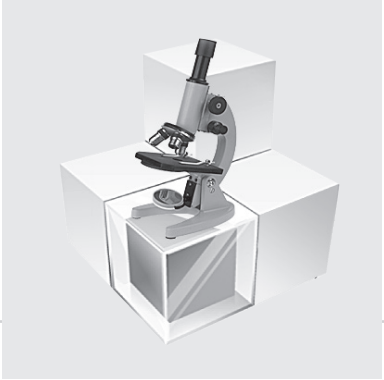
Gosudarstvennaya farmakopeya Rossiyskoy Federatsii: Vyp. 3. MZ RF. 13-e izd. M.: Meditsina, 2015. 1294 s.

8. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. Промышленная технология лекарств: учебник для вузов: в 2-х т. Т. 2. Харьков, 2002. 650 с.

Chueshov V.I., Chernov M.Yu., Khokhlova L.M. Promyshlennaya tekhnologiya lekarstv: uchebnik dlya vuzov: v 2-kh t. T. 2. Khar'kov, 2002. 650 s.

9. Зайцева Н.В. Сравнительное исследование химического состава различных органов щавеля конского. Аспирантский вестник Поволжья. 2012. № 5-6. С. 279-281.

Zaytseva N.V. Sravnitel'noe issledovanie khimicheskogo sostava razlichnykh organov shchavelya konskogo. Aspirantskiy vestnik Povolzh'ya. 2012. № 5-6. S. 279-281.



ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДИССЕРТАЦИОННЫМ ТЕМАМ

УДК: 618.2.48:616.155.194.8-053.31

Код специальности ВАК: 14.01.08

ВЛИЯНИЕ ВРЕМЕНИ КЛЕММИРОВАНИЯ ПУПОВИНЫ НА РАЗВИТИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ПОЛУГОДИЯ ЖИЗНИ

О.В. Халецкая[1], С.А. Лукичев[2], Е.Е. Яцышина[1],

[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,

[2]Филиала № 1 ГБУЗ НО «Городецкая центральная районная больница», Заволжская городская больница

Халецкая Ольга Владимировна *– e-mail: ovh14@mail.ru*

В статье представлена оценка влияния времени клеммирования пуповины на развитие железодефицитных состояний у детей первого полугодия жизни. На основании изучения гематологических и феррокинетических показателей у 90 пар мать-новорожденный и последующем динамическом контроле указанных показателей у детей в возрасте 1, 3 и 6 месяцев жизни установлено, что клеммирование пуповины в сроки более 30 секунд после рождения достоверно снижает риск развития железодефицитных состояний, в том числе и железодефицитной анемии, у детей первого полугодия жизни.

Ключевые слова: дети, железодефицитные состояния, клеммирование пуповины.

The article presents evaluation of the effecting of time of cord clamping on the development of iron-deficiency States in infants of the first six months of life. Based on the study of hematological and ferro-kinetic indicators 90 the mother-infant pairs and the subsequent dynamic control of these parameters in children aged 1, 3 and 6 months of life found that cord clamping in terms of more than 30 seconds after birth significantly reduces the risk of iron-deficiency States, including iron deficiency anemia in children in the first six months of life.

Key words: children, iron deficiency states, time of cord clamping.

Введение

По данным ВОЗ, в начале XXI века железодефицитные состояния отмечаются у 1,5–2,0 млрд человек на планете, в то время как в 80-х годах XX века их количество составляло около 200 млн, что свидетельствует о многократном росте данной патологии за относительно короткий промежуток времени [1, 2, 3]. В России только за последнее десятилетие XX века частота железодефицитной анемии возросла в 6,3 раза [4] и продолжает возрастать в настоящее время. Категориями, наиболее склонными к развитию данной патологии, являются дети раннего возраста, подростки, женщины фертильного возраста, особенно беременные и кормящие женщины [3]. В развитых странах Европы около 12% женщин фертильного возраста имеют железодефицитную анемию, а скрытый дефицит железа наблюдается почти у половины данной категории женщин [5].

Частота железодефицитных состояний среди детского населения подвержена значительным колебаниям в зависимости от возраста, пола и региона проживания. Так, согласно данным ряда авторов, дефицит железа определяется у 20–25% младенцев, 43% детей в возрасте до 4 лет и до 50% подростков [2, 6]. В свою очередь ряд авторов отмечают преобладание железодефицитных состояний у детей раннего возраста (30–60%) над школьниками (17,5–40%) [7]. В исследовании, проведённом в Institute for Nutrition Research, University of Oslo, показано, что в Норвегии частота выявления железодефицитной анемии у детей первого полугодия жизни составляет 3%, во втором полугодии увеличивается втрое и составляет 10%, незначительно увеличиваясь к двум годам до 12% [8].

В странах с низким социально-экономическим уровнем у детей, страдающих различными дефицитными состояниями, дефицит железа является самым частым микронутриентным недостатком. В индустриальных странах, несмотря на то, что дефицитные состояния в последнее время стали встречаться значительно реже, дефицит железа остаётся самой распространённой причиной развития анемии у детей раннего возраста [3, 9].

Возможным методом профилактики железодефицитных состояний у детей первого года жизни является отсроченное пережатие пуповины при рождении. По данным отечественной и зарубежной литературы нет чётких данных о том, что считать «ранней» или «отсроченной» перевязкой пуповины. Также в настоящее время нет чётко сформулированных рекомендаций по обязательному применению отсроченного пережатия пуповины [10].

Существует мнение о том, что отсроченное пережатие пуповины может увеличить для новорождённого риск развития полицитемии, гипербилирубинемии, патологии сердечной и дыхательной систем. Оно поддерживается ограниченным числом небольших обсервационных испытаний, большинство из которых были проведены в 1960-е и 1970-е гг. Данный метод не требует затрат, однако потребует определённого обучения медицинского персонала, особенно в выявлении признаков и симптомов респираторного дистресса или других осложнений у новорождённых, требующих безотлагательной помощи.

Все выше изложенное послужило основанием для проведения данного научного исследования.

Цель исследования: оценить влияние времени клеммирования пуповины на развитие железодефицитных состояний у детей первого полугодия жизни.

Материал и методы

В исследование включено 90 пар мать–новорожденный, которые находились под динамическим наблюдением в родильном отделении Филиала № 1 ГБУЗ Нижегородской области «Городецкая ЦРБ» – Заволжская городская больница. Пары были разделены на три группы в зависимости от времени клеммирования пуповины: первая группа – до 30 сек., вторая – 30-60 сек., третья группа – более 60 сек. после рождения. В каждую группу включено по 30 пар мать–новорожденный. Критерии включения в исследование: самостоятельное наступление беременности (без предшествующего бесплодия), естественное родоразрешение, гестационный возраст ребенка при рождении 35–42 недели, отсутствие признаков асфиксии и дистресс-синдрома при рождении, грудное вскармливание с рождения.

При включении в исследование у женщин анализировалось течение беременности; при поступлении женщин в родильное отделения для родоразрешения проводилось клиническое обследование, оценивались гематологические (уровень гемоглобина – HGB, уровень эритроцитов - RBC, уровень гематокрита – Htc, цветовой показатель – ЦП) и феррокинетические (уровень сывороточного железа – sFe, уровень сывороточного ферритина – sFn) показатели. Новорожденным также проводилось клиническое обследование, изучались аналогичные показатели крови и метаболизма железа на 2–3-й день жизни.

После выписки из родильного дома дети находились под динамическим наблюдением. В возрасте одного, трёх и шести месяцев проводилась оценка физического развития центильным методом и оценка нервно-психического развития пациентов в соответствии с принятыми критериями в педиатрии. В эти же сроки оценивались гематологические (гемоглобин, эритроциты, гематокрит) и феррокинетические (сывороточное железо и сывороточный ферритин) показатели.

Уровень гемоглобина (HGB) и эритроцитов (RBC) исследовался на гематологическом автоматическом анализаторе Mythic 18 («Orphee», Швейцария). На биохимическом полуавтоматическом анализаторе CLIMA MC-15 (PAL, Испания) определяли уровень сывороточного железа (sFe) и уровень сывороточного ферритина (sFn) с использованием наборов реактивов IronFSDiaSys и FerritinFSDiaSys. Общий объём забираемой у новорождённых крови составил около 2 мл (для определения гематологических показателей около 1 мл, для феррокинетических – около 1 мл).

Полученные данные были обработаны статистически, в соответствии с положениями доказательной медицины, с применением компьютерного анализа и интегрированного пакета прикладных программ Statistica 10.0, Excel на базе операционной системы Windows 7. Результат представлен в виде Me [25; 75]. Для сравнения групп были использованы статистические критерии Краскела-Валлиса (H) и Манна-Уитни (U).

Результаты и их обсуждение

Анализ менструальных функций, перенесённых гинекологических и соматических заболеваний не выявил достоверных различий у женщин в сравниваемых группах.

Женщины из всех групп достоверно не различались между собой по порядковому номеру родов (χ^2=6,788, p=0,559).

Также женщины сравниваемых групп не отличались между собой по особенностям течения беременности. Среди значимых перинатальных факторов риска, по данным исследования, никотиновая зависимость отмечалась у трёх (10%) женщин из первой группы, у двух (6,7%) – из второй и у двух (6,7%) – из третьей (χ^2=0,310, p=0,856); беременность осложнилась гестозом лёгкой степени у четырёх женщин (13,4%) из первой группы, у двух (6,7%) из второй и у одной (3,3%) из третьей (χ^2=2,169, p=0,338); угроза выкидыша (либо преждевременных родов) во время беременности отмечалась у трёх (10%) женщин из первой группы, у одной (3,3%) из второй и у четырёх (13,4%) из третьей (χ^2=1,921, p=0,383).

У 11 женщин из первой группы (36,7%) во время беременности отмечалась железодефицитная анемия лёгкой степени и у одной (3,3%) – средней степени тяжести. Во второй группе железодефицитная анемия легкой степени во время беременности выявлена у 11 женщин (36,7%), в третьей группе анемия лёгкой степени выявлена у 8 (26,7%) женщин, а средней степени – у двух (6,7%) (χ^2=0,287, p=0,886). Данная патология выявлена у всех пациенток во втором и третьем триместрах беременности. Препараты железа в стандартных дозировках перорально во время беременности получали 15 (50%) женщин из первой группы, 13 (43,3%) – из второй и 11 (36,7%) – из третьей. Лабораторный контроль феррокинетических показателей у женщин, получавших во время беременности препараты железа, не проводился.

Таким образом, женщины сравниваемых групп не имели значимых достоверных различий в состоянии здоровья, факторах риска перинатальных нарушений, в течении беременности и выявлении железодефицитных состояний.

ТАБЛИЦА 1.
Гематологические и феррокинетические показатели женщин при поступлении в родильное отделение

Показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
HGB, г/л	118 [109; 127]	117 [111; 125]	119 [107; 124]	0,354	0,837
RBC, 10^{12}/л	4,0 [3,7; 4,1]	4,0 [3,7; 4,1]	4,0 [3,8; 4,1]	0,148	0,928
Htc,%	37,5 [34,4; 39,3]	38,0 [36,4; 39,7]	38,0 [35,3; 41,0]	3,914	0,089
ЦП	0,89 [0,86; 0,95]	0,90 [0,88; 0,92]	0,90 [0,88; 0,92]	0,869	0,647
sFe, мкмоль/л	12,5 [10,3; 16,4]	11,4 [10,3; 15,7]	13,9 [10,4; 18,9]	1,938	0,37
sFn, мкг/л	19,0 [11,9; 25,8]	13,5 [9,0; 23,6]	18,0 [6,3; 25,8]	2,222	0,329

ТАБЛИЦА 2.
Антропометрические показатели у новорождённых при рождении в сравниваемых группах

Антропометрические показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
Вес тела, г	3405 [3100; 3703]	3445 [3193; 3740]	3495 [3063; 3723]	0,263	0,876
Длина тела, см	49 [48; 50]	50 [49; 51]	50 [48; 51]	1,972	0,373

ТАБЛИЦА 3.
Уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у новорождённых сравниваемых групп на 2–3-й день жизни

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
HGB, г/л	202 [192; 213]	224 [208; 232]	224 [208; 232]	11,528	0,003
RBC, 10^{12}/л	5,9 [5,6; 6,0]	6,6 [6,2; 6,7]	6,5 [6,3; 6,7]	20,855	0,000
Htc,%	63 [61,2; 65]	68,7 [65,7; 71,4]	69,5 [63,3; 74,0]	18,154	0,000

ТАБЛИЦА 4.
Сравнение уровня гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у новорождённых на 2–3-й день жизни по критерию Манна-Уитни (U)

	1-2 группы	1-3 группы	2-3 группы
HGB, г/л	U=253, p=0,003	U=253, p=0,003	U=420, p=0,667
RBC, 10^{12}/л	U=173, p=0,000	U=195, p=0,000	U=439, p=0,875
Htc,%	U=198, p=0,000	U=206, p=0,000	U=408, p=0,539

ТАБЛИЦА 5.
Цветовой показатель, уровень сывороточного железа и сывороточного ферритина у новорождённых сравниваемых групп на 2–3-й день жизни

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
ЦП	1,03 [1,00; 1,08]	1,03 [1,00; 1,04]	1,03 [1,02; 1,04]	0,79	0,673
sFe, мкмоль/л	19,7 [13,9; 24,8]	23,6 [18,5; 26,7]	22,5 [20,0; 27,9]	2,58	0,275
sFn, мкг/л	99,5 [56; 185,5]	113 [71,5;178,5]	120 [72; 140]	0,426	0,808

ТАБЛИЦА 6.
Уровень гемоглобина, эритроцитов, цветовой показатель, уровень сывороточного железа и сывороточного ферритина у детей сравниваемых групп в возрасте 1-го месяца

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
HGB, г/л	136 [127; 143]	140 [130; 147]	140 [132; 145]	3,005	0,222
RBC, 10^{12}/л	4,3 [4.0; 4,4]	4,3 [4,2; 4,5]	4,3 [4,2; 4,6]	2,799	0,246
ЦП	0,96 [0,92; 1,00]	0,96 [0,91; 1,00]	0,97 [0,93; 1,00]	0,404	0,816
sFe, мкмоль/л	17,0 [13,8; 20,6]	17,7 [15,6; 19,7]	16,6 [14,3; 19,8]	2,33	0,311
sFn, мкг/л	122 [86; 170]	129 [90; 158]	125 [89; 154]	0,019	0,990

ТАБЛИЦА 7.
Уровень гемоглобина, эритроцитов, цветовой показатель у детей сравниваемых групп в возрасте трёх месяцев

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
HGB, г/л	123 [116; 125]	123 [118; 127]	124 [118; 126]	2,229	0,237
RBC, 10^{12}/л	4,0 [3,9; 4,2]	4,1 [3,9; 4,2]	4,1 [3,9; 4,3]	1,911	0,384
ЦП	0,91 [0,89; 0,92]	0,90 [0,88; 0,93]	0,91 [0,88; 0,93]	0,284	0,867

ТАБЛИЦА 8.
Уровень сывороточного железа и сывороточного ферритина у детей сравниваемых групп в возрасте трёх месяцев

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
sFe, мкмоль/л	13,2 [10,5; 14,2]	14,2 [11,8; 16,9]	14,7 [13,0; 17,5]	6,939	0,031*
sFn, мкг/л	80 [44; 112]	102 [75; 141]	113 [66; 136]	5,336	0,007*

Примечание: ** p<0,05.*

На момент поступления в родильное отделение женщины из всех групп достоверно не различались между собой по гематологическим и феррокинетическим показателям (таблица 1).

Железодефицитные состояния (железодефицитная анемия, латентный дефицит железа) во время пребывания в роддоме выявлены у 24 женщин (80%) в первой группе, 25 (76,6%) – во второй и 24 (80%) – в третьей (χ^2=0,145, p=0,930).

Время клеммирования пуповины в первой группе составило 16 [13; 22] сек., во второй - 45 [39; 50] сек., в третьей – 75 [68; 82] сек.

В 1-й группе родились 15 мальчиков (50%) и 15 девочек (50%), во 2-й группе 18 мальчиков (60%) и 12 (40%) девочек, в 3-й группе 18 мальчиков (60%) и 12 (40%) девочек (χ^2=0,814, p=0,665). Новорождённые из трёх групп при рождении достоверно не различались между собой по массе и длине тела (таблица 2).

Новорождённые из трёх групп достоверно различались между собой по уровню гемоглобина, эритроцитов, гематокрита; причём дети из второй и третьей групп имели достоверно более высокие показатели, чем дети из первой группы. Достоверных различий между данными показателями у детей из второй и третьей группы выявлено не было (таблицы 3, 4).

По цветовому показателю, уровню сывороточного железа и сывороточного ферритина дети из сравниваемых групп между собой достоверно не различались (таблица 5).

Все дети были приложены к груди в течение 20 минут после рождения и находились на грудном вскармливании во время пребывания в роддоме. На первом месяце жизни на естественном вскармливании находились 27 детей (90%) из первой группы, 28 (93,3%) – из второй и 27 (90%) – из третьей (χ^2=0,274, p=0,871). В возрасте трёх месяцев число таких детей составило 18 (60%), 16 (53,4%), 17 (56%) человек соответственно, а в возрасте шести месяцев – 11 (36,7%), 10 (33,3%), 12 (40%) человек в первой, второй и третьей группах соответственно (χ^2=0,271, p=0,873). В питании детей использовались адаптированные молочные смеси соответственно возрасту.

После выписки из родильного дома дети находились под динамическим наблюдением. В месячном возрасте железодефицитная анемия не выявлена ни у одного ребёнка из трёх групп. Дети из разных групп достоверно не различались между собой по уровню гемоглобина, эритроцитов, цветовому показателю, уровню сывороточного железа и сывороточного ферритина (таблица 6).

