

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 15, №2

2016



**ВЕСТНИК СМОЛЕНСКОЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
2016, Т.15, №2**

Рецензируемый научно-практический журнал
Основан в 2002 году

Учредитель

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Смоленский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал зарегистрирован в Министерстве печати РФ

Регистрационное свидетельство ПИ № ФС77-47250 от 11 ноября 2011 г.
ISSN 2225-6016

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых изданий,
в которых должны быть опубликованы основные результаты
диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук,
на соискание учёной степени доктора наук.
(Письмо Минобрнауки России от 01.12.2015 г. №13-6518)

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Подписка на печатную версию – индекс издания по каталогу агентства «Пресса России» 43 864э

Подписка на электронную версию – <http://elibrary.ru>

Официальный сайт журнала – <http://sgma.info>

Адрес редакции

214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, 28
Смоленский государственный медицинский университет
Тел.: (4812) 55-47-22, факс: (4812) 52-01-51
E-mail: hypoxia@yandex.ru, normaSGMA@yandex.ru

Подписано в печать 17.06.2016 г.
Формат 60×84/8. Гарнитура «Times»
Тираж 900 экз.

Отпечатано:

в ООО «СГТ»
214000, г. Смоленск, ул. Маршала Жукова, 16
Тел.: (4812) 38-28-65, (4812) 38-14-53

Главный редактор

И.В. Отвагин,
докт. мед. наук, профессор
Ректор Смоленского государственного медицинского университета

Редакционная коллегия:

В.В. Бекезин, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; В.А. Правдивцев, докт. мед. наук, профессор, зам. главного редактора; А.В. Евсеев, докт. мед. наук, профессор, науч. редактор; Н.А. Мицюк, канд. истор. наук, отв. секретарь; А.В. Авчинников, докт. мед. наук, профессор; И.Л. Алимова, докт. мед. наук, профессор; А.В. Борсуков, докт. мед. наук, профессор; А.Е. Доросевич, докт. мед. наук, профессор; А.Н. Иванян, докт. мед. наук, профессор; С.А. Касумьян, докт. мед. наук, профессор; О.А. Козырев, докт. мед. наук, профессор; А.В. Крикова, докт. фарм. наук, доцент; А.В. Литвинов, докт. мед. наук, профессор; Н.Н. Маслова, докт. мед. наук, профессор; Р.Я. Мешкова, докт. мед. наук, профессор; В.А. Милягин, докт. мед. наук, профессор; О.В. Молотков, докт. мед. наук, профессор; Д.В. Нарезкин, докт. мед. наук, профессор; В.Е. Новиков, докт. мед. наук, профессор; В.М. Остапенко, докт. мед. наук, доцент; И.А. Платонов, докт. мед. наук, профессор; В.Г. Плешков, докт. мед. наук, профессор; А.А. Пунин, докт. мед. наук, профессор; В.В. Рафальский, докт. мед. наук, профессор; А.С. Соловьев, докт. мед. наук, профессор; Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор; профессор; В.Е. Шаробаро, докт. мед. наук, профессор; В.Р. Шашмурина, докт. мед. наук, доцент; А.А. Яйленко, докт. мед. наук, профессор

Редакционный совет:

А.М. Миронов, докт. мед. наук, профессор (Италия); И. Вавер, докт. фармац. наук, профессор (Польша); А. Ювко, докт. хим. наук, профессор (Польша); И.И. Балаболкин, докт. мед. наук, профессор (Москва); Р.С. Богачёв, докт. мед. наук, профессор (Калининград); А.Г. Грачёва, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.В. Давыдов, докт. мед. наук, профессор (Харьков); В.М. Зайцева, канд. психол. наук, доцент; В.В. Зинчук, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Н.А. Коваль, докт. психол. наук, профессор (Тамбов); О.В. Козлов, докт. истор. наук (Смоленск), профессор; Р.С. Козлов, докт. мед. наук, профессор (Смоленск); О.Е. Коновалов, докт. мед. наук, профессор (Москва); З.Ф. Лемешко, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.А. Панкрушева, докт. фарм. наук, профессор (Курск); Л.С. Персин, докт. мед. наук, профессор (Москва); В.А. Переверзев, докт. мед. наук, профессор (Минск); А.Ю. Петренко, докт. мед. наук, профессор (Харьков); Л.С. Подымова, докт. пед. наук, профессор (Москва); В.Н. Прилепская, докт. мед. наук, профессор (Москва); Т.В. Русова, докт. мед. наук, профессор, (Иваново); В.Г. Сапожников, докт. мед. наук, профессор (Тула); В.А. Снежицкий, докт. мед. наук, профессор (Гродно); Е.М. Спивак, докт. мед. наук, профессор (Ярославль); В.Н. Трезубов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); П.Д. Шабанов, докт. мед. наук, профессор (Санкт-Петербург); А.Т. Щастный, докт. мед. наук, доцент (Витебск)

Тех. редактор

В.Г. Иванова

Отв. за on-line версию

И.М. Лединников

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

MEDICO-BIOLOGICAL SCIENCES

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Вислобоков А.И. Экспериментальное исследование нового анксиолитика транквиридина 5 Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Vislobokov A.I. Experimental study of a new anxiolytic tranquilizer
- Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Шабанов П.Д. Метаболические и противовоспалительные эффекты иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите у крыс 15 Zarubina I.V., Mokrenko E.V., Shabanov P.D. Metabolic and anti-inflammatory effects of trekrezan and polyoxidonium in experimental prostatitis in rats