В трёхмесячном возрасте железодефицитная анемия выявлена у двоих детей (6,5%) из первой группы, у одного ребёнка (3%) из второй и у одного (3%) из третьей группы сравнения. Однако дети из разных групп достоверно не отличались между собой по уровню гемоглобина, эритроцитов, цветовому показателю (таблица 7).

Помимо этого, по данным лабораторных показателей у четырёх детей (13,3%) из первой группы, трёх (10%) из второй и двух (6,7%) из третьей выявлено наличие дефицита железа в организме без признаков анемии. У детей из первой группы уровень сывороточного железа и сывороточного ферритина оказался достоверно ниже, чем у детей из второй и третьей групп, причём данные показатели во второй и третьей группах не различались между собой (таблицы 8, 9). Клинически значимых причин развития железодефицитных состояний у детей (нарушение вскармливания, острые заболевания, кровотечения, хирургическая патология и т. д.) выявлено не было.

В шестимесячном возрасте железодефицитная анемия выявлена у пятерых детей (16,7%) из первой группы, трёх (10%) из второй и двух (6,7%) из третьей. Также дефицит железа без изменения гематологических показателей лабораторно выявлен у девяти (30%), шести (20%) и пяти (16,7%) детей в первой второй и третьей группах соответственно. При этом у детей из первой группы были достоверно более низкими показатели гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа и сывороточного ферритина по сравнению с детьми из второй и третьей групп (таблицы 10, 11).

Аналогичны ситуации в трёхмесячном возрасте, в возрасте шести месяцев явных причин развития железодефицитных состояний у детей выявлено не было.

ТАБЛИЦА 9.

Сравнение уровня сывороточного железа и сывороточного ферритина у детей в возрасте трёх месяцев по критерию Манна-Уитни (U)

	1-2 группы	1-3 группы	2-3 группы
sFe, мкмоль/л	U=284, p=0,009	U=269,5, p=0,007	U=411, p=0,56
sFn, мкг/л	U=317, p=0,049	U=313,5, p=0,042	U=436,5, p=0,842

ТАБЛИЦА 10.

Уровень гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа и сывороточного ферритина у детей сравниваемых групп в возрасте шести месяцев

Лабораторные показатели	1-я группа n=30	2-я группа n=30	3-я группа n=30	H	p
	Me [25; 75]	Me [25; 75]	Me [25; 75]		
HGB, г/л	124 [117; 126]	127 [124; 130]	129 [125; 131]	10,57	0,005*
RBC, 10^{12}/л	4,2 [4,0; 4,3]	4,3 [4,2; 4,4]	4,4 [4,2; 4,5]	8,374	0,015*
sFe, мкмоль/л	9,6 [7,2; 12,4]	12,6 [8,5; 14,6]	13,5 [11,4; 14,5]	7,077	0,029*
sFn, мкг/л	51 [18; 78]	64 [28; 110]	87 [42; 105]	8,919	0,011*

***Примечание:** * p<0,05.*

ТАБЛИЦА 11.

Сравнение уровня гемоглобина, эритроцитов, сывороточного железа и сывороточного ферритина у детей в возрасте шести месяцев по критерию Манна-Уитни (U)

	1-2 группы	1-3 группы	2-3 группы
HGB, г/л	U=282,5, p=0,012	U=249, p=0,003	U=389,5, p=0,373
RBC, 10^{12}/л	U=272,5, p=0,008	U=293, p=0,019	U=428, p=0,752
sFe, мкмоль/л	U=295, p=0,033	U=271,5, p=0,012	U=449, p=0,944
sFn, мкг/л	U=284, p=0,013	U=269,5, p=0,007	U=422, p=0,686

Выводы

Клеммирование пуповины в сроки более 30 секунд после рождение снижает риск развития железодефицитных состояний, в том числе и железодефицитной анемии, у детей первого полугодия жизни. Данная тенденция более выражена в шестимесячном возрасте по сравнению с трёхмесячным возрастом.

С учётом вероятной эффективности данной методики и её малой затратности целесообразно рекомендовать отсроченное клеммирование пуповины у новорожденного с целью профилактики железодефицитных состояний у детей первого полугодия жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnson-Wimbley T.D., Graham Y. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in the 21st century. Therap Adv Gastroenterol. 2011. № 4 (3). P. 177-184.

2. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в акушерстве и гинекологии. Грани проблемы. Современное лечение. Русский медицинский журнал. 2011. № 1. С. 24-34.

Tishomirov A.L., Sarsania S.I., Nochevkin E.V. Zhelezodeficitnie sostoianiа v akusherstve i ginecologii. Grani problemi. Sovremennoe lechenie. Russkii medicinskii zurnal. 2011. №1. S. 24-34.

3. Iron deficiency anemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: World Health Organization. 2001 (document WH0/NHD/01.3).

4. Хитров М.В., Охапкин М.Б., Ильяшенко И.Н. Анемия беременных. Пособие для врачей и интернов. Издание 2-е перераб. и доп. Ярославль. 2002.

Hitrov M.V., Ohapkin M.B., Il'iashenko I.N. Anemia beremennih. Posobie dlia vrachei. Iaroslavl'. 2002.

5. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ et al. Diagnosis andmanagement of iron deficiensy anaemia: a clinical update. Med J Aust. 2010. № 193 (9). P. 525-532.

6. Osendarp S, Murray-Kolb L, Black M. Case study on iron in mental development – in memory of John Beard (1947–2009). Nutr. Rev. 2010. № 68 (1). P. 48–52.

7. Шабалов Н.П. Детские болезни: учебник. 6-е изд. Т. 1. СПб.: Питер, 2008.
Shabalov N.P. Detskie bolezni: ychebnik. T. 1. SPb.: Piter, 2008.

8. Hay G., Standstad B., Whitelaw A., Borch-Iohnsen B. Iron status in a group of Norwegian children aged 6-24 month. Acta Pediatr. 2004. № 93 (5). P. 592-598.

9. United Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition and International Food Policy Research Institute. Fourth Report of the World Nutrition Situation. Geneva. Switzerland: Union Nations Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition. 2000.

10. Eileen K. Hutton et al. Late vs Early Clamping of the Umbilical Cord in Full-term Neonates: Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials. JAMA. 2007. № 297. P. 1241-1252.

УДК: 616-003.96-053.31-092

Код специальности ВАК: 14.03.03

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПРОЦЕССОВ АДАПТАЦИИ И КОМПЕНСАЦИИ В НЕОНАТОЛОГИИ

В.А. Гераськин[1], Т.Е. Потемина[1], Н.В. Гераськина[2],
[1]ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»,
[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»

Гераськин Владимир Анатольевич *– e-mail: gvarm@mail.ru*

Статья содержит данные о патофизиологических особенностях формирующихся экстремальных состояний. В постреанимационном периоде обычные по силе экзогенные факторы способны вызывать глубокое повреждение при быстром изменении скоростных и частотных параметров. Исследования развития адаптивных и компенсаторных реакций в условиях интенсивной терапии. Особое внимание обращается на особенности качественных и количественных показателей патологических процессов. Учитывались значения при дыхательной недостаточности, острой сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксии, гипероксии, экстремально низкой массе тела у недоношенных детей.

Ключевые слова: адаптация, компенсация, повреждение, защитно-компенсаторные реакции, скорость развития.

This article contains information about the pathophysiological features of emerging extreme conditions. In the postoperative period, the usual strength, exogenous factors are able to realize the damage from the rapid change of speed and frequency parameters. Research development of adaptive and compensatory reactions in intensive care. Particular attention is drawn to the features of qualitative and quantitative indicators of pathological processes. Note the respiratory failure, acute cardio - vascular insufficiency, hypoxia, hyperoxia, extremely low birth weight preterm infants.

Key words: adaptation, compensation, damage, protective and compensatory reaction, the rate of development.

Введение

Специфичность развития заболеваний можно понять лишь при диалектическом синтезе элементарных количественных и качественных изменений, степени их выраженности, скорости формирования, распространенности. Анализ и сравнение количественных показателей заболеваний детально разработан и стандартизирован. В отличии от количественных характеристик оценка качественных изменений в развитии болезни содержит значительную долю субъективизма. Практикующему врачу, зачастую, сложно оценить у больного выраженность процессов адаптации, компенсации, реактивности, резистентности. Определение степени тяжести заболевания (или больного) основывается на анализе изменений критериев качества, в значительной степени определяется уровнем образования врача, его специализацией, опытом работы, эмоциональным состоянием. Наиболее выражены разночтения в определении качественного критерия тяжести состояния, и существуют на этапе перехода к интенсивной терапии. Эффективность лечения больного, перенесшего остановку кровообращения, зависит от сочетания этиотропного и патогенетического методов терапии.

Цель этиотропного метода лечения заключается в устранение причины возникновения заболевания. Патогенетическое лечение больного направлено на снижение или прерывание активности механизмов повреждения при одновременном повышении эффективности саногенетических (адаптивных и компенсаторных) процессов [1]. Исследование способности организма больного противостоять развитию повреждения путем формирования реакций компенсации определяет диапазон врачебного вмешательства.

Цель исследования: определение значимости критериев общей патологической физиологии в деятельности врача-неонатолога. Роль мониторинга скоростных и частотных параметров патологических и защитно-приспособительных реакций.

Материал и методы

Обследование проводилось на базе Нижегородской областной детской клинической больницы. Учитывались данные клинического, лабораторного и мониторного контроля, полученные при проведении интенсивной терапии. Проведен анализ 235 клинических ситуаций у 70 больных в неонатальном периоде. Из них 49 (70%) недоношенных детей. У 12 (17,5%) больных наблюдалась экстремально низкая масса тела при сроке гестации <28 недели (таблица 1).

Основные нозологические формы в группах обследования представлены в соответствии с международной классификацией болезней X пересмотра – МКБ № 10 (таблица 2). Были выделены две группы пациентов. Первая группа – больные с патологией перинатального периода. Вторая группа – 18 пациентов с врожденными аномалиями развития: ИВЛ – 8, нуждались в дотации O_2 – 1, без дотации O_2 – 9.

Проведение продленной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – 67% или дотации кислорода (О2), при самостоятельном дыхании – 7% оценивалось как показатель степени декомпенсации нарушений внешнего дыхания. По данным наблюдения – по наличию самостоятельного дыхания атмосферным воздухом (26%), определялась динамика адаптивных реакций (рис. 1). Группы обследования сформированы по принципу случайной выборки. Исследования развития адаптивных и компенсаторных реакции в условиях интенсивной терапии (70 больных), проводились при дыхательной недостаточности, острой сердечно-сосудистой недостаточности, гипоксии, гипероксии, экстремально низкой массе тела у недоношенных детей. Во всех анализируемых ситуациях осуществлялась постоянная кардиомониторная регистрация показателей, определялись параметры газов крови, кислотно-щелочное состояние. В качестве интегративного показателя количественных и качественных параметров нарушений внешнего дыхания принято неинвазивное определение динамики (SO_2) – насыщенности гемоглобина крови кислородом [2].

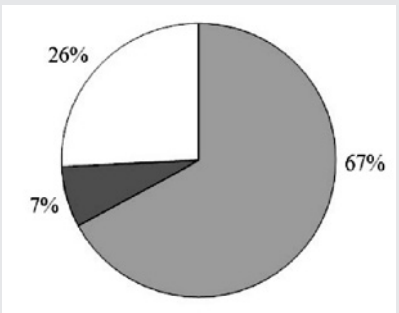


РИС. 1.
Структура обследованных больных в зависимости от потребности: компенсаторной ИВЛ (67%); оксигенотерапии (7%); адаптации к самостоятельному дыханию (25%).

ТАБЛИЦА 1.
Распределение больных по степеням недоношенности и нуждаемости в ИВЛ и дотации O_2

сроки гестации (недели)						
38-40		36-38	32-36	28-32	<28	всего:
количество	21	13	8	16	12	**70**
ИВЛ	8	9	5	15	10	**47**
дотация O_2	12	1	0	1	2	**5**
без дотации O_2	1	3	3	0	0	**18**

ТАБЛИЦА 2.
Распределение больных по нозологическим формам и необходимости заместительной терапии – ИВЛ

Заболевания перинатального периода (МКБ№ 10)									
	P22	P23	P24	P25	P37	P52	P55	P59	P91
Количество	32	2	1	1	6	2	1	2	4
ИВЛ	28	2	1	1	6	1			1
дотация O_2	3					1			
без дотации O_2	1						1	2	3

***P22 –** дыхательное расстройство у новорожденного [дистресс],*
***P23 –** врождённая пневмония,*
***P24 –** неонатальные аспирационные синдромы,*
***P25 –** интерстициальная эмфизема и родственные состояния, возникшие в перинатальном периоде,*
***P37 –** другие врождённые инфекционные и паразитарные болезни,*
***P52 –** внутричерепное нетравматическое кровоизлияние у плода и новорожденного,*
***P55 –** гемолитическая болезнь плода и новорожденного,*
***P59 –** неонатальная желтуха, обусловленная, другими и неуточнёнными причинами,*
***P91 –** другие нарушения церебрального статуса новорожденного.*

Результаты и их обсуждение

Процессы адаптации и компенсации не тождественны. Различие в том, что адаптация развивается на действие обычных факторов внешней среды. Повреждение еще не реализовано, а колебания показателей гомеостаза уже достигают крайних границах нормы. Развитие компенсации формируется при действии патологических факторов – в ответ на повреждение показатели гомеостаза превышают крайние значения нормы.

Пострадавший, только что перенесший клиническую смерть, обладает минимальной способностью к организации защитно-компенсаторных реакций. Драматичность периода остановки кровообращения в стремительном «обнулении» гемодинамических, дыхательных и метаболических параметров, с последующим их «перезапуском». Существенной особенностью деятельности врача в указанный период является лимит времени для детального планирования и анализа предстоящих лечебно-диагностических мероприятий. Реаниматолог, осознавая масштаб и выраженность проблем предстоящего лечения больного, вынужден не уповать на «чудодейственность» отдельных, зачастую широко разрекламированных лекарственных препаратов.

При проведении элементов интенсивной терапии врач пытается контролировать взаимодействие патологических и защитно-приспособительных реакций организма больного, при этом своим вмешательством частично замещает механизмы саморегуляции отдельных процессов жизнедеятельности больного, поврежденных или утраченных к периоду постреанимационного состояния [3].

Значительную сложность для врача, проводящего интенсивную терапию, представляет определение величины замещения нарушенной функции.

Ток крови в тканях формируется на минимальном уровне, необходимом для обеспечения их физиологических потребностей. Постоянно поддерживается оптимальный баланс, предотвращая смещение параметров кровотока в сторону избытка или недостатка [4].

Например, в тканях, наиболее зависимых от снабжения кислородом, кровоток устанавливается на уровне, умеренно превышающем полную оксигенацию тканей. Благодаря постоянному точному нейрогенному и метаболическому контролю местного кровообращения ткани здорового организма практически никогда не страдают от ишемии, при сохранении минимальной нагрузки на сердце. Попытки искусственно моделировать у больного систему постоянного контроля за минимально-достаточным уровнем периферического кровотока пока далеки от совершенства. В медицинской практике осуществляется избирательный контроль за уровнем кровотока и оксигенации лишь в небольших участках мягких тканей: пульсокиметрия, плетизмография [5]. Впоследствии полученные результаты экстраполируются на весь капиллярный кровоток в тканях, что не всегда соответствует реальной ситуации [6].

Проводимый метаболический контроль сопровождается «временным разрывом» между забором материала для исследований и получением результата [7]. К моменту принятия врачебного решения и последующего осуществления действия персоналом временной интервал продолжает

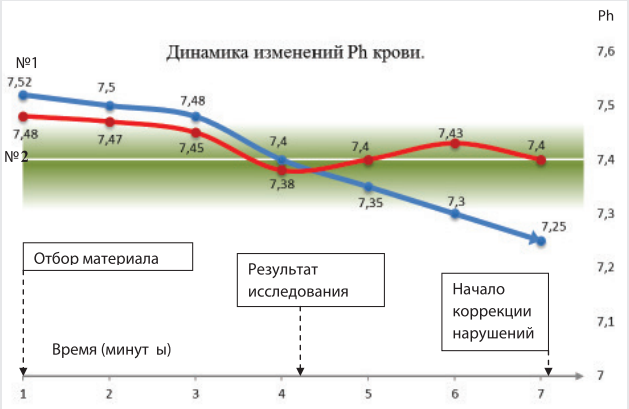


РИС. 2.
Варианты изменений значений Ph на протяжении цикла: забор пробы для анализа – получение результата – принятие врачебного решения – действие по коррекции выявленных нарушений. Значения отражают временной переход декомпенсированного алкалоза в декомпенсированный ацидоз (кривая синего цвета – № 1); (кривая красного цвета – № 2) – нормализация показателя Ph.

ТАБЛИЦА 3.
Распределение больных по срокам перевода в стационар и нуждаемости в ИВЛ, дотации O_2

сроки гестации (недели)	38-40	36-38	32-36	28-32	<28	всего:
количество	21	13	8	16	12	**70**
досуточно	4	4	2	1	3	**14**
ИВЛ	1	2	2	1	2	**8**
дотация O_2	3	2	-	-	1	**6**

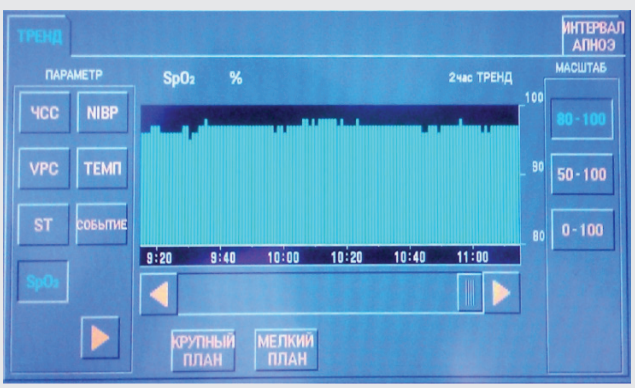


РИС. 3.
График показателей SpO_2 (снимок экрана монитора).

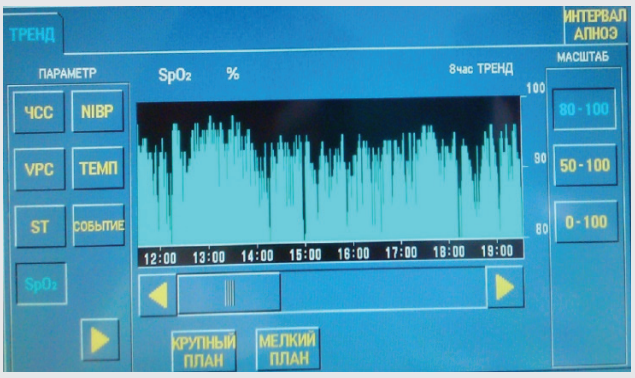


РИС. 4.
График показателей SpO_2 (снимок экрана монитора).

увеличиваться. Проводимая оптимизация параметров запаздывает, реальные показатели метаболизма к моменту врачебной коррекции могут значительно отличаться от представленных лабораторией (рис. 2).

Известно, что степень выраженности повреждения зависит от силы действия патологического фактора, продолжительности воздействия и от необычности (новизны) воздействия. Проведенный нами анализ показателей лечения больных в постреанимационном периоде свидетельствует о не меньшей значимости динамичных характеристик повреждающего фактора – частоты, ускорения и скорости. Именно эти характеристики позволяют подпороговому по силе патологическому фактору достичь повреждающего уровня. Например: частые кратковременные эпизоды снижения насыщения крови кислородом (рис. 2, 3), многократные, быстро формирующиеся перепады температуры окружающей среды при транспортировке больного, проведении обследований и манипуляций (таблица 3). По данным проведенного обследования наибольшую группу риска по выраженности частоты изменений показателя SO_2 составили пациенты первых часов жизни, нуждавшиеся в интенсивной терапии, проведении ИВЛ и транспортировке в специализированные стационары. Снижение уровня SO_2<90% регистрировалось у больных в группах со сроком гестации <32 недель (таблица 3).

Все обследованные больные при сроке гестации 28–36 недель в первые сутки жизни не способны самостоятельно компенсировать гипоксическое повреждение и «зависели» от оксигенотерапии. Адаптационные возможности организма в данный возрастной период направлены на изменившиеся условия существования: переход с плацентарного типа газообмена на легочный, кровообращения плода на кровообращение новорожденного, парентеральный путь поступления пищевых ингредиентов на энтеральный и др [8]. В этой ситуации дополнительные воздействия на организм приводят к усилению суммирующего эффекта патогенных факторов.

Происходит преобразование незначительных и зачастую скрытых количественных показателей в новое качественное состояние – изменения явные, открытые, основные. Реализуется закон диалектики, сформулированный Ф. Энгельсом в результате интерпретации логики Г. Гегеля [9].

Очевидно, что для оптимизации мониторинга за состоянием больного необходимы системы контроля с функцией анализа суммарного эффекта временных и частотных воздействий патологического фактора.

Важнейшей лечебной задачей, решаемой в постреанимационном периоде, является оптимизация условий для предстоящей адаптации и компенсации в организме больного. Необходимо не только достичь соответствия потребности больного организма в субстратных и окислительных ингредиентах, их доставки, но и тщательно контролировать утилизацию (усвоение) [10]. В постреанимационном периоде изменения временных и скоростных параметров проводимой терапии (респираторной, метаболической, медикаментозной) не менее важны, чем их состав и объём [11].

На двух графических трендах определения количества кислорода, связанного с гемоглобином (SpO2), отчетливо видна разница по динамике формирования показателя при проведении искусственной вентиляции легких (рис. 1, 2). Данные графиков свидетельствуют, что в обоих случаях регистрируемые параметры достигают значений, препятствующих развитию гипоксии. Однако, если на рис.3 значения SpO_2 сохраняют постоянную величину на уровне 95%, то на рис. 4 (то же самое) определяются многочисленные колебания показателя в интервале 80–95%. Очевидно, что большая амплитуда и частота колебаний SpO_2 во втором случае определяют и большую нагрузку на системы адаптации и компенсации. В итоге происходит снижение уровня резистентности и формируется большая уязвимость организма второго больного к действию неспецифических повреждающих факторов.

Врач, увлеченный положительной динамикой состояния больного, резко изменяя параметры лечения, увеличивает нагрузку на системы организма, уже функционирующие на пределе возможного. Даже у здоровых, подготовленных и тренированных профессионалов (летчики, спортсмены) выраженные по силе ускорения и перегрузки могут превышать возможности адаптации и компенсации, приводя к необратимым последствиям. У больного же в постреанимационном периоде обычные по силе экзогенные факторы способны реализовать повреждение при быстром изменении скоростных и частотных параметров.

Для принятия решения о изменении активности интенсивной терапии необходимо учитывать «терапевтическую цену» стабилизированных параметров – равномерность и непрерывность проводимого лечения, а также скорость отмены проводимых мероприятий поддержки.

В качестве примера рассмотрим развитие патологического состояния при быстром формировании нормоксии у больных с предшествующей длительной оксигенотерапией. Подобный эффект возможен у недоношенных детей при проведении оксигенотерапии. Избыток кислорода прекращает рост сосудов сетчатки глаза у недоношенного ребенка и способен вызывать дегенерацию уже имеющихся сосудов. Затем, когда ребенка перемещают из кислородной палатки, начинается бурный рост сосудов в тканях глаз, кровеносные сосуды прорастают в стекловидное тело, развивается слепота. Такое явление называют ретролентальной фиброплазией. (А.К. Гайтон). В данной ситуации быстрый возврат к нормоксии не сопровождается такой же быстрой перестройкой окислительного метаболизма. Снижение количества поступающего в организм кислорода активирует процессы компенсаторного ангиогенеза.

Ряд механизмов, направленных на восстановление нарушенной саморегуляции, при высоких скоростях формирования способен оказывать повреждающее действие – стремительное (критическое) снижение температуры при лихорадке, резкий перепад уровня глюкозы крови от выраженной гипергликемии до нормы [12].

Выводы

1. Анализ состояния больного с учетом позиций общей и клинической патологической физиологии позволяет оптимизировать немедикаментозные методы лечения.

2. Обычные или «привычные» по амплитуде и продолжительности действия экзогенные патологические факторы способны реализовать повреждение при форсированном

изменении скоростных и частотных параметров воздействия. Чему способствует замедление (запаздывание) адаптивных и компенсаторных реакций у больного, находящегося в экстремальном состоянии.

3. Необходимо создание систем мониторинга, позволяющих проводить оценку не только амплитуде повреждающего фактора, но и скорости его развития, частоты воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патофизиология: курс лекций: учеб. пособие / под ред. Г. В. Порядина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 14.

Patofiziologija: kurs lekcij: ucheb. posobie / pod red. G. V. Porjadina. M.: GJEOTAR-Media, 2014. S. 14.

2. Национальное руководство по неонатологии. Национальный проект «Здоровье». Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины. Издательская группа «ГЭОТАР Медиа», 2009. С. 192.

Natsional'noe rukovodstvo po neonatologii. Natsional'nyy proekt «Zdorov'ye». Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov perinatal'noy meditsiny. Izdatel'skaya gruppa «GEOTAR Media», 2009. S. 192.

3. Климанов В.В., Садыков Ф.Г. Клиническая патофизиология детского возраста - Издательство «ЛАНЬ» Санкт-Петербург, 1997. С. 26.

Klimanov V.V., Sadykov F.G. Klinicheskaja patofiziologija detskogo vozrasta - Izdatel'stvo «LAN''» Sankt-Peterburg, 1997. S. 26.

4. Тель Л.З., Лысенков С.П., Шастун С.А. Патологическая физиология. М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2007. С. 410.

Tel' L.Z., Lysenkov S.P, Shastun S.A. Patologicheskaya fiziologiya. M.: OOO «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo», 2007. S. 410.

5. WHO-Pulse-Oximetry-Tranining-Manual-Final-Russian.2009.pdf, page 9. 1211 Switzerland Geneva 27Avenue Appia 20.

6. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебное пособие: в 2 т. Т. 2. 4-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2006. С. 492.

Shabalov N.P. Neonatologiya: Uchebnoe posobie: v 2 t. T. 2. 4-e izd. M.: MEDpress-inform, 2006. S. 492.

7. Гайтон А.К., Холл Дж.Э. Медицинская физиология / пер. с англ.; под ред. В.И. Кобрина. М.: Логосфера, 2008. С. 218. С. 432.

Gayton A.K., Kholl Dzh.E. Meditsinskaya fiziologiya / per. s angl.; pod red. V.I. Kobrina. M.: Logosfera, 2008. S. 218. S. 432.

8. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. М.: Медицина, 1986. С. 139.

Mazurin A.V., Voroncov I.M. Propedevtika detskih boleznej. M.: Medicina, 1986. S. 139.

9. Спиркин А.Г. Философия: Учебник. 2-е изд. М.: Гардарики, 2006. С. 302.

Spirkin A.G. Filosofiya: Uchebnik. 2-e izd. M.: Gardariki, 2006. S. 302.

10. Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Горелик К.Д., Карпова А.Л. Протокол инфузионной терапии и парентерального питания новорожденных. ГОУВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Минздравсоцразвития России. Санкт-Петербург, 2011. С. 3.

Mostovoj A.V., Prutkin M.E., Gorelik K.D., Karpova A.L. Protokol infuzionnoj terapii i parenteral'nogo pitanija novorozhdennyh. GOU VPO Sankt-Peterburgskaja gosudarstvennaja pediatricheskaja medicinskaja akademija Minzdravsocrazvitija Rossii. Sankt-Peterburg, 2011. S. 3.

11. Патофизиология: учебник: в 2 т. Т. 1 / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Patofiziologija: uchebnik: v 2 t. T. 1 / pod red. V.V. Novickogo, E.D. Gol'dberga, O.I. Urazovoj. 4-e izd., pererab. i dop. M.: GJEOTAR-Media, 2009.

12. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Основы обшей патологии. Ч. 1. СПб.: ЭЛБИ, 1999. С. 377.

Zajchik A. SH., CHurilov L. P. Osnovy obshej patologii. CH.1. SPb.: JELBI, 1999. S. 377.

УДК: [616.98:578.823.91]-053.2-036.22

Код специальности ВАК: 14.01.08

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

М.В. Краснов, В.П. Акимова, И.А. Стекольщикова, Л.В. Андреева,
ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», медицинский факультет, г. Чебоксары

Акимова Венера Петровна *– e-mail: akimova.venera@gmail.com*

В структуре инфекционной заболеваемости острые кишечные инфекции занимают одно из ведуших мест – 60–65% всех случаев острых кишечных инфекций регистрируют у детей. Причиной развития острых кишечных инфекций у детей являются различные энтеротропные вирусы и бактерии. Ежегодно во всем мире около 3 млн детей умирают от диареи, при этом 600–800 тыс. смертельных случаев приходится на долю ротавирусной инфекции. В России частота ротавирусного гастроэнтерита среди острых кишечных инфекций составляет 35%, а среди детей до 3 лет превышает 60%. В статье изложены результаты исследования эпидемиологии, клинической картины, диагностики и лечения ротавирусной инфекции у детей в зависимости от возраста.

Ключевые слова: ротавирус, дети, диарея, гастроэнтерит.

In the structure of infectious diseases acute intestinal infections occupy a leading place about 60–65% of all cases of acute intestinal infections in infants. The cause of acute intestinal children infections are different enterotropnye viruses and bacterias. In recent years, on the first place among the pathogens of viral diarrhea frequency detection company located worldwide every year, about 3 million children die from diarrhea, with 600–800 thousand deaths accounted for rotavirus infection. In Russia rate among acute rotavirus gastroenteritis intestinal infections is 35% and among children up to 3 years is more than 60%. The article presents the results of epidemiological studies, clinical presentation, diagnosis and treatment of rotavirus childreninfection, depending on age.

Key words: rotavirus, children, diarrhea, gastroenteritis.

Введение

Острые кишечные инфекции в настоящее время занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости у детей, уступая только острым респираторным заболеваниям [1, 2, 3]. Уровень заболеваемости инфекционными диареями у детей в 2,5–3 раза выше, чем у взрослых, при этом на долю детей раннего возраста приходится более половины регистрируемых случаев острых кишечных заболеваний [4, 5, 6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2008), в мире ежегодно регистрируется до 2 млрд диарейных заболеваний и около 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений [5, 7, 8]. В Европе ежегодно регистрируется от 0,5 до 1,9 эпизода инфекционных диарей у каждого ребенка младше 3 лет [4, 9, 10]. В настоящее время основная заболеваемость, особенно у детей раннего и дошкольного возраста, падает на кишечные инфекции вирусной этиологии и может быть обусловлена такими инфекционными агентами, как вирусы норфолка, ротавирусы, астровирусы, саповирусы, коронавирусы, торовирусы, бокавирусы, энтеровирусы, реовирусы, аденовирусы и др. [2, 11, 12].

По международным и российским статистическим данным до 70% гастроэнтеритов, а в холодное время и до 90%, вызвано вирусами [8, 13]. Заболеваемость ротавирусной инфекцией в Чувашской Республике в 2014 и 2015 гг. составила, соответственно, 659,4 и 630,0 случаев на 100 тыс. детей до 17 лет.

Цель исследования: изучение клинико-эпидемиологических особенностей ротавирусной инфекции у детей в современных условиях в возрастном аспекте.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 773 историй болезни детей с ротавирусной инфекцией, находившихся на стационарном лечении в кишечно-диагностическом отделении бюджетного учреждения «Городская детская больница № 2» (БУ ГДБ № 2) в 2015 г., и анализ заболеваемости кишечных инфекций по материалам годового отчета того же отделения с 2013 по 2015 г. Этиологическая диагностика диарей осуществлялась на основе тщательного изучения анамнеза, совокупности клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Для обнаружения антигена ротавируса проводился иммуноферментный анализ (ИФА) фекалий, а также использовались стандартные бактериологические (посев кала на патогенные и условно-патогенные возбудители бактериальных диарей) и серологические (РНГА с шигеллезным, сальмонеллезным эритроцитарным диагностикумом) исследования. Статическую обработку полученных данных проводили по общепринятым критериям вариационной статистики. Достоверность различий в группах была принята при уровне статистической значимости $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение

По данным кишечно-диагностического отделения инфекционного стационара БУ ГДБ № 2 процент этиологической расшифровки инфекционных диарей в 2013 г. составил 25,9%, из них 52,2% приходилось на вирусы, в 2014 г. – 30,75%, соответственно, на вирусы – 77,3%, и за 2015 г. – 38,3%, на вирусы – 85,5%. Среди вирусов, возбудителей острых кишечных инфекций, доминировали ротавирусы – 98,7%, норо- и астровирусы встречались в 1,3% случаев за 2013–2015 гг. Причиной роста удельного веса ротавирусной инфекции может быть не только увеличение ежегодного числа заболевших этой инфекцией, но и расширение возможностей лабораторной диагностики.

Проанализировано 773 истории болезней детей в возрасте от 1 месяца до 17 лет, поступивших в стационар в 2015 г. с подтвержденным методом ИФА ротавирусной инфекцией. Вирусная диарея регистрировалась у детей круглый год, однако эпидемическим сезоном для ротавируса является осенне-зимне-весенний период. При анализе заболеваемости по месяцам за 2015 г. можно увидеть тенденцию к появлению двух волн подъема заболеваемости – пик 1-й волны приходится на апрель – 46,5% от общего числа заболевших, пик 2-й волны отмечен в ноябре – 35,5% от всех больных (январь – 52, февраль – 86, март – 118, апрель – 163, май – 99, июнь – 32, июль – 32, август – 31, сентябрь – 40, октябрь – 36, ноябрь – 69, декабрь – 56). Наиболее восприимчивы к данному заболеванию дети в возрасте до трех лет (79,4%). При анализе эпидемиологического анамнеза установлено, что 31,3% детей контактировали в семье с больными ОРВИ, 13,8% – с больными ОКИ, 24% – с пищевым фактором и у 30,9% – причина не установлена. Вспышечной заболеваемости ротавирусной инфекцией за исследуемый год не зарегистрировано. Чаще всего это были спорадические заболевания среди неорганизованных детей из семейных очагов (78,1%), в редких случаях (4,8%) заболевание начиналось после выписки из стационара, где дети находились на лечении по поводу другого заболевания.

Сравнительный анализ клинико-эпидемиологических данных показал, что в 2015 г. по сравнению с 2013 г. увеличилось количество больных в возрасте до одного года (с 23,3 до 31,4%), у детей в возрасте от одного года до двух лет наблюдалось незначительное снижение заболеваемости (с 35,7 до 33,8% в 2015 г.), а у детей в возрасте двух-трех лет оно уменьшилось с 21,3 до 14,2% в 2015 г. В клинической картине преобладали среднетяжелые (78%) и тяжелые формы болезни (22%), протекавшие главным образом по типу гастроэнтерита (92,1%), реже – энтерита (у 7,9%). Острое начало заболевания имело место у 83,3% детей в возрасте старше одного года. У детей до одного года (31,4%) заболевание начиналось с появления рвоты и диареи одновременно, у детей второго года – часто начиналось с многократной рвоты (83,3%) и присоединения жидкого стула (66,4%), у детей старше трех лет – в клинике преобладали симптомы интоксикации и диарея, а рвота в начале заболевания отмечалась реже (52,6%). Катаральные явления в виде чихания, насморка, кашля чаще встречались в начале заболевания у детей в возрасте до одного года (25,5%). Повышение температуры одинаково часто отмечалось во всех возрастных группах.