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Боцман А.В., Бекезин В.В., Тарасов А.А., Туркова Л.И. Особенности встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении 22 Botsman A.V., Bekezin V.V., Tarasov A.A., Turkova L.I. Occurrence features hemangiomas integument in preterm children, depending on gestational age and birth weight
- Козлова Е.Ю., Бекезин В.В., Борсуков А.В., Пересецкая О.В. Особенности функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением в зависимости от типа кровотока по данным энергетического доплеровского картирования 27 Kozlova E.U., Bekezin V.V., Borsukov A.V., Peresezkaya O.V. Features of a functional condition of kidneys at children of teenage age with obesity depending on the type of data flow on power doppler imaging
- Матвеева Е.В., Легонькова Т.И., Войтенкова О.В., Штыкова О.Н. Влияние различных видов вскармливания на соматическую и инфекционную заболеваемость детей первого года жизни 32 Matveeva E.V., Legonkova T.I., Voytenkova O.V., Shtykova O.N. Influence of different types of nutrition on somatic and infectious morbidity of infants
- Васильева Т.С., Перегонцева Н.В. Показатели рождаемости и новые репродуктивные технологии в практике здравоохранения на муниципальном уровне 36 Vasilyeva T. S., Peregontseva N.V. The birth rate and new reproductive technologies in healthcare practice at the municipal level
- Мякишева Т.В., Фролова Ю.В., Рашкевич Е.Е., Ярмолич В.В., Моисеев С.Н. Структура лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области 40 Myakisheva T.V., Frolova J.V., Rashkevich E.E., Yarmolich V.V., Moiseenkova S.N. Structure of drug resistance mycobacterium tuberculosis in the Smolensk region
- Никонорова И.В., Козырев О.А. Характер липидного спектра и его влияние на вариабельность сердечного ритма у женщин с сердечно-сосудистой патологией и заболеваниями щитовидной железы 44 Nikonorova I.V., Kozyrev O.A. The nature of the lipid spectrum and its influence on heart rate variability in women with cardiovascular disease and thyroid disease
- Погодина М.В., Михалик Д.С., Вишневский С.Е., Николаенкова Л.И., Жуков Г.В., Семченкова М.Ю., Максименкова В.В., Кречиков В.А., Кречикова Д.Г., Базина И.Б. Клинический случай гранулематоза Вегенера в Смоленской области 49 Pogodina M.V., Mihalic D.S., Vishnevsky S.E., Nikolaenkova L.I., Jukov G.V., Semchenkova M.Y., Maximenkova V.V., Krechikov V.A., Krechikova D.G., Bazina I.B. Clinical case of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in Smolensk region
- Ферамузова Э.Э., Иванян А.Н., Киракосян Л.С., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б. Костный метаболизм и овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников 57 Feramuzova E.E., Ivanyan A.N., Kirakosyan L.S., Gustovarova T.A., Krukovskiy S.B. Bone metabolism and ovarian reserve in reproductive age women with benign ovarian neoplasms

Косенкова Т.В., Фёдорова Е.А., Гомбалева М.С., Овчинников Б.В. Особенности электрофизиологической активности головного мозга у детей дошкольного и юношеского возраста с наличием перинатального гипоксического поражения центральной нервной системы в анамнезе 63 Kosenkova T.V., Fedorova E.A., Gombalevskaya M.S., Ovchinnikov B.V. The features of the electrophysiological brain activity of the children of preschool age and adolescent age with the presence of perinatal hypoxic lesions of the central nervous system in anamnesis

Решедко Л.А., Ваулин С.В., Алексеева М.В. Суицидальное поведение у лиц пожилого возраста, страдающих психической патологией (на примере контингента геронтопсихиатрического стационара) 72 Reshedko L.A. Analysis of suicidal behavior in elderly patients in a psychiatric hospital

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения 78 Skutova V.A., Danilov A.I., Feoktistova Zh.A. Acute pancreatitis: current problems in the diagnosis and complex treatment

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

MEDICINE HISTORY

Мищок Н.А., Покусаева В.Н. Ведение беременности в дореволюционной России: от традиционных практик к медицинскому знанию 85 Mitsyuk N.A., Pokusaeva V.N. Conduct of pregnancy in pre-revolutionary Russia: from traditional practice to medical knowledge

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ

PHARMACEUTICAL SCIENCE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Спичак И.В., Пасечникова М.А. Комплексный анализ и разработка направлений оптимизации информационной деятельности аптек 94 Spichak I.V., Pasechnikova M.A. Comprehensive analysis and development of trends of the pharmacies information activity optimization

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Аксенова-Сорохтей Ю.Н., Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Барановская Е.А., Климкина Е.И. Фармацевтические и юридические аспекты фальсификации лекарственных средств 102 Aksenova-Sorokhтей J.N., Novikov V.E., Pozhilova E.V., Baranovskaya E.A., Klimkina E.I. Pharmaceutical and legal aspects of falsification of medicines

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

PROPHYLACTIC MEDICINE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Самородская И.В., Болотова Е.В., Тимофеева Ю.К., Тхитлянов Э.А. Состояние здоровья сельских жителей Республики Адыгея по результатам первого этапа диспансеризации 112 Samorodskaya I.V., Bolotova E.V., Timopheeva J.K., Tkhitlianov E.A. Health status of residents in rural communities of adyghea on results of the first stage of preventive medical examinations

Мякишева Т.В., Авдеева Т.В., Драгунова Н.Ю. Состояние здоровья детей-мигрантов из Украины и детей, постоянно проживающих в г. Смоленске 120 Myakisheva T.V., Avdeeva T.V., Dragunov N.Yu. The state of health of migrant children from Ukraine and children residing in the city of Smolensk

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Ивкина М.В., Архангельская А.Н., Рогозная Е.В., Игнатов Н.Г., Гуревич К.Г., Самусенков О.И., Осадченко И.В. Факторы риска развития заболеваний у лиц пожарной службы 126 Ivkina M.V., Arkhangelskaya A.N., Rogoznaya E.V., Ignatov N.G., Gurevich K.G., Samusenkov O.I., Osadchenko I.V. Risk factors for diseases in the fire service persons

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

IN MEMORY OF A COLLEAGUE

Николай Елизарович Воробьев – первый нейрохирург Смоленщины 132 Nikolay Vorobyov – the first neurosurgeon of Smolensk region

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 615.213

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ НОВОГО АНКСИОЛИТИКА ТРАНКВИРИДИНА

© Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Вислобоков А.И.

ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Резюме: транквиридин, производное 1,2-диазациклопропана, обладает типичным анксиолитическим действием в поведенческих экспериментах в открытом поле, темной/светлой камере, конфликтной ситуации (наказуемое потребление воды), изучении поведения крыс с активной и пассивной эмоциональной стратегией. В дозе 100 мг/кг анксиолитический эффект был сопоставим с таковым диазепамом 1 мг/кг. В дозе 50 мг/кг транквиридин проявил умеренный анксиолитический эффект, характерный для дневных транквилизаторов. В дозе 10 мг/кг транквиридин в большинстве тестов был неактивным. Следовательно, эффекты транквиридина зависели от дозы, их выраженность возрастала с увеличением дозы вводимого вещества. Подтверждением транквилизирующего действия транквиридина стало выявление антидофаминового типа действия препарата, когда транквиридин 100 мг/кг, сходно с диазепамом 1 мг/кг замедлял обмен дофамина в стриатуме крыс (хроническое введение препаратов). Кроме того, транквиридин в широком диапазоне концентраций (от 10 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов моллюсков, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. В этих же условиях эксперимента транквиридин умеренно подавлял входящие натриевые токи (не меняя кальциевых) и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М препарат их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал. Все сказанное выше подтверждает анксиолитический эффект транквиридина, механизмом которого является функциональный антидофаминовый эффект и прямое снижение импульсной активности нейронов.

Ключевые слова: транквилизаторы, транквиридин, диазепам, механизм действия, поведенческие эффекты, обмен моноаминов, ионные токи

EXPERIMENTAL STUDY OF A NEW ANXIOLYTIC TRANQUIRIDINE

Shabanov P.D., Morozov A.I., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Vislobokov A.I.

Institute of Experimental Medicine, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: tranquiridine, a derivative of 1.2-diazocyclopropane, was shown to possess a typical anxiolytic effect in behavioral experiments in elevated plus maze, open field, dark/light chamber, conflict situation (punished water intake) in rats and mice, and in rats with active and passive strategy of emotional behavior. Effect of tranquiridine 100 mg/kg was the same as of diazepam 1 mg/kg. Tranquiridine 50 mg/kg acted as a middle, or daily tranquilizer. Tranquiridine 10 mg/kg was ineffective in majority of behavioral tests. Therefore, effects of tranquiridine depended on the dose, its power increased with enhancement of the dose. The tranquilizing effect of tranquiridine was supported with antidopaminic type of its action when tranquiridine 100 mg/kg like as diazepam 1 mg/kg slowed dopamine turnover in the rat striatum (chronic administration of drugs for 5 days). Besides, tranquiridine in a wide range of concentrations (from 10 μ M till 10 mM) decreased impulse activity frequency of the isolated neurons of the mollusk lasted on the background of slight hyperpolarization. In the same experimental conditions, tranquiridine slightly inhibited influx sodium currents (without changing calcium currents) and acted biphasically on slow potassium currents: in concentrations of 1×10^{-6} and 1×10^{-5} M tranquiridine activated them slightly, and in higher concentrations inhibited them. All supports anxiolytic effect of tranquiridine, mechanism of action of which is functional antidopaminergic effect and direct inhibition of impulse activity of neurons.

Key words: tranquilizers, tranquiridine, diazepam, mechanism of action, behavioral effects, monoamine turnover, ionic currents

Введение

Разработка новых анксиолитиков представляет собой актуальную проблему нейрофармакологии. В этом отношении рассматриваются разные по химическому строению соединения, например, производные 3,4-бензодиазепаина (наиболее широко распространенная структура, на основании которой получено и внедрено более 110 препаратов), бензимидазола (афобазол), триметоксibenзойной кислоты (триоксазин), азапирона (буспирон), бисфенильные производные ацетилхолина (бенактизин, метамизил) и другие гетероциклические соединения [7, 8]. В то же время, как потенциальные психотропные средства рассматриваются и производные диазиридина (1,2-диазаацетилпропаны), содержащие в своем трехчленном ядре два атома азота [4]. С фармакологической точки зрения, производные диазиридина позиционируются как психотропные средства [16] и средства лечения нейродегенеративных заболеваний [13]. Первоначально в литературе описаны лишь антидепрессантные эффекты данных соединений, полученные в опытах *in vitro* по блокированию моноаминоксидазы [15]. В наших недавних исследованиях показано, что производные диазиридина проявляют свойства анксиолитиков [9] и атипичных нейрелептиков [10], что в целом укладывается в представления о наличии у данных соединений разной по направленности психотропной активности.

Целью работы было экспериментальное изучение анксиолитической активности нового производного диазиридина препарата транквиридина в дозах 10, 50, 100 мг/кг в сравнении с транквилизатором диазепамом 1 мг/кг на грызунах (крысы, мыши).

Методика

Опыты выполнены на 226 крысах самцах Вистар массой 180-200 г и 57 беспородных мышках самцах массой 18-22 г, полученных из питомника «Раполово» (Ленинградская область). Эффекты транквиридина (10-50-100 мг/кг) и препарата сравнения диазепама (седуксен, Геден Рихтер, Венгрия; 1 мг/кг), вводимых внутривенно, оценивали в батарее поведенческих тестов («приподнятый крестообразный лабиринт», «открытое поле», темная/светлая камера, конфликтная ситуация в варианте наказуемого потребления воды, поведение крыс с активной и пассивной эмоциональной стратегией) в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» для транквилизаторов [5, 6]. Механизм действия транквиридина исследовали по его влиянию (100 мг/кг) на содержание и обмен дофамина и серотонина в стриатуме головного мозга крыс, измеренных методом высокоэффективной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектором [3]. Также исследовали влияние транквиридина в диапазоне концентраций от 10 мМ (10^{-2} М) до 10^{-6} М (1 мкМ) при внеклеточном приложении на частоту импульсной активности изолированных нейронов моллюска катушки роговой (*Planorbis corneus*) и на входящие натриевые, медленные калиевые и кальциевые токи изолированных идентифицированных педальных нейронов моллюска (ППед1) [1, 2, 12, 14].

Для статистической обработки полученных количественных данных и построения графиков применяли пакеты программ Graph Pad Prizm v.4; SPSS Sigma Stat 3.0 и Minitab 14. В качестве статистических критериев использовали традиционные показатели описательной статистики. Для сравнения контрольной и экспериментальных групп использовали однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, а также критерии попарных сравнений групп Стьюдента-Ньюмена-Кейлса и Данна. Из непараметрических критериев использовали критерий Краскела-Уоллиса для сравнения групп. Для оценки соответствия распределений случайных величин гауссовым применяли критерий нормальности Колмогорова-Смирнова.