Постепенное начало заболевания отмечено у детей в возрасте до шести месяцев (54,3%), с незначительного ухудшения самочувствия (38%), частых срыгиваний (58%), отказа от еды (32%), вялости (76%). Диарея присоединялась в периоде разгара заболевания, у 15% больных выраженный диарейный синдром отсутствовал. Температурная реакция в данной группе детей чаще не превышала субфебрильных цифр.

В разгар заболевания многократная рвота отмечалась у 78% детей всех возрастных групп, а выраженная

водянистая диарея с явлениями метеоризма и урчания в животе отмечалась чаще у детей старше года. Частота стула колебалась от 3–4 до 15–20 раз в сутки. Стул был водянистым, обильным, пенистым, брызжущим, от светло-коричневого до светло-желтого цвета. У большинства детей (94%) отмечались симптомы интоксикации в виде отказа от еды, вялости, сонливости, гиподинамии во всех возрастных группах. На фоне многократного водянистого стула и повторных рвот у 62% госпитализированных детей с ротавирусным гастроэнтеритом развивался синдром дегидратации I и II степени, при этом обезвоживание чаще развивалось у детей в возрасте до трех лет, а проявления ацетонемического синдрома – у детей старшей возрастной группы. Большая часть пациентов (76%) была выписана из стационара через 3–5 дней с улучшением состояния, а не с полным выздоровлением.

Больным проводилась патогенетическая терапия – рациональная диета, заместительная ферментотерапия, пероральная или инфузионная терапия, назначались энтеросорбенты и пробиотики. В качестве средств противовирусной терапии у 30% детей до одного года использовали свечи виферон, у 35,1% с одного года до трех лет – анаферон, старше трех лет – 15%-й арбидол, циклоферон. Установлено, что при применении противовирусных препаратов курсом до 5 дней, в отличие от группы сравнения, значительно сократилась средняя продолжительность симптомов инфекционного токсикоза (с 5,2±0,3 до 2,8±0,5 дня) и функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (метеоризм, рвота, диарея) с 6,2±0,4 до 3,5±0,6 дня.

Выводы

1. Ротавирусная инфекция занимает 85,5% в структуре острых кишечных инфекций установленной этиологии с подъемом заболеваемости в осенне-зимне-весенний период.

2. Основная заболеваемость ротавирусной инфекцией приходится на детей в возрасте до трех лет (79,4%).

3. В большинстве случаев ротавирусная инфекция у детей протекает в среднетяжелой (78%) или тяжелых формах (22%) и чаще по типу гастроэнтерита (92,1%). Ведущими клиническими синдромами являются лихорадка, диарейный синдром, токсикоз с эксикозом, а у детей старшего возраста – кетоацидоз.

4. Включение противовирусных препаратов на ранних сроках заболевания в комплексную терапию способствовало сокращению продолжительности симптомов интоксикации, диспепсии, лихорадки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланова И.А., Титова Р.В. Бузинов Т.А. и др. Ротавирусный гастроэнтерит у детей г. Архангельска. Педиатрия Поморья: материалы межрегион. науч.-практ. конф. Архангельск. 2007. С. 27–29.

Bulanova I.A., Titova R.V. Buzinov T.A. i dr. Rotavirusnyj gastrojenterit u detej g. Arhangel'ska. Pediatrija Pomor'ja: materialy mezhregion. nauch.-prakt. konf. Arhangel'sk. 2007. S. 27–29.

2. Учайкин В.Ф., Талалаев А.Г., Новикова А.В., Левитский М.В. Роль ротавирусов в хронической гастроэнтерологической патологии у детей. Детские инфекции. 2003. № 1. С. 10-12.

Uchajkin V.F., Talalaev A.G., Novikova A.V., Levitskij M.V. Rol' rotavirusov v hronicheskoj gastrojenterologicheskoj patologii u detej. Detskie infekcii. 2003. № 1. S. 10-12.

3. Тихомирова О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии. Детские инфекции. 2003. № 3. С. 7-10.

Tihomirova O.V. Virusnye diarei u detej: osobennosti klinicheskogo techenija i taktika terapii. Detskie infekcii. 2003. № 3. S. 7-10.

4. Салливан А., Норд К. Место пробиотиков в терапии инфекций желудочно-кишечного тракта у человека. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2003. Т. 5. № 3. С. 275-284.

Sallivan A., Nord K. Mesto probiotikov v terapii infekcij zheludochno-kishechnogo trakta u cheloveka. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2003. T. 5. № 3. S. 275-284.

5. Битиева Р. Л. Оценка новых подходов к диагностике и терапии, ротавирусной инфекции у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2007. 23 с.

Bitieva R. L. Ocenka novyh podhodov k diagnostike i terapii, rotavirusnoj infekcii u detej: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M. 2007. 23 s.

6. Мазанкова Л.Н., Ильина Н.О. Современные аспекты диагностики и лечения острых кишечных инфекций у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2007. № 2. С. 4-10.

Mazankova L.N., Il'ina N.O. Sovremennye aspekty diagnostiki i lechenija ostryh kishechnyh infekcij u detej. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2007. № 2. S. 4-10.

7. Руш К., Руш Ф. Микробиологическая, терапия. Теоретические основы и практическое применение. М.: Арнебия, 2003. 160 с.

Rush K., Rush F. Mikrobiologicheskaja, terapija. Teoreticheskie osnovy i prakticheskoe primenenie. M.: Arnebija, 2003. 160 s.

8. Учайкин В.Ф., Новокшонов А.А., Мазанкова Л.Н., Соколова Н.В. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): пособие для врачей. М. 2003. 34 с.

Uchajkin V.F., Novokshonov A.A., Mazankova L.N., Sokolova N.V. Ostrye kishechnye infekcii u detej (diagnostika, klassifikacija, lechenie): posobie dlja vrachej. M. 2003. 34 s.

9. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition/ European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for theManagement of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. J. Pediat. Gastroenterol. Nutr. 2008. Vol. 46. Suppl. 2. P. 81-122.

10. Сергеева Н.В. Клинико-патогенетическая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей; тактика рациональной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2004. 24 с.

Sergeeva N.V. Kliniko-patogeneticheskaja harakteristika ostryh kishechnyh infekcij virusnoj jetiologii u detej; taktika racional'noj terapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2004. 24 s.

11. Подколзин А.Т., Мухина А.А., Шипулин Г.А. и др. Изучение этиологии острых кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционные отделения стационаров Москвы. Инфекционные болезни. 2004. Т. 2. № 4. С. 85-91.

Podkolzin A.T., Muhina A.A., Shipulin G.A. i dr. Izuchenie jetiologii ostryh kishechnyh infekcij u detej, gospitalizirovannyh v infekcionnye otdelenija stacionarov Moskvy. Infekcionnye bolezni. 2004. T. 2. № 4. S. 85-91.

12. Куприна Н.П., Феклисова Л.В., Середина Е.Ю. и др. Ротавирусная инфекция у детей раннего возраста. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: материалы второго конгресса педиатров-инфекционистов России. М. 2003. С. 101.

Kuprina N.P., Feklisova L.V., Seredina E.Ju. i dr. Rotavirusnaja infekcija u detej rannego vozrasta. Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii u detej: ma-terialy vtorogo kongressa pediatrov-infekcionistov Rossii. M. 2003. S. 101.

13. Бакрадзе М. Д. Ротавирусный гастроэнтерит у детей. Детский врач. 2007. № 3. С. 6-8.

Bakradze M. D. Rotavirusnyj gastrojenterit u detej. Detskij vrach. 2007. № 3. S. 6-8.

УДК: 613.956-053.4/.5:614.8

Код специальности ВАК: 14.02.01

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РЕЗЕРВОВ ОРГАНИЗМА ШКОЛЬНИКОВ В ДИНАМИКЕ ОБУЧЕНИЯ

Н.Г. Чекалова, Ю.Р. Силкин, Н.А. Матвеева, С.А. Чекалова, А.И. Миронова, П.Э. Ершов, О.А. Ершова, В.В. Столярова, Н.Ю. Литвинова, Е.В. Литвинова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Чекалова Наталья Генриховна *– e-mail: ngchekalova@yandex.ru*

Изучены особенности функциональных резервов (ФРО) школьников в динамике обучения. У большинства из них выявлено снижение адаптационных процессов, в том числе у половины – напряжение, у единичных детей – срыв адаптации. Более низкие показатели у школьников 3-й ступени обучения, особенно у девочек. Функциональные резервы сердечно-сосудистой и вегетативной систем у старших школьников в худшем состоянии; дыхательной, нервной – в лучшем. Причём координаторные пробы (моторика) хуже выполнены на 1-й, дыхательные – на 2-й ступени обучения. Уровень ФРО позволяет осуществлять донозологическую диагностику. Дети с нарушениями процессов адаптации нуждаются в целенаправленных оздоровительных мероприятиях.

Ключевые слова: функциональные резервы организма, школьники, адаптация, функциональные пробы.

Features of functional reserves of school students during education have been studied. The majority have been identified the decrease of adaptational processes, including stress in half of them and adaptation failure in individual students. The lower indexes have been shown in older students, especially in girls. High school students have been shown worse reserves of cardiovascular and vegetative systems and the better state of respiratory system and central nervous system. Coordination tests have been done worse on the 1st stage of education and respiratory tests – on the 2nd stage. Determination of the level of functional reserves allows carrying out preclinical diagnosis. Children with infringements of adaptational processes require purposeful wellness activities.

Key words: functional reserves of an organism, students, adaptation, functional tests.

Введение

Здоровье – процесс непрерывного приспособления организма к условиям окружающей среды, мера здоровья – уровень деятельности основных физиологических функций – функциональные резервы организма (ФРО). Резервометрия позволяет осуществлять донозологическую диагностику адаптационного синдрома в условиях непрерывного обновления и изменения требований в процессе школьного обучения [1, 2].

В настоящее время сложились такие условия, когда здоровье детей может быть сохранено не только путём коррекции и элиминации факторов риска, но и в результате оптимизации деятельности ведущих систем организма, т. е. повышения уровня функциональных резервов [3, 4, 5].

Цель исследования: изучить особенности функциональных резервов организма школьников в динамике школьного обучения для проведения донозологической диагностики и коррекции нарушенных адаптационных процессов.

Материал и методы

Функциональные резервы организма изучены у 3214 детей (2801 школьник, 413 дошкольников). Методика комплексной оценки уровня ФРО детей и подростков [6, 7] включает специально отобранные, наиболее значимые, доступные функциональные пробы: Мартине-Кушелевского (МК); степ-тест (СТ); орто и клиноортостатические; Штанге, Генчи, Серкина; координаторные; двигательные тесты (Двиг.). Разработаны и представлены оценочные таблицы возрастно-половых нормативов функциональных проб (ФП). Относительно однородные ФП, приоритетные для той или иной функциональной системы, объединены в блоки (пример: ССС – МК + СТ – разная величина нагрузки, в МК – лёгкая – учащение ЧСС до 120–130 уд/мин, в СТ – субмаксимальная – учащение ЧСС до 150–170 уд/мин). Это позволило более глубоко изучить резервные возможности функциональных систем, в частности сердечно-сосудистой (ССС), дыхательной (Дых), вегетативной (Вег), нервной (Коорд). Двигательные тесты представляют интегральный показатель физических кондиций ребенка – физическую подготовленность. У школьников уровень ФРО определен в динамике обучения (1-я, 2-я, 3-я ступени).

Статистическая обработка проведена средствами параметрического и непараметрического пакета прикладных программ – Statistica 6.0, STATGRAPHICS plus v.5.1, SPSS v.10.05.

Результаты исследования

Комплексная оценка уровня ФРО выявила у большинства школьников (таблица) снижение уровня функциональных резервов (удовлетворительные оценки), однако перенапряжение (неудовлетворительные оценки) определено у 4,3% детей. У старших школьников выявлена большая доля отличных и неудовлетворительных оценок ($p=0,005$; $p=0,021$). Однако доля отличных оценок, выявленная у 1%, то есть у 7 детей, не определяет данную тенденцию.

ТАБЛИЦА.
Комплексная оценка уровня ФРО школьников в динамике обучения, %

Интегральная оценка	Ступени обучения			Все дети
	1-я	2-я	3-я	
Отлично	0	0,1	1	0,3
Хорошо	38,2	35,8	36,5	36,9
Удовлетворительно	58,2	59,9	57,4	58,5
Неудовлетворительно	3,7	4,3	5	4,3
n	975	964	794	2733

Примечание: *статистика: χ^2=18,889; с.с.=6; p=0,004.*

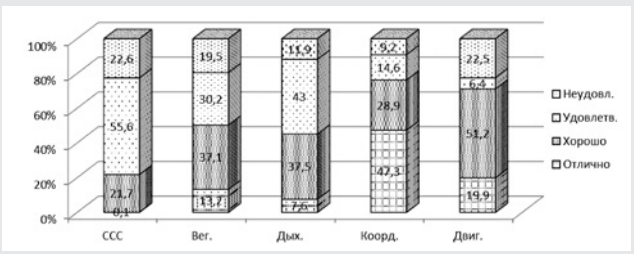


РИС.
Интегральные оценки за блоки функциональных проб.

Гендерные различия выражены только на 3-й ступени обучения: у мальчиков (М) больше хороших оценок (p=0,001); у девочек (Д) – неудовлетворительных (p=0,015), доля которых от ступени к ступени увеличивалась, наряду с уменьшением хороших оценок.

Распределение оценок в скринингах несколько иное: преобладание отличных и хороших оценок составило около 60%, значительно больше крайних вариантов оценок по сравнению с комплексной оценкой ФРО, что обусловлено меньшей чувствительностью скрининга по сравнению с комплексной оценкой уровня ФРО. Во всех вариантах скринингов распределение оценок на всех трёх ступенях практически одинаково (статистически не значимо).

Научно-практический интерес представляет анализ распределения оценок за блоки проб, представляющих ту или иную функциональную систему.

Сердечно-сосудистая система (ССС) в первую очередь обеспечивает гомеостаз и более чутко реагирует на все изменения как внешней, так и внутренней среды организма. Функциональное состояние этой системы изучили по результатам выполнения проб МК и СТ. У пятой части детей определены отличные (0,07%) и хорошие (21,7%) оценки; у двух третей детей выявлены удовлетворительные (55,6%) и неудовлетворительные (22,6%) оценки. В старшем школьном возрасте показатели хуже: больше неудовлетворительных (p=0,004, p=0,030) и меньше хороших оценок (p=0,009), причём в СТ больше доля удовлетворительных оценок, в МК – неудовлетворительных. Это, вероятно, обусловлено тем, что проба МК проводилась первой и организм ещё не адаптировался к физической нагрузке и особенности – вид самой нагрузки – «приседание» – реже используются в повседневной жизни школьника.

Гендерные различия: у М больше хороших оценок (p=0,014), особенно на 3-й ступени (p=0,002); среди Д к 3-й ступени обучения увеличивается доля неудовлетворительных оценок (p=0,035) наряду с уменьшением доли хороших оценок, особенно демонстративно это выражено в СТ.

Снижение функциональных резервов ССС, по-видимому, обусловлено снижением двигательной активности (гиподинамия и гипокинезия), которые более свойственны школьникам 3-й ступени обучения и связаны с выбором дальнейшего обучения, в том числе с подготовкой к поступлению в ВУЗ.

Оценки за пробы, представляющие вегетативную нервную систему (орто- и клиноортостатическая) распределены практически равномерно: в среднем по половине составили отличные (13,2%) и хорошие (37,0%), а также удовлетворительные (30,2%) и неудовлетворительные (19,6%) оценки. На 3-й ступени доля хороших оценок меньше (p=0,037; p=0,013), наряду с тенденцией к большей доле неудовлетворительных оценок. Гендерные различия указывают на большее количество хороших оценок у М (p=0,024), особенно на 3-й ступени (p=0,000), у Д – удовлетворительных и неудовлетворительных (p=0,027; p=0,004) оценок.

По блоку дыхательных проб распределение оценок следующее: отличные – 7,6%, хорошие – 37,5% удовлетворительные – 43,0%, неудовлетворительные – 11,9%. На 3-й ступени обучения выявлены лучшие показатели: больше хороших оценок (p=0,009), меньше неудовлетворительных (p=0,023). Гендерные различия по этим пробам не существенны, за исключением девочек 2-й ступени, у которых оценки хуже.

Координаторная проба – выявили самое большее количество школьников (более 75%) с отличными и хорошими оценками. Хуже показатели пробы на 1-й ступени обучения – меньше отличных (p=0,000) и больше удовлетворительных и неудовлетворительных (p=0,011; p=0,001). Лучшие результаты этих проб у школьников 3-й ступени, где отличные оценки составили более половины (54,5%). Среди М и Д отмечено увеличение отличных и хороших оценок к 3-й ступени, наряду с уменьшением удовлетворительных и неудовлетворительных оценок (p=0,000; p=0,014).

Двигательные тесты у большинства школьников (70%) оценены на «отлично» и «хорошо». Однако, обращает внимание сравнительно малая доля удовлетворительных по сравнению с неудовлетворительными. У пятой части школьников выявлены неудовлетворительные оценки. На 3-й ступени обучения определено значительно больше хороших оценок (p=0,015; p=0,013) и меньше – неудовлетворительных (p=0,05).

Гендерные различия: у Д значительно больше хороших оценок (p=0,000), особенно на 1-й ступени (p=0,000). Неудовлетворительные оценки чаще определены у М (p=0,000), особенно на 1-й и 2-й ступенях обучения (p=0,000; p=0,01).