Результаты исследования и их обсуждение

В поведенческих опытах на грызунах показано, что транквиридин обладает типичным анксиолитическим действием. В «приподнятом крестообразном лабиринте» транквиридин в дозе 10 мг/кг на 28,5% увеличивал время пребывания крыс Вистар в открытых рукавах лабиринта (показатели сопоставимы с действием диазепама 1 мг/кг, но ниже). В дозе 100 мг/кг транквиридин не менял времени пребывания крыс в открытых рукавах лабиринта, а в дозе 50 мг/кг лишь выявил тенденцию к увеличению этого времени (табл. 1). Число свешиваний с открытых краев платформы при этом практически не менялось во всех исследованных группах.

Таблица 1. Влияние транквиридина и диазепама на поведение крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Показатели	Контроль (физ. р-р)	Диазепам 1 мг/кг	Транквиридин		
			10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Время в светлом рукаве, с	63±6	94±6*	82±5*	72±5	65±8
Число свешиваний	5,0±0,9	5,8±0,6	5,1±0,8	4,9±0,9	4,9±0,8

Примечание. * $p < 0,05$ в сравнении с контролем. Животные получали внутривенно инъекцию диазепама 1 мг/кг или транквиридина в дозе 10, 50, 100 мг/кг за 1 ч. до посадки в установку, поведение оценивали в течение 3 мин. (180 с)

Следовательно, транквиридин только в дозе 10 мг/кг проявляет умеренный транквилизирующий эффект в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт». В дозах 50 мг/кг и 100 мг/кг транквиридин не проявляет анксиолитических свойств в данном тесте. Препарат сравнения диазепам 1 мг/кг выявляет типичный анксиолитический эффект.

В тесте «светлая/темная камера» у мышей диазепам 1 мг/кг выявлял устойчивый анксиолитический эффект, на 139% повышая время пребывания в светлом отсеке установки. Транквиридин в дозе 100 мг/кг оказывал сходный эффект, на 112% повышая данный показатель (табл. 2). В дозах 50 мг/кг и 10 мг/кг транквиридин более чем на 50% увеличивал время пребывания в светлом отсеке установки, однако из-за высокого разброса данные не были статистически значимыми.

Таблица 2. Влияние транквиридина и диазепама на поведение в тесте «светлая/темная камера» у мышей

Показатели	Контроль (физ. р-р)	Диазепам 1 мг/кг	Транквиридин		
			10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Время проведенное в светлом отсеке, с	41±6	98±14*	61±11	70±13	88±13*
Количество переходов	1,8±0,3	4,2±0,5*	1,9±0,4 ^{##}	2,3±0,5 ^{##}	2,6±0,5 [#]

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с контролем, # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ – в сравнении с группой диазепама. Мыши получали внутривенно инъекцию диазепама 1 мг/кг или транквиридина в дозах 10, 50, 100 мг/кг за 1 ч. до посадки в установку, поведение оценивали в течение 5 мин. (300 с)

В то же время второй важнейший показатель – число переходов из темной части установки в светлую – также увеличивался в случае введения диазепама 1 мг/кг (в 2,3 раза), но достоверно не менялся в случае введения транквиридина в дозах 10, 50, 100 мг/кг. При этом данные, полученные после введения всех доз транквиридина, были достоверно ниже таковых от действия диазепама 1 мг/кг.

Следовательно, транквиридин в дозе 100 мг/кг оказывает типичное анксиолитическое действие в тесте «светлая/темная камера» у мышей, сопоставимое с таковым диазепама 1 мг/кг. В дозах 10 мг/кг и 50 мг/кг транквиридин в данном тесте анксиолитическими свойствами не обладает.

В «открытом поле» крысы Вистар были распределены на два типа: с активной и пассивной стратегией поведения (определяли по числу переходов из одной камеры в другую в двухкамерной установке в течение 10 минут). У крыс с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции (число переходов из одной камеры в другую меньше 7) диазепам 1 мг/кг почти втрое снижал горизонтальную двигательную активность, в 8 раз – вертикальную двигательную активность, в 9 раз – исследовательскую активность (число заглядываний в норки) и в 5 раз – эмоциональность (число болюсов дефекаций). Транквиридин зависимо от дозы также умеренно уменьшал все эти показатели. Максимальный эффект отмечали в дозе 100 мг/кг, когда транквиридин вдвое снижал горизонтальную активность, в 3 раза – вертикальную и исследовательскую активность, и на 57% – эмоциональность (табл. 3).

В дозе 50 мг/кг транквиридин оказывал более умеренный анксиолитический эффект, а в дозе 10 мг/кг не регистрировали статистически значимых отличий от контрольных значений.

Таким образом, диазепам 1 мг/кг оказывает выраженное депримирующее действие в тесте «открытое поле» у крыс с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции, существенно подавляя все исследованные показатели. Транквиридин в дозах 100 мг/кг и в меньшей степени 50 мг/кг проявляет типичную анксиолитическую активность в данном тесте. При этом действие транквиридина 100 мг/кг по показателям приближалось к действию диазепама 1 мг/кг. В дозе 10 мг/кг транквиридин был не эффективен.

Таблица 3. Влияние транквиридина и диазепама на поведение в тесте «открытое поле» у крыс с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции

Показатели	Контроль (физ. р-р)	Диазепам 1 мг/кг	Транквиридин		
			10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Число пересеченных квадратов	18,4±2,3	6,8±1,4***	15,0±1,9 [#]	10,3±1,6**	9,0±1,7**
Вертикальная активность	1,6±0,4	0,2±0,1*	1,0±0,3	0,9±0,4	0,5±0,2
Число заглядываний в норки	2,8±0,5	0,3±0,2**	2,2±0,6 [#]	1,9±0,5 [#]	0,9±0,4*
Болюсы дефекаций	1,1±0,3	0,2±0,1	0,8±0,4	0,4±0,2	0,7±0,3

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля, # $p < 0,05$ – в сравнении с группой диазепама