Обращает внимание, что оценки за отдельные системы (рис.) имеют разнонаправленный характер: по одним преобладают отличные и хорошие оценки (координаторные, двигательные тесты), по другим – напротив, удовлетворительные и неудовлетворительные (блоки ССС, вегетативный). Причём по пробам ССС неудовлетворительные оценки определены у значительной части школьников.

Выводы

1. Комплексная оценка ФРО выявила у большинства (62,8%) школьников снижение адаптационных процессов, в том числе у 58,5% – напряжение, однако, перенапряжение (срыв адаптации) было выявлено всего у 4,3%. Хуже показатели у старших школьников, особенно у девочек.

2. Оценки за отдельные ФП и блоки проб представляют собой достаточно объективные критерии, характеризующие функциональное состояние ведущих систем организма.

3. У старших школьников функциональные резервы ССС и вегетативной систем в худшем состоянии; дыхательной, нервной, физическая подготовленность – в лучшем. Причём координаторные пробы (моторика) хуже выполнены на 1-й ступени, дыхательные – на 2-й ступени обучения.

4. Состояние функциональных систем имеет мозаичную картину: развитие моторных функций, их координация, а также физическая подготовленность у большинства школьников реализуется позитивно; состояние дыхательной и вегетативной систем представлены отличными и хорошими оценками у половины школьников, а ССС – всего у трети детей.

5. Изучение и анализ уровня функциональных резервов позволяют осуществлять донозологическую диагностику, выявлять наиболее «слабые» функциональные системы, требующие коррекции с целью предотвращения срыва адаптационных процессов. Дети с нарушениями механизмов адаптации нуждаются в срочных целенаправленных оздоровительных мероприятиях по повышению защитных свойств организма, усилению компенсаторных возможностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохин П.К. Избранные труды. Кибернетика функциональных систем. М. 1998. 400 с.

Anohin P.K. Izbrannye trudy. Kibernetica funktcionalnyx system. P.K. Anohin. M. 1998. 400 s.

2. Матвеева Н.А. и др. Гигиена и экология человека: учебник для студентов средних профессиональных учебных заведений. М.: КноРус, 2013. 324 с.

Matveeva N.A. i dr. Gigiena i ecologia cheloveca: uchebnic dlya studentov srednih professionalnyh zavedenyi. M.: KnoRus, 2013. 324 s.

3. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Сбоев А.С. Медико-профилактические технологии управления риском нарушений здоровья, ассоциированных с воздействием факторов среды обитания. Гигиена и санитария. 2016. № 1 (95). С. 17-22.

Zayceva N.V., Ustinova O.J., Sboyev A.C.. Medico-prophilakticheskye technologii upravlenya riskom naruchenia zdorovya, associirovannyh s vozdeystviem factorov sredy obitanya. Gigiena i sanitarya. 2016. № 1 (95). S. 17-22.

4. Кучма В.Р., Сухарев А.Г. Гигиена детей и подростков как раздел профилактической медицины. Гигиена и санитария. 2015. № 3 (94). С. 66-71.

Kuchma V.P., Sucharev A.G. Gigiena detey i podrostkov kak razdel prophilacticheskoy medicimy. Gigiena i sanitarya. 2015. № 3 (94). S. 66-71.

5. Чекалова Н.Г., Матвеева Н.А., Силкин Ю.Р., Ковальчук С.Н., Додонов А.В. Комплексная оценка здоровья школьников с разным состоянием костно-мышечной системы. Гигиена и санитария. 2014. № 4 (93). С. 66-70.

Chekalova N.G., Matveeva N.A., Sylkin J.R., Kovalchuk S.N., Dodonov A.V. Komplexnaya ocenka zdorovya sholnicov s raznym sostoyaniem kostno-machechnoy systemy. Gigiena i sanitarya. 2014. № 4 (93). S. 66-70.

6. Способ оценки уровня функциональных резервов организма. Н.Г. Чекалова, М.В. Шапошникова, Л.В. Назарова, Ю.Р. Силкин, М.В. Кувшинов: патент на изобретение № 240521 от 22.06.2009.

Sposob ocenky urovnya funkciona'nyh rezervov organizma. Chekalova N.G., Shaposhnicova M.V., Nazarova L.V., Sylkin Y.R., Kuvshinov M.V. Patent na izobretenye № 240521 ot 22.06.2009.

7. Чекалова Н.Г. Функциональные резервы организма в донозологической диагностике костно-мышечной системы школьников. М.: Н.Новгород. НижГМА, 2011. 209 с.

Chekalova N.G. Funkcionalnye rezervy organizma v donozologicheskoy diagnostike kostno-myshechnoy systemy sholnikov. M.: N.Novgorod: NyzhGMA. 2011. 209 s.

УДК: 616.366-003.7-02+616.33/.35-002.44+616.379-008.64 Код специальности ВАК: 14.01.04

ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ БИЛИАРНОГО СЛАДЖА И СОСТОЯНИЯ МОТОРНО-ЭВАКУАТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ НАЛИЧИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

М.А. Куницына[1], Е.В. Жукова[2], Е.И. Кашкина[1],
[1]ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»,
[2]ГУЗ «Областная клиническая больница», г. Саратов

Куницына Марина Алексеевна *– e-mail: kounitsyna@mail.ru*

Наличие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с билиарным сладжем в настоящее время является общепризнанным фактором риска образования камней в желчном пузыре. Цель исследования: изучить особенности билиарного сладжа и состояния моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при наличии у пациентов сахарного диабета 2-го типа. Материалы и методы: обследовано 163 пациента с наличием билиарного сладжа, среди которых сахарный диабет 2-го типа был выявлен у 71 человека. Структура билиарного сладжа оценивалась по результатам ультразвукового исследования. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря определялась после приема 20 г сорбита со 100 мл воды по результатам ультразвукового исследования. Результаты и обсуждение: сочетание сахарного диабета 2-го типа и билиарного сладжа в желчном пузыре характеризовалось изменением частоты встречаемости различных его вариантов в сторону снижения распространенности «микролитиаза» на фоне повышения встречаемости «замазкообразной желчи» практически в 2,7 раза. У пациентов с билиарным сладжем наличие сахарного диабета сопровождалось более выраженным снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

Ключевые слова: желчный пузырь, сахарный диабет 2-го типа, билиарный сладж, моторно-эвакуаторная функция.

At present occurrence of the 2nd type of diabetes mellitus in the case of patients having biliary sludge is a generally recognized risk factor of forming stones in the cholecyst. The goal of this study is to carry out the research of peculiarities of biliary sludge and condition of motor and evacuation function of the cholecyst in the presence of patients' diabetes mellitus of the 2nd type. Materials and methods. 163 patients were examined with the occurrence of biliary sludge, among them diabetes mellitus of the 2nd type was discovered in the case of 71 person. The structure of biliary sludge was evaluated in accordance with ultrasound investigation results. Motor and evacuation function of the cholecyst was determined after intake of 20 g of sorbite with 100 ml of water in accordance with ultrasonic examination results. Results and discussion. Combination of the 2nd type of diabetes mellitus and biliary sludge in the cholecyst was characterized by change of occurrence of various variants of it towards reduction of spread of «microlithiasis» against the background of occurrence of ointment-like bile by practically 2.7 times. The patients having biliary sludge had diabetes mellitus accompanied by more expressed reduction of motor and evacuation function of the cholecyst.

Key words: cholecyst, diabetes mellitus of the 2nd type, biliary sludge, motor and evacuation function.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – это заболевание, которым страдает 10–15% взрослого населения во всем мире. Данная патология характеризуется образованием в желчном пузыре или желчных протоках различных по своему составу камней, среди которых наиболее часто встречаются холестериновые. Согласно современной концепции, в основе образования холестериновых конкрементов лежат следующие механизмы: секреция «литогенной» желчи печенью, формирование «ядра» для последующей кристаллизации, застой желчи в желчном пузыре, что обеспечивает условия для роста и слияния кристаллов с последующим образованием камней [1, 2]. Первой ступенью образования холестериновых конкрементов является билиарный сладж (БС), который определяется как любая неоднородность желчи при эхографическом исследовании [3].

С практических позиций выделяют при описании БС три основных варианта. К ним относят: «микролитиаз» – взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных или многочисленных образований, «замазкообразную желчь» – это эхонеоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков. К третьему типу БС относят сочетание «замазкообразной желчи» с «микролитами» [4, 5].

Среди факторов риска развития ЖКБ выделяют наследственную предрасположенность, нарушение питания, малоподвижный образ жизни, беременность, ожирение,

сахарный диабет (СД) [1, 6]. В рамках перечисленного особо следует выделить СД 2-го типа, который занимает третье место по частоте встречаемости после заболеваний сердечно-сосудистой системы и ЖКБ. Не вызывает сомнения, что при наличии у больного ЖКБ в сочетании с СД 2-го типа возникает так называемый механизм взаимоотягощения, когда наличие одной патологии может значительно увеличивать тяжесть течения другого заболевания. В частности, в патогенезе поражения желчного пузыря у больных с ЖКБ при наличии СД значительная роль принадлежит диабетическим ангиопатиям мелких сосудов с уменьшением их просвета [2]. С другой стороны, обострение хронического калькулезного холецистита может способствовать декомпенсации углеводного обмена [2, 5]. Однако, механизмы влияния СД на скорость прогрессирования ЖКБ изучены недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: изучить особенности билиарного сладжа и состояния моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря при наличии у пациентов сахарного диабета 2-го типа.

Материал и методы

В исследование, проводившееся на базе отделений гастроэнтерологии и эндокринологии ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова, включены 163 пациента с ЖКБ на стадии БС. Возраст обследованных колебался в пределах 18–70 лет. Средний возраст составил 52,2±4,7 года. Большая часть пациентов с патологией билиарного тракта была представлена лицами женского пола (121 пациент, или 74,2%).

Всем пациентам выполняли общеклинические исследования, включающие изучение общего анализа крови, ЭКГ, биохимических исследований крови, характеризующих функциональное состояние печени (общий белок, его фракции, трансаминазы, ГГТП, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин, липидный спектр крови).

При ультразвуковом исследовании анализировали структурные особенности печени, общего желчного и общего печеночного протока, толщину стенки желчного пузыря, характер содержимого [7, 8]. Оценку моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря производили через 40 минут после приема 20 г сорбита со 100 мл воды.

Расчет исходного объема желчного пузыря проводился по формуле: V1 = 0,523 x D x L (мл), где V1 – исходный объем желчного пузыря; D – исходная ширина желчного пузыря на экране; L – исходная длина желчного пузыря. Расчет объема желчного пузыря после желчегонного завтрака (V2) проводился по этой же формуле. Моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря (МЭФ ЖП) оценивалась по коэффициенту опорожнения желчного пузыря (%). Коэффициент опорожнения желчного пузыря (КО) определялся по формуле: (Vн - Vм) / Vн x 100%, где Vн – начальный объем желчного пузыря; Vм – минимальный объем в период его опорожнения [7].

Среди находившихся под наблюдением больных СД 2-го типа, согласно классификации и критериев ВОЗ, был выявлен в 71 случае. У данной категории больных показатели углеводного обмена оценивали по гликемическому профилю, уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). Статистическая обработка фактического материала выполнена с применением программы Microsoft Excel 2007. Оценка нормальности распределения полученных данных была доказана с помощью функции Excel («Норм. ст. РАСП»), что позволило при проведении расчетов использовать параметрические методы анализа. Результаты исследования представлены в виде M±m. Анализ достоверности различий выборок производился по t-критерию Стьюдента. Значимыми различия считались при p<0,05.

Результаты и их обсуждение

Учитывая данные, что при наличии СД 2-го типа ЖКБ встречается на 18–20% чаще, чем в целом в популяции, нами были проанализированы особенности билиарного сладжа у больных с СД 2-го типа, которые могут выступать в качестве маркеров повышенного риска камнеобразования у данной категории больных (таблица 1).

Анализ представленных в таблице данных показывает, что наличие СД 2-го типа существенно меняет структуру БС. Так, у больных без СД 2-го типа БС представлен преимущественно «микролитиазом» и встречается у 73,9% обследованных, в то время как при наличии полиморбидного состояния – в 57,8% случаев (p<0,05). Сочетание «замазкообразной желчи» с «микролитами» также оказалось характерным для больных с СД 2-го типа. Наиболее существенные различия в анализируемых группах отмечались по распространенности «замазкообразной желчи». Если при отсутствии СД 2-го типа данный тип БС зарегистрирован у 8,6% больных, то при наличии СД 2-го типа частота его встречаемости возрастала до 22,5% (p<0,05), т. е. практически в 2,7 раза.

ТАБЛИЦА 1.

Частота встречаемости различных типов билиарного сладжа при наличии или отсутствии СД 2-го типа

Тип билиарного сладжа	Частота встречаемости вариантов билиарного сладжа среди обследованных (%)	
	При отсутствии СД2	При наличии СД2
	(n=92)	(n=71)
Микролитиаз	68 (73,9)	41 (57,8)*
Замазкообразная желчь	8 (8,6)	16 (22,5)*
Сочетание замазкообразной желчи с микролитами	16 (17,3)	14 (19,7)

Примечание: ** – достоверность различий между группами (p<0,05).*

ТАБЛИЦА 2.

Показатели моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у больных билиарным сладжем при отсутствии или наличии СД 2-го типа

Группы обследованных	Показатели моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря		
	Vн (мл)	Vm (мл)	КО (%)
Билиарный сладж в сочетании с СД2 (основная группа)	23,9±2,0	19,4±1,3*	21,7±2,2*
Билиарный сладж (группа контроля)	24,8±2,6	14,7±1,1	32,4±1,6

Примечание: *Vн – тощаковый объем желчного пузыря (до приема сорбита в дозе 20 г со 100 г воды); Vm – минимальный объем желчного пузыря (через 40 мин после приема сорбита); КО – коэффициент опорожнения желчного пузыря; * – достоверность различий с группой сравнения (p<0,05).*

Суммируя представленные выше данные, можно констатировать, что при наличии СД 2-го типа структура БС существенно меняется в сторону снижения распространенности «микролитиазного» типа и роста «замазкообразного» и сочетанного типов. Выявленный рост встречаемости «замазкообразной» желчи при наличии СД 2-го типа у больных с ЖКБ на этапе БС указывает на ассоциативную, а возможно, и патогенетическую взаимосвязь с повышенной частотой развития калькулезного холецистита у больных СД 2-го типа.

На втором этапе проведения настоящего исследования было проанализировано состояние моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря у больных с БС при отсутствии или наличии СД 2-го типа (таблица 2).

Как следует из представленной таблицы, тощаковый объем желчного пузыря в анализируемых группах оказался статистически сопоставимым. В группе контроля он был равен 24,8±2,6 мл и на фоне полиморбидного состояния – 23,9±2,0 мл ($p>0,05$). Минимальный объем пузыря через 40 мин после приема сорбита у больных с БС в сочетании с СД 2-го типа существенно отличался от значений в контрольной группе и составил 19,4±1,3 мл (различия с группой сравнения статистически значимы, $p<0,05$). Коэффициент опорожнения желчного пузыря оказался минимальным при наличии полиморбидного состояния (КО=21,7±2,2).

Суммируя полученные результаты, можно сделать заключение, что наличие СД 2-го типа у больных с БС способствует снижению моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. Механизм возникновения этих нарушений, по-видимому, можно объяснить развитием диабетической нейропатии автономной нервной системы и, в первую очередь, поражением блуждающего нерва, играющего ведущую роль в регуляции сокращения и расслабления желчного пузыря.

Выводы

1. Сочетание сахарного диабета 2-го типа и билиарного сладжа в желчном пузыре характеризуется изменением частоты встречаемости различных его вариантов в сторону достоверного снижения распространенности «микролитиаза» на фоне повышения встречаемости «замазкообразной желчи» практически в 2,7 раза ($p<0,05$).

2. У пациентов с билиарным сладжем наличие сахарного диабета 2-го типа сопровождается более выраженным снижением моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря, чем при его отсутствии, что, по-видимому, обусловлено диабетическим поражением автономной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., ред. Желчнокаменная болезнь. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М. 2015. 37 с.

Ivashkin V.T., red. Zhelchnokamennaya bolezn'. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu. Rossiyskaya gastroenterologicheskaya associaciya. M. 2015. 37 s.

2. Bajwa N., Bajwa R., Ghumman A., Agrawal R. M. The gallstone story: pathogenesis and epidemiology. Practical Gastroenterology. 2010. № 4. P. 11–23.

3. Ильченко А.А. Билиарный сладж: причины формирования, диагностика и лечение. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 18–21.

Il'chenko A.A. Biliarniy sladzh: prichiny formirovaniya, diagnostika i lechenie. Consilium Medicum. Gastroenterologiya. 2012. № 2. S. 18–21.

4. Jungst C., Kullak-Ublick G.A., Jungst D. Gallstone disease: Microlithiasis and sludge. Best Pract. Res.Clin. Gastroenterol. 2006. Vol. 20. № 6. P. 1053–1062.

5. Marschall H.U., Einarsson C. Gallstone disease. J. of Internal Medicine. 2007. Vol. 261. P. 529–542.

6. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2013. 30 с.

Skvorcova T.E., Sitkin S.I., Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Tkachenko E.I. Zhelchnokamennaya bolezn'. Sovremennye podkhody k diagnostike, lecheniyu i profilaktike. Posobie dlya vrachey. M.: Forte print, 2013. 30 s.

7. Пальмер П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Медицина, 2000. 334 с.

Pal'mer P.E. Rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike. M.: Medicina, 2000. 334 s.