Интактных и контрольных крыс с активным типом эмоционально-стрессовой реакции (число переходов из одной камеры в другую больше 8) отличали более высокие исходные показатели в «открытом поле» в сравнении с крысами с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции. У крыс с активным типом эмоционально-стрессовой реакции диазепам 1 мг/кг в 2,5 раза снижал горизонтальную двигательную активность, в 3,5 раз – вертикальную двигательную активность, в 9 раз – исследовательскую активность (число заглядываний в норки) и в 4,5 раз – эмоциональность (число болюсов дефекаций). Транквиридин зависимо от дозы также уменьшал все эти показатели. Максимальный эффект отмечали в дозе 100 мг/кг, когда транквиридин почти вдвое снижал горизонтальную активность, в 2,5 раза – вертикальную активность, в 5 раз – исследовательскую активность, и в 3 раза – эмоциональность (болюсы дефекации). Более умеренное анксиолитическое действие отмечено у транквиридина 50 мг/кг по показателям горизонтальная, вертикальная и исследовательская активность и транквиридина 10 мг/кг по показателям исследовательская активность. В этой дозе транквиридин 10 мг/кг, так же, как и транквиридин 50 мг/кг снижал данный показатель (число заглядываний в норки) в среднем в 3 раза (рис. 4).

Таблица 4. Влияние транквиридина и диазепама на поведение в тесте «открытое поле» у крыс с активным типом эмоционально-стрессовой реакции

Показатели	Контроль (физ. р-р)	Диазепам 1 мг/кг	Транквиридин		
			10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Число пересеченных квадратов	32,8±2,3	14,4±1,4***	27,4±3,1 ^{##}	23,3±2,5 [#]	17,8±2,8***
Вертикальная активность	2,9±0,5	0,8±0,3**	2,5±0,4 [#]	1,5±0,4*	1,3±0,3**
Число заглядываний в норки	7,1±0,9	0,8±0,3***	2,4±0,7***	2,3±0,7***	1,4±0,7***
Болюсы дефекаций	0,9±0,4	0,2±0,1	0,5±0,3	0,5±0,3	0,3±0,2

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля, # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$ – в сравнении с группой диазепама

Таким образом, у крыс с активным типом эмоционально-стрессовой реакции диазепам 1 мг/кг проявлял типичный выраженный анксиолитический эффект, сходный с таковым для крыс с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции. Транквиридин во всех исследованных дозах (10, 50, 100 мг/кг) также выявлял анксиолитический эффект, причем в дозе 100 мг/кг эффекты диазепама и транквиридина были близки по значениям, а в дозах 50 мг/кг и в меньшей степени 10 мг/кг анксиолитические эффекты транквиридина были слабее, чем у диазепама 1 мг/кг. Тест «открытое поле» у крыс с активным типом эмоционально-стрессовой реакции оказался более чувствительным для оценки анксиолитических свойств препаратов, в частности транквиридина, чем тест «открытое поле» у крыс с пассивным типом эмоционально-стрессовой реакции.

Исследования в тесте конфликтной ситуации проводили в течение двух дней. В первый день животных обучали инструментальной реакции захождения в темный отсек для осуществления питьевого поведения на фоне депривации от воды. В этот день эксперименты проводили без введения препаратов, поэтому не фиксировали время захода в темную камеру. Отметим лишь, что все крысы в течение двух первых минут заходили в темный отсек и пили воду, не выходя из него. На следующий день производили регистрацию поведения в тесте конфликтной ситуации на фоне действия препаратов (вводили за 1 ч. до помещения животных в установку). Все крысы в экспериментальной камере сразу находили темный отсек с поилкой, заходили в него, получали удар тока по лапам и проявляли реакцию избегания в светлый отсек.

Латентный период захождения в темный отсек был достоверно больше при использовании диазепама 1 мг/кг и транквиридина 100 мг/кг (табл. 5). Животные на фоне введения диазепама и транквиридина достоверно больше заходили в темный отсек с поилкой по сравнению с группой

контроля и получали каждый раз наказание ударом электрического тока по лапам, проявляя тем самым транквилирующее действие. Транквиридин проявлял дозозависимый эффект, в дозе 100 мг/кг его действие было сравнимо с эффектом диазепама. Животные на фоне введения диазепама и транквиридина достоверно меньше заглядывали в темный отсек с поилкой по сравнению с группой контроля, проявляя тем самым седативное действие.

Таблица 5. Влияние транквиридина и диазепама на поведение в тесте конфликтной ситуации (наказуемого потребления воды) у крыс 2-й день эксперимента

Показатели	Контроль (физ. р-р)	Диазепам 1 мг/кг	Транквиридин		
			10 мг/кг	50 мг/кг	100 мг/кг
Число заходов в темный отсек	3,3±0,6	7,3±0,9*	4,6±0,8	5,3±1,0	6,7±0,8*
Число заглядываний в темный отсек с поилкой	34,9±3,5	17,9±1,8***	29,4±2,7 [#]	24,8±1,9*	20,6±2,9**
ЛП заходов в темный отсек с поилкой (сек)	4,4±0,6	10,4±1,3**	6,8±1,2	7,3±1,1	8,8±1,3*
Время нахождения в светлом отсеке (сек)	32,9±5,8	251,7 ±24,1***	90,5 ±12,4 ^{###}	129,8 ±22,3* ^{##}	192,3 ±28,9***

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля, [#] $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$, ^{###} $p < 0,001$ – в сравнении с группой диазепама. Экспозиция – 10 мин. ЛП – латентный период

Таким образом, транквиридин в тесте конфликтной ситуации проявлял анксиолитическое и умеренное седативное действие, при этом его эффекты зависели от дозы. В дозе 100 мг/кг действие транквиридина было сопоставимо с эффектом диазепама 1 мг/кг. В дозах 50 мг/кг и 10 мг/кг транквиридин проявлял более умеренное анксиолитическое действие.

С целью выяснения нейромедиаторного механизма действия транквиридина исследовали его эффекты на содержание дофамина, серотонина и их метаболитов в стриатуме крыс. Крысам в течение 5 дней вводили диазепам 1 мг/кг или транквиридин 100 мг/кг. На 5-й день через 2 ч. после последнего введения препаратов животных декапитировали, извлекали головной мозг, выделяли стриатум (дофаминергическая структура мозга) и определяли в нем содержание дофамина и его метаболитов (ДОФУК, ГВК), а также соотношение ДОФУК/дофамин и ГВК/дофамин, характеризующее скорость обмена дофамина (табл. 6).

Таблица 6. Влияние транквиридина и диазепама при хроническом введении на содержание дофамина и его метаболитов в стриатуме крыс (нг/мг ткани)

Группа животных	ДА	ДОФУК	ГВК	ДОФУК/ДА	ГВК/ДА
Контроль (физ. р-р)	4,457±0,714	0,483±0,050	0,131±0,014	0,115±0,010	0,030±0,002
Диазепам 1 мг/кг	5,243±0,583	0,400±0,052	0,147±0,016	0,078±0,009*	0,028±0,002
Транквиридин, 100 мг/кг	5,454±1,074	0,413±0,053	0,181±0,021	0,083±0,009*	0,037±0,004

Примечание: Препараты вводили в течение 5 дней ежедневно. Декапитацию осуществляли через 2 ч. после последнего введения препаратов. * $p < 0,05$ в сравнении с контролем. ДА – дофамин, ДОФУК – диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота

Хроническое (в течение 5 дней) введение диазепама 1 мг/кг не меняло содержания дофамина, ДОФУК и ГВК в стриатуме, но на 47% снижало отношение ДОФУК/дофамин, что указывает на замедление обмена дофамина в стриатуме под воздействием препарата. Отношение ГВК/дофамин при этом не менялось.

Хроническое (5 дней) введение транквиридина 100 мг/кг оказывало сходный с диазепамом эффект: содержание дофамина и метаболитов (ДОФУК, ГВК) при этом не менялось, но на 39% замедлялся обмен дофамина в стриатуме, характеризуемый отношением ДОФУК/дофамин.

Содержание серотонина и его метаболита 5-ГИУК в стриатуме, равно как и отношение 5-ГИУК/серотонин при этом не менялись (табл. 6), что указывает в основном на дофаминергический тип действия транквиридина и диазепама.

Следовательно, диазепам 1 мг/кг и транквиридин 100 мг/кг при хроническом (5 дней ежедневно) введении замедляет обмен дофамина в стриатуме крыс, не меняя обмена серотонина. Изменение

метаболизма дофамина характеризуется уменьшением соотношения ДОФУК/дофамин (на 47% в случае введения диазепама и 39% в случае введения транквиридина. Со стороны серотонинергической системы не наблюдали каких-либо достоверных изменений. Полученные данные свидетельствуют о сходном влиянии препаратов диазепама и транквиридина на активность моноаминергических систем мозга. При этом оба препарата обладают антидофаминергическим типом действия, замедляя обмен дофамина в головном мозге животных.

Таблица 6. Влияние транквиридина и диазепама при хроническом введении на содержание серотонина и его метаболитов в стриатуме крыс (нг/мг ткани)

Группа животных	СЕР	5-ГИУК	5-ГИУК/СЕР
Контроль (физ. р-р)	0,488±0,026	0,309±0,015	0,638±0,035
Диазепам 1 мг/кг	0,636±0,067	0,344±0,020	0,583±0,091
Транквиридин 100 мг/кг	0,635±0,040	0,334±0,022	0,538±0,046

Примечание. Препараты вводили в течение 5 дней ежедневно. Декапитацию осуществляли через 2 ч. после последнего введения препаратов. СЕР – серотонин, 5-ГИУК – 5-гидроксиукусная кислота

С целью уточнения клеточных механизмов действия транквиридина исследовали его влияние на внутриклеточные потенциалы и ионные токи нейронов моллюсков. В первой серии экспериментов на изолированной ЦНС катушки показано, что исходные величины потенциала покоя (ПП) для разных нейронов катушки (n=15) варьировали от -5 до -60 мВ, нейроны генерировали потенциал действия (ПД) амплитудой от 50 до 90 мВ с «овершутом», что указывало на их хорошее исходное функциональное состояние. Некоторые из клеток были молчаливыми, а преимущественно – с различным характером импульсной активности (ИА): регулярной или нерегулярной, одиночной или пачечной. Большинство результатов получено на импульсноактивных нейронах педальных ганглиев.

Под влиянием транквиридина в диапазоне концентраций от 1 мкМ до 10 мМ в целом происходили зависимые от концентрации незначительные (на 2-5 мВ) гипер- или деполяризационные изменения ПП с соответствующими изменениями ИА, параметров ПД и скоростей развития ПД (dV/dt, отражающих суммарные входящие и выходящие ионные токи). Эффекты стабилизировались в течение 1-3 мин. от начала действия веществ, они были обратимы в течение 2-10 мин. Перестройка ИА была разнообразной, что зависело от типа нейронов, величины ПП (уровня функционального состояния), характера фоновой ИА и концентраций соединений. Таким образом, хотя исходные параметры электрической активности различных нейронов и их реакции на вещества были переменными, но характерные тенденции эффектов повторялись.

В табл. 7 представлены результаты обработки характера изменений ИА по средней частоте и по ряду других параметров.

Таблица 7. Результаты обработки изменений параметров импульсной активности нейрона ППед1 под влиянием транквиридина

Параметры	Норма (100%)	Концентрации транквиридина, 1×10^n					
		-6	-5	-4	-3	0,5* (-2)	отмыв
Средняя частота (имп/с)	0,29	51,7	44,8	72,4	93,1	127,6	444,8
Средний период (мс)	3393	189,1	225,2	137,9	107,3	78,2	22,8
Средняя амплитуда (мВ)	84,2	95,0	90,3	87,2	86,4	84,4	84,8
Самый короткий интервал (мс)	637,9	124,0	146,8	132,6	125,3	118,2	52,9
Самый длинный интервал (мс)	13801	248,3	215,6	317,0	245,2	264,4	40,0
Общее число ПД (n)	47	39	40	54	71	107	340

Подобный характер изменения электрической активности нейрона ППед1 в другом эксперименте представлен на рис. 1. Происходило снижение частоты ПД под влиянием транквиридина в концентрациях от 1×10^{-6} до 1×10^{-3} и ее увеличение – при действии транквиридина в концентрации 10 мМ и в следовом порядке при отмывании.