8. Sporea Loan. О частоте выявления «желчного сладжа» с помощью УЗИ. J SonoAce- International. 1999. № 5. С. 9-13.

Sporea Loan. O chastote viyavleniya «zhelchnogo sladzha» s pomosch'yu UZI. J SonoAce- International. 1999. № 5. S. 9-13.

УДК: 616.72-002-054(478)

Код специальности ВАК: 14.01.22

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СУСТАВНЫХ ЖАЛОБ СРЕДИ ГОРОДСКИХ ЖИТЕЛЕЙ ПРИДНЕСТРОВСКОГО РЕГИОНА РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

В.А. Соколов,
Приднестровский государственный университет, г. Тирасполь

Соколов Валерий Алексеевич *– e-mail: sokol-177@mail.ru*

Определена частота суставных жалоб (СЖ) на боли, припухлость, гиперподвижность суставов среди жителей г. Тирасполя. В процессе исследования были проанкетированы 4000 жителей г. Тирасполя в возрасте от 18 до 90 лет. Жалобы на боли в суставах предъявляли 25,0% респондентов, припухание суставов отмечали 20,5% проанкетированных. Данные жалобы в 72,0% случаев были обусловлены ревматическими заболеваниями (РЗ), а в 28% – другими заболеваниями, включая дисплазию соединительной ткани (ДСТ), при которой 16,4% респондентов жаловались на гиперподвижность (гипермобильность суставов), которая свойственна ДСТ (4,7). Боли, припухание и гиперподвижность в суставах, а также сочетание РЗ и ДСТ отмечала почти треть проанкетированных, у которых определялся клинический диспластический метеопатический суставной синдром. При сравнении частоты СЖ в Приднестровье было определено, что данные жалобы встречались реже. чем в Красноярском крае РФ, и были сопоставимы с данными по Южному федеральному округу России. Очевидно, это объясняется влиянием южного климата Приднестровья и наличием социального фактора в виде безработицы, обусловленной кризисом и вынужденной миграцией примерно трети трудоспособной части населения Приднестровья на заработки в Россию.

Ключевые слова: суставные жалобы, боли, припухлость, гиперподвижность суставов, ревматические заболевании, дисплазия соединительной ткани

Frequency of joint complaints (JC) is determined from the point of view of pain, oedema, hypermobility of joints among city dwellers of Tiraspol City. In the process of study 4,000 dwellers of Tiraspol aged from 18 to 90 filled out questionnaires. Complaints of pain in joints were made by 25,0% of respondents, oedema of joints was noted in case of 20,5% of those who filled out the questionnaires. These complaints in 72,0% of cases were caused by rheumatic diseases (RD), and in 28% of cases they were caused by other diseases including connective tissue dysplasia (CTD), in the course of which 16,4% of respondents complained of hypermobility (hypermobility of joints) typical of CTD (4,7). Pains, oedema and hypermobility of joints, as well as combination of RD and CTD was noted in the case of one third of the questionnaired, among whom clinical dysplastic meteopathic joint syndrome was noted. When comparing the frequency of JC in Transdniester Region it was determined that these complaints occurred less frequently than in Krasnoyarsk Krai of the Russian Federation and were compared to the data for South Federal District of Russia. Obviously, it is explained by the influence of south climate of Transdniester Region and availability of social factor in the form of unemployment caused by crisis, as well as forced migration of approximately one third of population of Transdniestr Region capable of work to work in Russia, where they are not citizens.

Key words: joint complaints, pains, oedema, hypermobility of joints, rheumatic diseases, connective tissue dysplasia.

Введение

В России официально зарегистрировано более 15 млн человек с болезнями костно-мышечной системы (КМС), примерно четверть из них приходится на ревматические заболевания (РЗ) и в последние пять лет отмечается примерно на треть рост частоты заболеваний КМС и РЗ, что является одной из основных причин роста временной потери трудоспособности работающего населения, занимая 2-е место по случаям нетрудоспособности и 3-е по дням среди всех классов болезней, существенно влияя на экономику РФ, что свидетельствует о высокой социальной значимости этой группы болезней [1].

Распространенность болезней КМС и РЗ можно определить по данным статистики МЗ, а также при эпидемиологических исследованиях с помощью анкетирования населения на предмет наличия суставных жалоб. В клинической практике суставные жалобы (СЖ) на боли и припухание в суставах являются визитной карточкой различных заболеваний КМС, включая РЗ, и по частоте обращения занимают второе место после обращений по поводу артериальной гипертензии [1, 2]. Поэтому изучение их частоты является весьма актуальным.

В литературе обнаружено достаточно данных о распространенности СЖ в разных регионах России. Так, по данным Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А., Зуковой Н.В. и соав. (2008), среди жителей Красноярского края СЖ на боль в суставах предьявляли 27,4% респондентов, а на припухлость в суставах – 26,3% респондентов [2]. В исследованиях

А.Г. Беленького (2004) была изучена частота гипермобильного синдрома и гиперподвижности (гипермобильности) суставов в московской популяции, которая составляла 6% и 18% соответственно [3].

Гиперподвижность (гипермобильность) суставов является признаком синдрома гипермобильности суставов, который относится к наследственным нарушениям соединительной ткани (ННСТ) и дисплазии соединительной ткани (ДСТ). ННСТ– это гетерогенная группа моногенных заболеваний (синдром Марфана и др.), обусловленных генетическими дефектами синтеза и/или распада белков внеклеточного матрикса либо нарушением морфогенеза соединительной ткани. ДСТ – это группа полигенных синдромов и фенотипов ННСТ на основе общности внешних и/или висцеральных признаков (аномалий и пороков развития), характеризующихся полигенностью и генетической неоднородностью с многообразием клинических проявлений от доброкачественных субклинических форм до развития полиорганной и полисистемной патологии с прогредиентным течением [4].

В процессе исследования изучались СЖ, которые были представлены болью в суставах, припухлостью и гиперподвижностью суставов.

Данных о частоте СЖ на боли, припухлость, гиперподвижность суставов и ассоциированных с ними заболеваний в Приднестровском регионе республики Молдова в доступной нам литературе обнаружено не было, это и послужило поводом для настоящего исследования.

Цель исследования: изучение частоты суставных жалоб на боль, припухлость, гиперподвижность в суставах и определение перечня ассоциированных с ними заболеваний.

Материал и методы

Работа является частью программы НИЛ «ИНТЕРН» ПГУ им. Т.Г. Шевченко по изучению распространенности СЖ, РЗ и ДСТ в г. Тирасполе. Для анкетирования использовались скринирующая анкета, разработанная в ГУ «Институт ревматологии РАМН им. В.А. Насоновой» (Галушко Е.А. и соавт.) [2], которая заполнялась на каждого взрослого жителя с 18 лет и старше индивидуально, если они предъявляли СЖ, и анкета № 2, разработанная в процессе исследования и дополненная нами вопросами о гиперподвижности суставов и других признаках ДСТ [4].

Анкетирование проводилось среди жителей многоквартирных домов в различных районах города (поквартирный обход) и работников текстильных предприятий в ходе профессиональных осмотров в 2000–2015 гг. Анкеты с ответами на вопросы были получены от 4000 человек, из них ответы на вопросы были получены от 3400 человек, что составило более 80% взрослых лиц, которые согласились отвечать на вопросы. Диагноз заболеваний КМС, РЗ и ДСТ устанавливался по общеизвестным критериям и критериям ДСТ, разработанным в процессе исследования, на которые был получен патент на изобретение. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Biostat, Statistika.

Результаты и их обсуждение

В процессе скринирующего анкетирования 4000 человек возрасте от 18 до 90 лет было проведено определение частоты болей, припухлости и гиперподвижности суставов, с последующим определением структуры заболеваний. Вопросы анкеты № 1 касались жалоб на боли, припухание и на гиперподвижность в суставах. На эти вопросы можно было выбрать один из четырех ответов: А – никогда не было, Б – были раньше, последний год не беспокоят, В – были раньше и имеются в настоящее время, Г – возникли и беспокоят в последний год. При этом указание на боли в суставах условно расценивалось как проявление остеоартроза (ОА), указание на припухание суставов – как возможное проявление артрита, а гиперподвижность суставов расценивалась как признак синдрома гипермобильности суставов и проявление ДСТ. Б – в анамнезе, В – длительно существующих, Г – ранних, продолжающихся менее года.

Из общего числа проанкетированных каждый четвертый пациент (25%; 1000 чел.) предъявлял жалобы на боли в суставах, каждый пятый опрошенный (20,2%; 808 чел.) жаловался на припухание суставов, а примерно каждый шестой реципиент (16,4%; 656 чел.) отмечал гиперподвижность суставов, которая проявлялась более интенсивно в молодости, чем в зрелые годы и в старости.

Суставные жалобы в 72,0% случаев были обусловлены РЗ и в 28,0% случаев другими заболеваниями, включая дисплазию соединительной ткани (ДСТ), которая, в том числе, была представлена жалобами на гиперподвижность суставов (синдромом гипермобильности) и другими синдромами ДСТ. Боль, припухание и гиперподвижность в суставах отмечала почти треть проанкетированных (31,5%, 1260 чел.), а у 32,7% выявленных больных с РЗ определялись признаки ДСТ и выявлялся клинический диспластический метеопатический суставной синдром.

Частота СЖ у женщин была достоверно выше ($p<0,05$), чем у мужчин, и увеличивалась с возрастом у лиц обоего пола. Частота болей и припухлости суставов постепенно увеличивалась с возрастом – с 12,1% среди молодых лиц до 90,7% среди жителей старше 80 лет. Частота болей и припухлости суставов постепенно увеличивалась с возрастом среди жителей старше 80 лет, что касается гиперподвижности суставов, то она чаще отмечалась в юности и, как правило, не коррелировала с возрастом. У женщин СЖ отмечались достоверно чаще, чем у мужчин ($p<0,05$).

Помимо основных вопросов анкеты задавался и такой вопрос: «Ставили ли Вам когда-либо диагноз РЗ (остеоартроз, ревматоидный артрит и др.) или диагноз ДСТ и другого заболевания?».

В Приднестровье частота СЖ на боли (25,0%) и припухание в суставах (20,2%) была несколько ниже, чем у жителей северо-восточного региона РФ, в Красноярском крае, где аналогичные показатели составляли 27,3% и 26,3%, соответственно, и была сопоставима с данными по Южному федеральному округу России [2]. Частота гиперподвижности суставов в нашем исследовании и в московской популяции была примерно одинаковой и составляла 16,4% и 18% соответственно [3].

Выводы

Результаты данного исследования показывают, что жалобы на боли в суставах, которые предьявляли 25,0% респондентов, и припухание суставов, которое отмечали 20,5% проанкетированных, в 72,0% случаев были обусловлены РЗ (ОА, РА и др. заболеваниями), а в 28%

случаев – другими заболеваниями, включая ДСТ, при которой 16,4% респондентов жаловались на гиперподвижность (гипермобильность) суставов. При этом необходимо отметить, что одновременно боль, припухание и гиперподвижность в суставах, а также сочетание РЗ и ДСТ отмечала почти треть проанкетированных, у которых, как правило, определялся клинический диспластический метеопатический суставной синдром.

При сравнении частоты суставных жалоб в Приднестровье и в РФ оказалось, что частота жалоб на боль (25,0%) и припухание в суставах (20,2%) в Приднестровье была несколько ниже, чем у жителей северо-восточного региона РФ, в Красноярском крае, где аналогичные показатели составляли 27,3% и 26,3% соответственно [2]. Частота гиперподвижности суставов в нашем исследовании и в московской популяции была примерно одинаковой и составляла 16,4% и 18% соответственно [3]. Факт преобладания частоты СЖ в Приднестровье по сравнению данными по Красноярскому краю РФ, очевидно, объясняется, влиянием южного климата Приднестровья и присутствием такого социального фактора, как безработица, связанного с кризисом, и миграцией примерно трети трудоспособной части населения Приднестровья на заработки в Россию.

Полагаем, что по мере дальнейшего изучения материала, полученного в процессе исследования, будет уточняться и подтверждаться закономерность развития и прогрессирования РЗ и ДСТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи международной Декады костей и суставов (The Bone and Joint Decade 2000–2010). Научно-практическая ревматология. 2001. № 2. С. 4-8.

Velkov A.I., Gusev E.I., Zborovskij A.B., Nasonov V. A. Osnovnie zadaci mesdynarodnoi dekadi kostei i systavov (The Bone and Joint Decade 2000-2010). Naycno-prakticeskaia revmatologia. 2001. № 2. S. 4-8.

2. Эрдес Ш.Ф., Галушко Е.А. и др. Распространенность артралгий и припухания суставов у жителей разных регионов РФ. Научно-практическая ревматология. 2004. № 4. С. 42–47.

Erdes S.F., Galushko E.A. I dr. Rasprostranennost artralgii I pripuhania sustavov u gitelei raznih regionov RF. Naycno-prakticeskaia revmatologia. 2004. № 4. S. 42-47.

3. Беленький А.Г. Гипермобильность суставов и гипермобильный синдром: распространенность и клинико-инструментальная характеристика: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Москва, 2004. 51 с.

Belenkii A.G. Gipermobilnost sustavov i gipermobilnii sindrom: rasprostranennost i kliniko-instrumtntalnae harakteristika: avtoref. diss.... d-ra med. nauk. Moskva, 2004. 51 s.

4. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские национальные рекомендации. Приложение 5 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». М.: Издано Вёрваг Фарма, 2009. № 8(6).24 с.

Hasledstvennie narushchenia soedinitel'noi tkani. Rossiskie national'nie recommendatii. Prilogenie 5 k Zhurnalu «Kardiovaskuljarnaya therapiya i prophilaktika». M.: Izdano Bervag Farma, 2009. № 8 (6). 24 s.

УДК: 616.153.915-074

Код специальности ВАК: 14.01.20, 14.03.03

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ЖИРОВОЙ ГЛОБУЛЕМИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

А.Ю. Яковлев, А.А. Певнев,
ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»

Певнев Алексей Александрович *– e-mail: alpevnev@gmail.com*

В данном обзоре освещены основные методы микроскопической идентификации жировых глобул у пациентов с жировой эмболией, а также представлена усовершенствованная авторами методика определения жировой гиперглобулемии. Описан вариант математической обработки и стандартизации полученных результатов. Методика применена у 60 пациентов травматологического профиля.

Ключевые слова: травма, жировая эмболия, жировая глобулемия.

This review gives main methods of microscopical identification of fat globules in patients with fat embolism, also presented the improved technique of identification of a fat globules. The option of mathematical processing and standardization of the received results is described. The technique is applied at 60 patients of a traumatology department.

Key words: trauma, fat embolism, fat globulinaemia.

Травматизм является приоритетной проблемой, так как оказывает выраженное влияние на медико-демографическую ситуацию в стране. В 2012 г. в структуре смертности населения Российской Федерации внешние причины составили 10,2%, занимая третье место после болезней системы кровообращения и новообразований. Однако среди лиц молодого и трудоспособного возраста удельный вес смертности от травм значительно выше. Так, среди населения трудоспособного возраста доля внешних причин как причина смерти достигла 28,4% [1]. При этом синдром жировой эмболии (СЖЭ, fat embolism syndrome), как осложнение раннего периода травмы, оказывает выраженное влияние на её повышение [2].

СЖЭ – это тяжёлое, угрожающее жизни состояние, обусловленное множественной окклюзией кровеносных сосудов жировыми эмболами (недифференцированными

липидными массами, жировыми клетками или липидными комплексами размером более 7–8 мкм). В основе СЖЭ лежит полиорганная недостаточность. Под феноменом жировой эмболии (fat embolism) понимают наличие капель жира (размером до 6 мкм) в различных биологических жидкостях. Обычно это морфологическая находка при лабораторном исследовании без каких-либо клинических проявлений [3].

На сегодняшний день диагностика СЖЭ остается сложной и не до конца решенной проблемой, так как данный синдром не имеет патогномоничных симптомов и четкой клинической картины, а лабораторные тесты, как правило, неспецифичны и малоинформативны. При этом клинические проявления СЖЭ при тяжелой сочетанной травме могут маскироваться картиной травматического шока, тяжелой черепно-мозговой травмы и посттравматической дыхательной недостаточности вследствие различных причин [4].

Стоит отметить, что лишь жировая гиперглобулемия (ЖГГ) считается патогномоничным признаком СЖЭ [5]. По данным литературы, для выявления жировых глобул в крови использовали оптическую микроскопию [6, 7], темнопольную микроскопию [8], флюоресцентную микроскопию [9, 10], а также микроскопию плазмы, подвергшейся фильтрации [11, 12] и ультрафильтрации [13]. При этом для обнаружения жировых частиц применяли как нейтральные жирорастворимые красители (нильблау-сульфат, судан III, судан IV, судан «Oil Red O»), так и флюоресцентные (фосфин-3R) красители. Микроскопия плазмы с целью идентификации жировых глобул была впервые предложена Scuderi C.S. в 1941 году. Этот способ был подробно описан Peltier L.F. в 1954 году. Данный метод был основан на окрашивании плазмы крови водорастворимым красителем фосфин-3Р. С помощью флюоресцентной микроскопии обнаруживались жировые глобулы диаметром более 7 микрон. Данная методика была подвергнута обоснованной критике со стороны Sevitt S., т. к. она предполагала высушивание препарата перед микроскопией, что могло нарушить равновесие жировой эмульсии [14]. Другим недостатком этой методики являлось то, что она давала лишь качественную оценку циркулирующего жира.