Во второй серии экспериментов на изолированных нейронах катушки и прудовика в условиях фиксации мембранного потенциала было показано, что под влиянием транквиридина в

концентрациях 1 мкМ-10 мМ изменения ионных токов были слабо дозозависимы и по величине незначительны. Все изменения ионных токов под влиянием соединения наступали в течение 1 мин, а их восстановление при отмывании было замедленным (3-5 мин.). Неспецифические токи утечки мембраны нейронов под влиянием транквиридина существенно не изменялись.

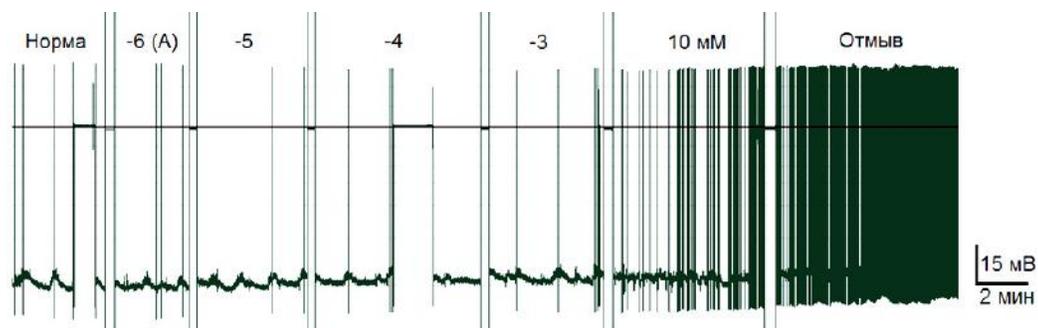


Рис. 1. Изменения электрической активности нейрона ППед1 катушки под влиянием транквиридина в различных концентрациях (1×10^{-6} до 1×10^{-2})

Зависимости «концентрация-эффект» для натриевых и кальциевых токов представлены на рис. 2, (А, Б) и в табл. 8.

Таблица 8. Исходные данные для построения зависимостей «концентрация-эффект»

Концентрация транквиридина, мкМ	Na токи, n=6		Ca токи, n=7		Ks токи, n=10	
	(M)	tm	(M)	tm	(M)	tm
1	100,4	1,8	100,5	0,6	105,8	2,3
10	98,2	2,7	100,3	2,7	107,8	2,9
100	95,4	3,5	99,3	4,4	98,0	4,5
1000	93,4	3,8	97,8	4,9	91,1	4,2
10000	85,6	4,5	95,1	5,1	80,3	6,8

В качестве примера на рис. 2, А и Б приведены и записи суммарных входящих натрий-кальциевых токов при действии транквиридина в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М. Все кривые (4 кривых) практически сливаются, т.е. изменения амплитуд токов не более 5% от нормы. Выраженное снижение амплитуд входящих токов происходило под влиянием соединений в концентрациях 1 и 10 мМ. Видно, что амплитуда натриевых токов снижалась в большей степени, чем кальциевых. Кинетика развития (активации и инактивации) входящих токов не изменялась.

Амплитуда калиевых медленных токов под влиянием транквиридина изменялась двухфазно: при его действии в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М она незначительно (на 4-7%) возросла, а при более высоких концентрациях – снижалась, например, при 10 мМ до 70-80% от нормы (рис. 2, В и Г). Изменения были обратимы. Быстрые калиевые токи изменялись так же, как и медленные. Следовательно, транквиридин оказывает заметным мембранотропным (модулирующим) действием на функциональное состояние нейронов.

Таким образом, впервые полученные данные о сравнительных изменениях электрофизиологических параметров нейронов под влиянием нового анксиолитика транквиридина убедительно свидетельствуют о его существенно выраженных мембранотропных эффектах, что может указывать на его возможную широкую терапевтическую активность. Эта активность действительно может быть анксиолитической, или, по крайней мере, депримирующей. Это предположение основывается на том, что при действии транквиридина в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М показана сходная незначительная дозозависимая (зависимая от концентрации) и обратимая гиперполяризация нейронов. Она может приводить к снижению возбудимости

нейронов, уменьшению частоты ИА и к расширению функциональных возможностей клеток. Незначительная деполяризация нейронов при действии соединения в более высоких концентрациях, небольшое подавление амплитуд натриевых, кальциевых и калиевых токов также могут являться в определенной степени «успокаивающим» нейроны фактором. При этом деполяризация нейронов и увеличение частоты электрической активности могут указывать на активирующий эффект исследованных соединений. Следует отметить, что указанные эффекты проявлялись в широком диапазоне концентраций, что может характеризовать транквиридин, как вещество с широким диапазоном терапевтической активности и малотоксичное.

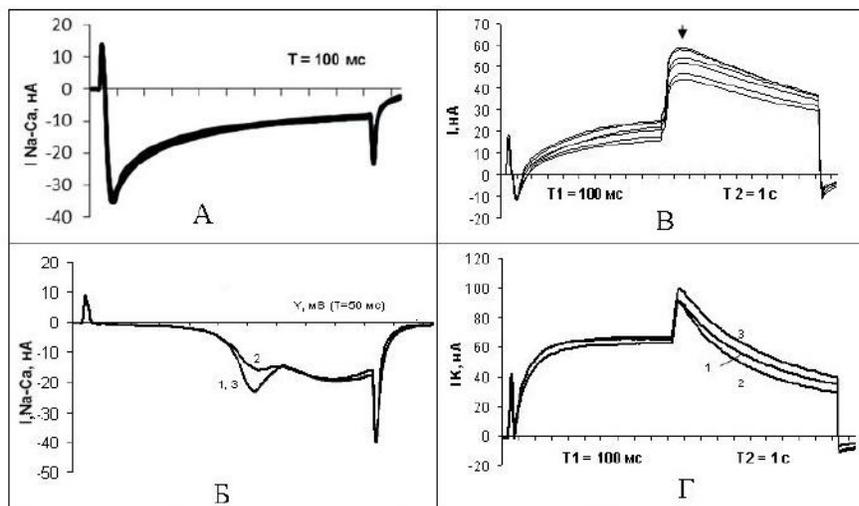


Рис. 16. Изменения трансмембранных натриевых, кальциевых (А, Б) и калиевых медленных (В, Г) ионных токов нейронов моллюсков под влиянием транквиридина в различных концентрациях (n=6-10).