Alan A. Kane с соавторами предложил добавлять в исследуемые образцы крови в качестве антикоагулянта цитрат натрия, что ускоряло время проведения исследования. В своей работе они использовали следующую методику идентификации жировых глобул. Для исследования забирали 2,5 мл крови. К образцу крови добавляли 0,2 мл 20% раствора цитрата натрия и полученную смесь встряхивали. Затем к данному образцу крови добавляли 0,15 мл 1% водного раствора фосфина-3R с последующим центрифугированием при 2500 об/мин$^{-1}$ в течение 20 минут. Полученная плазма помещалась на предметное стекло и исследовалась. Авторы использовали стандартный бинокулярный микроскоп с лампой HBO200 (источник ультрафиолетового излучения) и ультрафиолетовые фильтры 2 мм и 4 мм. Особое внимание уделялось подготовке лабораторной посуды, и для ее обезжиривания применяли достаточно трудоемкую процедуру с использованием смеси Блура, петролейного эфира, серной кислоты [15].

Первую попытку количественной оценки циркулирующего жира предпринял Alan R. Gurd, предложивший в 1970 году новый метод диагностики жировой глобулемии. Этот метод позволял не только идентифицировать жировые глобулы, но и оценить глобулемию количественно [16]. Для исследования в пробирку забиралось от 2 до 10 мл крови. После образования сгустка кровь центрифугировался в течение 10 минут со скоростью 3500 об/мин$^{-1}$. Полученный супернатант забирался пипеткой и делился на две части. Первая использовалась для определения концентрации триглицеридов, а вторая пропускалась через бумажный микрофильтр (диаметр пор 8 мкм) с последующим орошением его красителем Судан IV. После этого фильтр подвергался микроскопированию с определением диаметра каждой глобулы и общей площади глобул, а в фильтрате определяли концентрацию триглицеридов. В дальнейшем сравнивали концентрацию триглицеридов в обоих образцах и определяли концентрацию «патологических» триглицеридов (т. е. триглицеридов, образующих глобулы диаметром более 8 мкм), как разницу в концентрации триглицеридов в супернатанте и фильтрате.

В 1967 году М.Э. Лиепа предложил оригинальную методику количественного определения жировых частиц в сыворотке крови [17]. Методика осуществлялась следующим образом: для исследования брали 5 мл крови из вены локтевого сгиба. Кровь оставляли при комнатной температуре на 3–4 часа, затем стеклянной палочкой отделяли сгусток крови от стенок пробирки и кровь центрифугировали 30 мин при 1500 об/мин$^{-1}$. На специально обезжиренные предметные стекла микропипеткой наносили 0,02 мл сыворотки в виде одной толстой капли. Из каждой исследуемой сыворотки делали несколько препаратов из самого поверхностного слоя и слоя серовато-белого цвета над эритроцитарной массой. Капли сыворотки высушивали при комнатной температуре. На 2-й день считали глобулы во всем препарате, т. е. в 0,02 мл сыворотки. Для этого обычный биологический микроскоп снабжали конденсором темного поля и иммерсионным объективом с уменьшенной апертурой. Пользуясь двойной иммерсией, с помощью крестообразного столика просматривали всю высушенную каплю. Оказалось, что иммерсионное масло, покрывающее сухой препарат, не мешало исследованию, т. к. не растворяло оболочку глобул. При этом авторы находили жировые глобулы диаметром от 0,5 до 12 мкм.

В 1997 году В.М. Кустов с соавторами на основе выше перечисленных методик предложил свою [18]. В оригинальном варианте использовали плазму венозной крови, взятую в количестве до 5 мл в конусную пробирку, с 0,5 мл 3,8% раствора цитрата натрия. После перемешивания кровь оставляли при комнатной температуре на 20–30 минут для отстаивания плазмы. Затем образец центрифугировали при 1500 об/мин$^{-1}$ в течение 15 мин. Для исследования брали верхний слой центрифугата: на предметное стекло наносили 0,02 мл плазмы в виде одной толстой капли. Для окрашивания жира добавляли такое же количество насыщенного раствора судана III – соотношение плазмы и реактива 1:1. Через 2–3 мин после введения красителя накладывали покровное стекло и устанавливали в микроскоп для просмотра в проходящем свете при увеличении 7 х 40 (280 х). Оценку производили по разработанным критериям (таблица).

ТАБЛИЦА.
Выраженность ЖГГ

Степень глобулемии	Описание микроскопической картины	Баллы
(+)	редкие жировые глобулы (d>4 мкм) в препарате	1
(++)	единичные глобулы (до 10 мкм) в поле зрения	2
(+++)	глобулы больших размеров и разной величины (d>6-12 мкм) в каждом поле зрения	3
(++++)	слившиеся большие капли в каждом препарате	4
(-)	жировые глобулы не обнаружены во всех четырех препаратах	0

В целях повышения точности диагностики жировой эмболии в 2000 году Черкасовым В.А. с соавт. был предложен оригинальный способ диагностики жировой эмболии [19]. Отличительной особенностью предложенной методики являлось использование для микроскопического исследования образцов артериальной крови. В своем исследовании авторы установили, что определение жировой глобулемии в артериальной крови является более достоверным методом диагностики посттравматической жировой эмболии. Так, авторы сравнили образцы крови из центральной вены, периферической вены и артерии и показали, что жировая глобулемия из локтевой вены выявляется у 13,7% пациентов, из центральной вены у 55,1%, из бедренной артерии у 93,1%. Исследование осуществляют следующим образом: у пациента производят забор крови из центральной вены. Одновременно с этим производят забор крови из артерии. После этого кровь центрифугируют со скоростью 2000 об/мин$^{-1}$ в течение 15 мин. Затем полученную сыворотку в количестве 20 мкл наносят на предметное стекло, предварительно обезжиренное 70% спиртом, в виде толстой капли. В эту каплю добавляют 5–6 капель спиртового насыщенного раствора судана IV. Через 1 минуту исследуют препарат под микроскопом в луче дневного света. При микроскопии определяют округлые жировые капли различной величины красного или ярко-розового цвета. Во время исследования подсчитывают количество жировых глобул в препарате и измеряют диаметр каждой глобулы, что позволяет определить суммарную площадь жировых глобул.

В дальнейшем этими же авторами было установлено, что у больных с мозговой формой жировой эмболии жировые глобулы из сосудистого русла через гематоэнцефалический барьер попадают в ликвор [20], а для повышения точности определения мозговой формы жировой эмболии ими был предложен способ диагностики мозговой формы травматической жировой эмболии. Способ осуществляют следующим образом: больному, лежащему на боку, производят люмбальную пункцию между L3–L4 позвонками. Забор ликвора производят в три пробирки. Анализ производят из третьей, чтобы исключить путевую кровь и жир из подкожной клетчатки. Микропипеткой наносят на обезжиренное 70% спиртом предметное стекло 0,02 мл ликвора в виде толстой капли. В эту каплю стеклянной пипеткой добавляют 5–6 капель спиртового насыщенного раствора судана IV. Ликвор мгновенно растекается по всей поверхности предметного стекла, равномерно окрашиваясь. Через 1 минуту проводят исследование под микроскопом в луче дневного света. При увеличении в 112 раз с помощью крестообразного столика просматривают весь микропрепарат. Определяют округлые жировые капли красного или ярко-розового цвета. Интенсивность окрашивания увеличивается с уменьшением размера жировой капли. Авторы отмечают, что в связи с очень быстрым разрушением микропрепарата возникает необходимость в его фотографировании.

Однако метод Черкасова В.А., Литвиненко С.Г., Рудакова А.Г. имеет следующие прогнозируемые недостатки:

1) при данном способе диагностики жировой эмболии высока степень разведения сыворотки пациента красителем (20 мкл сыворотки: 250–300 мкл красителя), что затрудняет поиск жировых глобул в препарате, а также затрудняет визуальную оценку выраженности жировой гиперглобулемии;

2) спирт, входящий в большом количестве в состав красителя судан IV, может значимо влиять на размеры глобул жира при соотношении сыворотки к красителю 1:10 [21], а также приводить к быстрому высыханию и разрушению микропрепарата на предметном стекле [22];

3) внесение красителя в сыворотку крови на предметном стекле не позволяет равномерно прокрашивать весь препарат, что препятствует точному подсчету жировых глобул в препарате.

Анализ перечисленных выше способов, а также их практическая отработка позволили модифицировать методику диагностики жировой гиперглобулемии. Методика осуществляется следующим образом. У больного производят забор крови из центральной вены или артерии. Опытным путем нами было установлено, что использование цитрата натрия в качестве антикоагулянта абсолютно необходимо, т. к. препятствует процессу свертывания крови и задержке жировых глобул в сгустке. С практической точки зрения наиболее удобно производить забор крови в готовые вакуумные пробирки с 3,2% цитратом натрия, например, с помощью закрытой вакуумной системы «BD Vacutainer». При этом отстаивание образца крови не требуется. Забранную кровь центрифугируют на 2 тыс. оборотах в течение 10–15 мин. Затем из самого поверхностного слоя микропипеткой забирают 50 мкл сыворотки и вносят ее в пробирку. В эту же пробирку микропипеткой добавляют 50 мкл красителя судан IV. Через 1 минуту из полученной смеси забирают 10 мкл и наносят на предметное стекло, после этого данный препарат исследуют под микроскопом в луче дневного света. При увеличении в 100 раз данное количество препарата образует в среднем 16 полей зрения. Стоит отметить, что накладывание покровного стекла способствует «утеканию» препарата, а также может визуально увеличивать размеры глобул. Для микроскопического исследования препаратов крови мы использовали микровизор медицинский проходящего света mVizo-101, который позволяет делать цифровые микрофотографии. Полученные микрофотографии обрабатывались с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7 (open source and free software), что позволило подсчитать общее количество глобул в препарате, размер каждой глобулы, а также общую площадь глобул.

Мы провели микроскопическое исследование крови на наличие жировых глобул 60 пациентам в возрасте от 18 до 50 лет (средний возраст 43,4±1,75 года) травматологического профиля отделения реанимации и интенсивной терапии НРТЦ ГБУЗ НО «НОКБ им. Н.А. Семашко».

Исследование крови на наличие жировых глобул проводили в первые сутки поступления с использованием методики Черкасова В.А., Литвиненко С.Г., Рудакова А.Г. (I группа), а также с использованием оригинального метода (II группа). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Для оценки различий между двумя рядами измерений, выполненных для одной и той же совокупности, но в разных условиях использовали Т-критерий Уилкоксона. Результаты исследований показали статистически значимое отличие используемых методик диагностики жировой глобулемии ($p<0,05$). Применение оригинальной методики (II группа) позволяет более точно подсчитывать количество глобул в препарате, с последующим определением диаметра каждой глобулы, а также общей площади глобул. Полученные результаты мы связываем с особенностями оригинальной методики, а именно: с низкой степенью разведения сыворотки пациента (1:1), меньшим содержанием спирта в получаемой смеси, меньшим временем экспозиции, что уменьшает высыхание препарата.

Таким образом, на современном этапе в лабораторной диагностике жировой глобулемии необходимо использовать методики окрашивания и подсчета глобул в препарате, препятствующие субъективизации полученных результатов при их интерпретации. Описанный нами метод выявления жировых глобул позволяет получить объективную информацию о наличии и степени выраженности жировой глобулемии, используя малое количество цитратной плазмы в сравнительно короткое время. Цифровая форма регистрации и обработки результатов дает возможность измерения количества жировых глобул, их диаметра и общей площади, обеспечивает неограниченно долгое хранение объективных данных, способствует стандартизации полученных результатов, а также облегчает диагностическую и исследовательскую работу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Какорина Е. П., Огрызко Е. В., Андреева Т. М. Информационное обеспечение статистики травматизма в Российской Федерации. Врач и информационные технологии. Выпуск № 2, 2014: 67-73.

Kakorina E. P., Ogryzko E. V., Andreeva T. M. Informatsionnoe obespechenie statistiki travmatizma v Rossiyskoy Federatsii. Vrach i informatsionnye tekhnologii. Vypusk № 2, 2014: 67-73.

2. Дерябин И.И., Насонкин О.С. Травматическая болезнь. Л.: Медицина, 1987. 301 с.

Deryabin I.I., Nasonkin O.S. Travmaticheskaya bolezn'. L.: Meditsina, 1987. 301 s.

3. Радушкевич В.Л., Барташевич Б.И. Жировая эмболия. Медицинский алфавит. Неотложная медицина. 2010. № 3. С. 52-58.

Radushkevich V.L., Bartashevich B.I. Zhirovaya emboliya. Meditsinskiy alfavit. Neotlozhnaya meditsina. 2010. № 3. S. 52-58.

4. Борисов М.Б., Гаврилин С.В. Синдром жировой эмболии при тяжелых сочетанных травмах. Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. 2006. № 165 (5). С. 68-71.

Borisov M.B., Gavrilin S.V. Sindrom zhirovoy embolii pri tyazhelykh sochetannykh travmakh. Vestn. khirurgii im. I.I.Grekova. 2006. № 165 (5). S. 68-71.

5. Штейнле А.В. Синдром жировой эмболии (аналитический обзор). Сибирский медицинский журнал 2009. № 2. С. 117–126.

Shteynle A.V. Sindrom zhirovoy embolii (analiticheskiy obzor). Sibirskiy meditsinskiy zhurnal 2009. № 2. S. 117–126.

6. Frailing J.M., Owen C.J. Chylomicrons of blood. Amer. J. Clin. Pathol. 1951. Vol. 21. № 4. P. 508-504.

7. Gage S.H., Fisch P.A. Fat digestion, absorbtion and assimilation in man and animals as determined by the dark-field microscope and fat-soluble dye. Amer. J. Anat. 1924. Vol. 34. № 1. P. 1-77.

8. Frazer A.C., Stewart H.C. Ultramicroscopic particles in normal serum. J. Physiol. 1936. Vol. 87. P. 53-54.

9. Hohl M., Holzach P., Hass J. et al Zur Diagnose der Fettembolie. Helv. Chir. acra. 1972. Bd. 39. H. 5. S. 165-170.

10. Peltier L.F. The detection of fat droples in the circulating blood. Surgery. 1954. Vol. 36. № 2. P. 198-203.

11. Апанасенко Б.Г., Куницын А.И., Исаев Г.А., Ходырев Л.П. Определение веса дезэмульгированного жира, циркулирующего в крови, как метод диагностики жировой эмболии. Лаб. дело. 1976. № 1. С. 41-43.

Apanasenko B.G., Kunitsyn A.I., Isaev G.A., Khodyrev L.P. Opredelenie vesa dezemul'girovannogo zhira, tsirkuliruyushchego v krovi, kak metod diagnostiki zhirovoy embolii. Lab. delo. 1976. № 1. S. 41-43.

12. Schlag G., Sommoggy S.V. Modification des Gurd-Test zur Diagnostik der Fettembolie im Blat. Act. Chir. 1972. Bd. 7. H. 2. S. 347-350.

13. C.G. Tedeshi, V. Castelli, G. Kropp et al. Fat macroglobulinemia and fat embolism. Surg. Gyn. Obstetr. 1968. Vol. 126. № 1. P. 83-90.

14. Sevitt S. The significance and pathology of fat embolism. Annals of Clinical Research. 1977. № 9. P. 173–80.

15. Kane A.A. et al. Fat embolism: histochemical studies with fluorescent light source and fluorochrome dye (phosphine 3R). Ann Surg. 1961. Mar. № 153. P. 465-71.

16. Gurd A.R. Fat embolism: an aid to diagnosis. J Bone Joint Surg Br. 1970. Nov. № 52 (4). P. 732-737.

17. Лиепа М.Э. Методика количественного определения жировых частиц в сыворотке крови. Лаб. дело. 1967. № 4. С. 214-216.

Liepa M.E. Metodika kolichestvennogo opredeleniya zhirovykh chastits v syvorotke krovi. Lab. delo. 1967. № 4. S. 214-216.

18. Кустов В. М., Перфилетова П. Е., Нечуева И. Б. Роль лабораторных методов в диагностике жировой эмболии после операций на крупных суставах нижних конечностей. Гений ортопедии. 1997. № 3. С. 25-28.

Kustov V. M., Perfiletova P. E., Nechueva I. B. Rol' laboratornykh metodov v diagnostike zhirovoy embolii posle operatsiy na krupnykh sustavakh nizhnikh konechnostey. Geniy ortopedii. 1997. № 3. S. 25-28.

19. Черкасов В.А., Литвиненко С.Г., Рудаков А.Г. Способ диагностики травматической жировой эмболии. Патент № 2195659 РФ, МПК G01N33/483. 06.05.2000.

Cherkasov V.A., Litvinenko S.G., Rudakov A.G. Sposob diagnostiki travmaticheskoy zhirovoy embolii. Patent № 2195659 RF, MPK G01N33/483. 06.05.2000.

20. Черкасов В.А., Литвиненко С.Г., Рудаков А.Г. Способ диагностики мозговой формы травматической жировой эмболии. Патент № 2176798 РФ, МПК G01N33/92. 10.12.2001.

Cherkasov V.A., Litvinenko S.G., Rudakov A.G. Sposob diagnostiki mozgovoy formy travmaticheskoy zhirovoy embolii. Patent № 2176798 RF, MPK G01N33/92. 10.12.2001.

21. Творогова С.С. Сравнительная оценка эффективности медикаментозной профилактики и лечения синдрома жировой эмболии (экспериментальное исследование): автореф. дис. ...канд. мед. наук. Ижевск, 2005. 26 с.

Tvorogova S.S. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti medikamentoznoy profilaktiki i lecheniya sindroma zhirovoy embolii (eksperimental'noe issledovanie): avtoref. dis. ...kand. med. nauk. Izhevsk, 2005. 26 s.

22. Литвиненко С.Г., Ладейщиков В.М., Попов А.В. Лабораторная диагностика жировой эмболии. Клиническая лабораторная диагностика. 2012. № 2. С. 22-24.

Litvinenko S.G., Ladeyshchikov V.M., Popov A.V. Laboratornaya diagnostika zhirovoy embolii. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2012. № 2. S. 22-24.

УДК: [616.447-006.55-089.87+616.441-006.3]-092 Код специальности ВАК: 14.01.17, 14.03.02

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ВЕРИФИКАЦИЯ ПАРАТИРЕОАДЕНОМ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА В СОЧЕТАНИИ С УЗЛОВЫМИ ФОРМАМИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В. Меньков, Н.Ю. Орлинская, Е.С. Курова,
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»

Орлинская Наталья Юрьевна *– e-mail: orlinskaya@rambler.ru*

Изучена возможность интраоперационной цитоморфологической верификации паратиреоаденом у 9 пациентов с сочетанием первичного гиперпаратиреоза и доброкачественных узловых образований щитовидной железы. Во всех случаях данные, полученные при этом виде исследования, соответствовали результатам, полученным при гистоморфологическом исследовании операционного материала.

Ключевые слова: первичный гиперпаратиреоз, узловые образования щитовидной железы, гиперкальциемия, околощитовидные железы

Possibility of intraoperative cytomorphological verification paratireoadeny at 9 patients with a combination of primary gyperparathyreoidism and benign nodular goiter of the thyroid gland is studied. In all cases these researches received at this look corresponded to the results received at gistomorfological research of operational material.

Key words: primary gyperparathyreoidism, nodular goiter, hypercalcemia, parathyroid glands.

Важнейшим вопросом в хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ), протекающего на фоне узловой трансформации тиреоидной ткани, является интраоперационное обнаружение и верификация паратиреоаденом, а также выбор рационального объёма вмешательства на щитовидной железе (ЩЖ) [1, 2, 3, 4]. Методы лучевой диагностики, включая и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФКТ) шеи и средостения, не всегда позволяют точно определить анатомотопографическую локализацию опухолей околощитовидных желёз (ОЩЖ) на шее [5, 6]. В ходе операции в ряде случаев бывает затруднительно дифференцировать интратиреоидное расположение паратиреоаденом от узловых образований ЩЖ. Достоверность цитологического заключения при диагностике образований ОЩЖ во многом зависит от правильно выполненной ультразвуковой визуализации процесса, а также от качества проведенной пункционной интра- или дооперационной биопсии [7, 8]. Остается множество вопросов, касающихся морфологических особенностей цитологической диагностики опухолей ОЩЖ [9].

Цель исследования: изучить значение интраоперационной цитоморфологической верификации паратиреоаденом и узловых образований в тиреоидной ткани для выбора рациональной хирургической тактики.

Материал и методы

Основой работы послужило проспективное клиническое исследование, в которое включены 9 пациентов с сочетанием ПГПТ и доброкачественных узловых образований в ткани ЩЖ, которое начато в хирургической клинике им. А.И. Кожевникова Нижегородской областной больницы им. Н.А. Семашко в январе 2015 г. Все пациенты – женщины в возрасте от 49 до 74 лет, средний возраст составил 56,8±2,4 года. Обследование больных проводилось по протоколу, включающему анализ жалоб, истории развития заболевания, данных осмотра пациентов, их минерального и тиреоидного статуса. Определение уровней общего и ионизированного кальция, фосфора сыворотки крови и интактного паратгормона (иПТГ), тиреотропного гормона и свободного тироксина проводилось ионоселективным методом с использованием анализатора «ELECSYS 2010» (Швейцария). Топическая диагностика узловых образований осуществлялась с использованием ультразвукового сканера «Aloka SSD 3000-3500» с линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) узловых образований выполнялась под ультрасоноскопическим наведением. В работе мы использовали результаты двухфазной сцинтиграфии ОЩЖ, с ОФКТ шеи и средостения (индикатор 99 мТс-технетрил), проведенной всем пациенткам на базе Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова.

В ходе оперативного вмешательства оценивались размеры, локализация и характер узлов в ЩЖ. После мобилизации заднелатеральных отделов обеих долей ЩЖ с перевязкой средней щитовидной вены приступали к ревизии ОЩЖ, а также зон возможной атипичной локализации паратиреоаденом (клетчатка верхнего средостения, ретротрахеальное пространство, развилка сонных артерий).

После обнаружения очаговых образований, подозрительных на паратиреоаденому, для их цитоморфологической верификации мы осуществляли забор материала путём скарификации стандартной инъекционной иглой на покровные стёкла. Цитологический материал наносили на обезжиренные предметные стекла, высушивали на воздухе и красили по Романовскому–Гимза. Исследование цитологических препаратов проводилось с помощью цветовой микроскопии с использованием микроскопа Nikon

1001, (Germany) с обзорным увеличением х 100, а также с иммерсией х 900. Оценивалось количество, форма и состояние паратиреоцитов и клеток фолликулярного эпителия.

Для гистологичнского исследования операционного материала фрагменты резецированных желез подвергались фиксации в 10% формалине при температуре 37^{0}С в течение 24 часов. Затем был обезвожен в спиртах восходящей концетрации начиная с 70^0 и до абсолютного. После помещения в ксилол подвергался заливке в парафин. Далее срезы толщиной в 5 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. Для изучения гистологических препаратов и морфометрической обработки полученного материала использовался микроскоп Nikon 1001, (Germany), объектив X90, X40, X15. Для компьютерного анализа гистологических препаратов использовалась система анализа изображений, состоящая из микроскопа проходящего света «ECLIPS» (Nikon, Germany), компьютера Pentium IV IBM, цветной цифровой видеокамеры DS, блока управления DS-U1 (Nikon, Germany) и программного обеспечения ФСТ-2U.

Методологически исследование соответствовало Хельсинской декларации, принятой в июне 1964 года (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 года (Эдинбург, Шотландия). Для статистического анализа данных использовали статистические программы Excel 2010, Statistika v 6,0 (StatSoft, Inc., 2001). Данные в тексте представлены в виде M±σ, где M – среднее арифметическое значение показателей, σ – среднеквадратичное отклонение, при условии нормального распределения значений показателей.

Результаты и их обсуждение

На основании данных дооперационного обследования манифестный ПГПТ имел место у 6 больных, у 3 – сублиническое течение заболевания. Остеодистрофическая форма его отмечена у 3, почечная форма у 2, смешанная – у 4. Средние значения ионизированного кальция плазмы крови составили 1,49±0,18 ммоль/л, фосфора – 0,74±0,08 ммоль/л, иПТГ – 27,2±3,4 пмоль/л (при их референсных значениях соответственно: 1,12–1,27 ммоль/л; 0,85–1,45 ммоль/л и 1,6–6,9 пмоль/л).

При ультрасоноскопии (УСС) передней поверхности шеи у 5 пациенток обнаружены узловые образования в проекции обеих долей ЩЖ, у 4 – одной из долей. У 5 больных образования, располагавшиеся у нижних полюсов долей, трактовались как подозрительные на паратиреоаденому (они лоцировались «отдельно» от тиреоидной ткани). При цитологическом исследовании материала полученного при ТАПБ обнаруженных узлов, у 4 они были расценены как аденомы (или аденоматозная гиперплазия) ЩЖ, у 5 – как коллоидные узлы. Но по данным сцинтиграфии и ОФКТ у всех пациенток определялись очаги гиперфиксации радиофармпрепарата (99 мТс-технетрил) в проекции правой доли ЩЖ у 5, левой – у 4. У 6 больных эти образования деформировали задний контур ЩЖ.

При интраоперационной ревизии у 4 больных объёмные образования, которые нами были расценены как аденомы нижних ОЩЖ (III пары), были обнаружены в клетчатке между общей сонной артерией и задне-боковой стенкой пищевода, но их сосудистая «ножка» подходила к нижнему полюсу доли ЩЖ (справа – у 2, слева – 2). У 2 пациенток аналогичные образования прилегали интимно к капсуле ЩЖ в области её правого нижнего полюса. У одной больной паратиреоаденома (IV пары) найдена над верхним полюсом левой доли ЩЖ в области развилки сонной артерии. У 2 пациенток образования определялись в заднее-латеральных отделах ЩЖ, ближе к верхнему полюсу ЩЖ, практически в тиреоидной ткани и их трудно было отличить от узлов ЩЖ. Размеры выявленных опухолей составили от 14 х 7 мм до 35 х 25 мм. Патологических изменений со стороны остальных ОЩЖ у этих пациенток выявлено не было. Они располагались в типичном месте, размеры их варьировали от 4 х 3 мм до 6 х 4 мм.

Для их морфологической верификации обнаруженных опухолей осуществлено цитологическое исследование материала, взятого в ходе операции. При цитологическом исследовании пункционного материала часть препаратов составляла элементы ткани ЩЖ, представленные

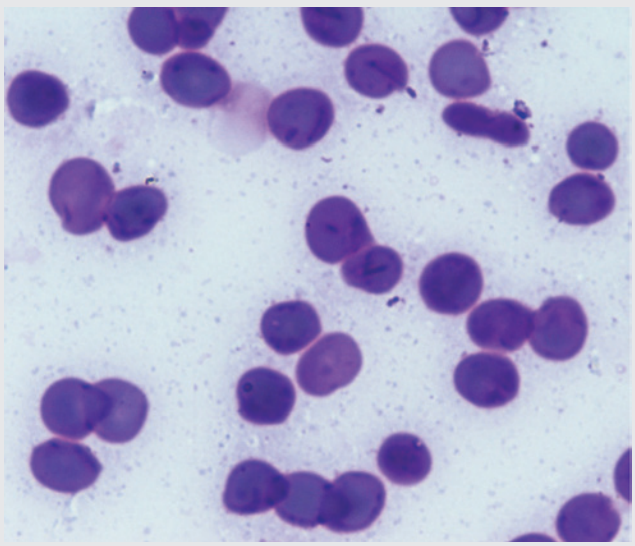


РИС. 1.
Цитограмма околощитовидной железы (окраска по Романовскому–Гимза; увеличение с иммерсией X900) Пациентка В.Н.В., № истории болезни 1509692.

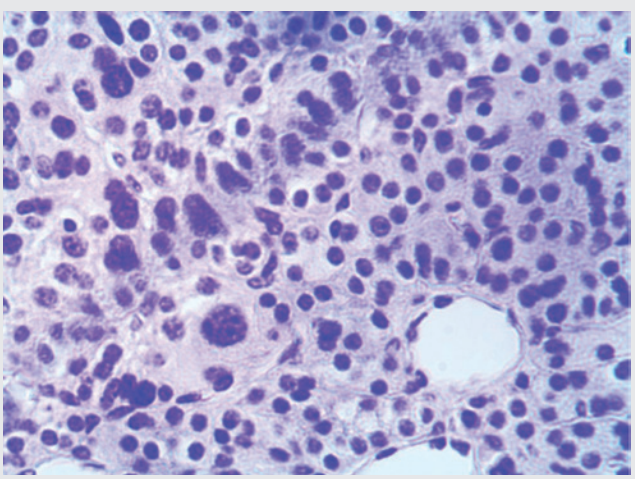


РИС. 2.
Гистологическое исследование операционного материала (окраска гематоксилином; увеличение X400). Аденома околощитовидной железы из главных (темных) клеток. Пациентка В.Н.В., № истории болезни 1509692.

эпителиальными клетками – тироцитами и клетками Гюртле, а также коллоидными массами. Фрагменты были представлены паратироцитами, оксифильными клетками, эпителиальными «штампованными» клетками с центрально расположенным ядром и околоядерным просветлением. В отличие от эпителиальных клеток ЩЖ паратироциты имели меньшие размеры, полигональную форму, узкий ободок цитоплазмы слабобазофильной окраски и темное ядро. Паратироциты располагались в виде небольших групп, однослойных пластов, трехмерных скоплений и характеризовались наличием выраженных межклеточных контактов. Оксифильные клетки имели более крупные размеры, четко очерченные границы, широкие цитоплазмы и ядра округлой формы, расположенные центрально. Морфологически дифференцировать оксифильные клетки ОЩЖ и клетки Гюртля ЩЖ достаточно сложно (рис. 1).

Узлы в ткани ЩЖ были обнаружены у всех пациенток. У 4 они локализовались в обеих долях ЩЖ, у 5 – в одной доле. Размеры от 7 х 5 мм до 40 х 35 мм. Данные интраоперационного цитологического исследования узлов соответствовали результатам изучения биопсийного материала, полученного путём ТАПБ. Фолликулярные аденомы верифицированы у 4 больных, коллоидные узлы – у 5.

На основании приведённых выше данных все аденомы ОЩЖ были удалены. Объём вмешательства на ЩЖ определялся размерами, локализацией узлов в тиреоидной ткани, а также результатами цитоморфологического исследования: гемитиреоидэктомия (ГТЭ) выполнена 3, тиреоидэктомия (ТЭ) – 2, резекция ЩЖ – 4 и интраоперационная диатермоаблация мелких узлов в ЩЖ осуществлена 1 больной. При выполнении ГТЭ и ТЭ мы старались минимально травмировать и сохранять кровоснабжение неизменённых ОЩЖ. Следует отметить, что результаты интраоперационного цитоморфологического исследования узловых образований позволили у 5 пациенток минимизировать объём вмешательства на ЩЖ и тем самым уменьшить риск нарушения кровоснабжения неизменённых ОЩЖ.

Осложнений после операций не было. В раннем послеоперационном периоде гипокальциемия и снижение иПТГ ниже референсных значений наблюдались у всех больных. Им проводилось внутривенное введение 20–40 мл 10% раствора хлорида или глюконата кальция, с последующим переводом на таблетированные формы карбоната кальция (20 мг на кг массы тела в сутки), в сочетании с метаболитами витамина D. Контроль эффективности терапии осуществлялся по уровню ионизированного кальция (1,14±0,02 ммоль/л). Все пациентки в удовлетворительном состоянии выписаны на амбулаторное лечение.

При исследовании операционного материала макроскопически определялись узлы желтовато-коричневого цвета, мягкой консистенции, размером от 0,3 до 0,7 см. При гистологическом исследовании главные паратиреоциты складываются в солидные трабекулярные структуры, расплагающиеся периваскулярно (рис. 2).

При сопоставлении результатов интраоперационного цитоморфологического исследования и данных, полученных при гистологическом изучении операционного материала, обнаружено полное соответствие цитологического заключения и гистологического диагноза.

Заключение

Таким образом, при сочетании первичного гиперпаратиреоза и узловых образований ЩЖ интраоперационная цитоморфологическое исследование позволяет верифицировать паратиреоаденомы. Это особенно важно в тех случаях, когда они интимно прилегают к тиреоидной ткани или имеет место интратиреоидная локализация аденом ОЩЖ. Основными патогомоничными признаками при цитологической диагностике интраоперационного материала стало наличие «штампованных клеток» в цитограмме и выраженность межклеточных контактов в группировках паратиреоцитов. Следует отметить, что результаты интраоперационного цитоморфологического исследования узловых образований позволяют минимизировать объём вмешательства на ЩЖ и тем самым уменьшить риск нарушения кровоснабжения неизменённых ОЩЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Котова И.В., Калинин А.П. Сочетание первичного гиперпаратиреоза и патологии щитовидной железы. Вест. хир. 2003. № 3. С. 67–68.

Kotova I.V., Kalinin A.P. Sochetanie pervichnogo giperparathyreosa I patologii shitovidnoy gelezi. Vestnik chir. 2003. № 3. S. 67–68.

2. Романчишен А.Ф., Матвеева З.С. Сочетание заболеваний щитовидной железы и бессимптомных аденом околощитовидных желез. Вест. хир. 2006. № 1. С. 40–42.

Romanchishen A.F., Matveeva Z.S. Sochetanie zabolevaniy shitovidnoy gelezi i bessimtomnich adenom okoloshytovidnich gelez. Vestnik chir. 2006. № 1. S. 40–42.

3. Шептуха С.А., Черенько С.М. Первичный гиперпаратиреоз среди пациентов с хирургической патологией щитовидной железы // Мат-лы II Украинско-Российского симпозиума «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Харьков. 2011. С. 484-488.

Septucha S.A., Cherenko S.M. Pervichniy giperparathyreos sredi pacientov s chirurgicheskoy patologiey shitovidnoy gelezi // Mat-li. Ukrainsko-Rossiskogo simpoziuma «Sovremennie aspekty chirurgicheskoy endokrinilogii». Charkov. 2011. S. 484-488.

4. Clark O.H. Current management of partiens with hyperparathyreoidism. Adv. Surg. 2001. P. 179-187.

5.Калинин А.П., Павлов А.В., Александров Ю.К. и соавт. Методы визуализации околощитовидных желёз и паратиреоидная хирургия: рук. для врачей / под ред. проф. А.П. Калинина. М.: Видар-М, 2010. 311 с.

Kalinin A.P., Pavlov A.V., Aleksandrof J.K. et al. Metody vizualizacii okoloshytovidnich gelez i parathyreoidnay chirurgiy: ruk. dla vrachey / pod red. A.P. Kalinina. M.: Vidar-M, 2010. 311 s.

6. Erbil Y., Barbaras U., Tukenmez M., et all. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. World J. Surg. 2008. № 32 (3). P. 566-571.

7. Auger M., Charbonneau M., Hutter I. Unsuspected intratyroidal parathureoid adenoma^ mimic of limphotic thureoiditis in fine-needle aspiration specimens-a case report. Diagn Cytopathol. 1999. № 21 (4). P. 276-279.

8. Bancos I., Grant C.S., Nadeem S. et al. Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout.

9. Захарова Н.М., Ветчинникова О.Н, Иванцова Л.П. Цитоморфологическая характеристика паращитовидных желез при гиперпаратиреозе. Клин. лабор. диагностика. 2014. № 12. С. 36-39.

Zacharova N.M., Vetchinnikova O.N., Ivancova L.P. citomorfologicheskaiy charakteristika parashitovidnich gelez pri giperparathyreose. Klin. lab. diagnostika. 2014. № 12. S. 36-39.