Примечание. А – слабые эффекты транквиридина в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М (4 кривых – норма, 2 кривых при действии соединения и отмывание сливаются); Б: 1 – контроль, транквиридин 2 – 10 мМ, 3 – отмывание); В – транквиридин (кривые под стрелкой сверху-вниз: 1×10^{-5} , 1×10^{-6} , норма, 1×10^{-3} , частичное отмывание и 5 мМ); Г: 1 – контроль, 2 – транквиридин 10 мМ, 3 – отмывание; По оси абсцисс – время (А) и пилообразное напряжение от -40 до 100 мВ при длительности 50 мс (Б); по оси ординат – ионные токи (I – при действии вещества, I₀ – до действия); INa – натриевый ток; ICa – кальциевый ток; IK – калиевый медленный ток; доверительные интервалы при p = 95%. На всех кадрах: поддерживаемый потенциал (Vh) = -90 мВ, тестирующие (Vt) -10 мВ, при исследовании медленных калиевых токов – 30 мВ

За указанными клеточными эффектами транквиридина стоят определенные молекулярные механизмы их действия. В принципе, деполяризация клеточных мембран может быть связана с подавлением электрогенной части в работе натрий-калиевого насоса и с изменениями пассивной проницаемости клеточных мембран к ионам натрия, кальция или калия при действии новых соединений. Однако, поскольку неспецифические токи утечки мембраны изменялись незначительно, то вклад изменений пассивной ионной проницаемости мембраны, вероятно, незначителен [1, 2]. Гиперполяризацию клеток при действии нового соединения или после его действия можно объяснить усилением вклада в величину ПП электрогенной составляющей натрий-калиевого насоса, а также и снижением пассивной проницаемости к ионам натрия и кальция, или повышением ее к ионам калия [2, 12]. Не исключается участие в этих процессах ионов хлора или каких-либо клеточных (мембранных) рецепторов.

Кроме всего перечисленного, среди молекулярных мишеней можно рассматривать и мембранные липиды, поскольку липотропное действие веществ на мембраны может приводить к увеличению их текучести и оказывать так называемое разжижающее действие. А последнее приводит к изменениям жидкокристаллического состояния мембран, возрастает подвижность молекул липидов и белков в ее липидном бислое. Известно, что изменения фазового состояния мембраны оказывают существенное влияние на процессы мембранного транспорта, на системы трансмембранной передачи информации, на активность мембраносвязанных ферментов [1]. Могут изменяться нейромедиаторные процессы, функционирование ферментов и ионных каналов.

Изменения суммарных ионных токов, параметров ПД и ИА нейронов под влиянием транквиридина обусловлены как соответствующими изменениями ПП, так и незначительным прямым влиянием на потенциалоправляемые ионные каналы [2, 12].

Таким образом, можно сделать основной вывод, что транквиридин через изменения ПП и ионных токов нейронов модулируют их функциональную активность. Он оказывает как «успокаивающее», так и активирующее действие на электрическую активность нейронов. Молекулярные механизмы разнонаправленных клеточных эффектов транквиридина до конца пока не ясны, что требует дополнительных специальных исследований.

Заключение

Во всех поведенческих исследованиях на грызунах (крысы, мыши) было показано, что транквиридин в широком диапазоне доз (10, 50, 100 мг/кг) оказывает анксиолитическое действие. Об этом свидетельствуют результаты поведенческих экспериментов в открытом поле, темной/светлой камере, конфликтной ситуации (наказуемое потребление воды), при оценке поведения крыс с активной и пассивной эмоциональной стратегией. В дозе 100 мг/кг анксиолитический эффект транквиридина был сопоставим с таковым диазепама 1 мг/кг. В дозе 50 мг/кг транквиридин проявил умеренный анксиолитический эффект, характерный для дневных транквилизаторов. В дозе 10 мг/кг транквиридин в большинстве тестов был неактивным. Следовательно, эффекты транквиридина зависели от дозы, их выраженность возрастала с увеличением дозы вводимого вещества. Подтверждением транквилизирующего действия транквиридина стало выявление антидофаминового типа действия препарата, когда транквиридин 100 мг/кг, сходно с диазепамом 1 мг/кг, замедлял обмен дофамина в стриатуме крыс (хроническое введение препаратов), не влияя на содержание и обмен серотонина. Кроме того, транквиридин в широком диапазоне концентраций (от 10 мкМ до 10 мМ) вызывал урежение частоты импульсной активности изолированных нейронов моллюсков, которое происходило на фоне незначительной гиперполяризации. В этих же условиях эксперимента транквиридин умеренно подавлял входящие натриевые токи (не меняя кальциевых) и оказывал двухфазное действие на медленные калиевые токи: в концентрациях 1×10^{-6} и 1×10^{-5} М препарат их незначительно активировал, а в более высоких концентрациях – снижал. Полученные экспериментальные данные подтверждают наличие у транквиридина анксиолитического эффекта. Предполагаемым механизмом фармакологического действия транквиридина можно рассматривать функциональный антидофаминовый эффект (замедление обмена дофамина) и прямое снижение импульсной активности нейронов.

Литература

1. Вислобоков А.И., Игнатов Ю.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Шабанов П.Д. Мембранотропное действие фармакологических средств. – Санкт-Петербург – Краснодар: Просвещение-Юг, 2010. – 528 с.
2. Вислобоков А.И., Шабанов П.Д. Клеточные и молекулярные механизмы действия лекарств. – Серия: Цитофармакология. Т. 2. – СПб.: Информ-Навигатор, 2014. – 624 с.
3. Карпова И.В., Михеев В.В., Марышева В.В., Бычков Е.Р., Шабанов П.Д. Влияние острой гипоксии с гиперкапнией на содержание моноаминов в симметричных структурах головного мозга самцов мышей линии Balb/c // Биомедицинская химия. – 2014. – Т.60, №2. – С.258-263.
4. Костяновский Р.Г., Шустов Г.В. Набиев О.Г. и др. Синтез и психотропная активность функционально замещенных диазиридинов и бисдиазиридинов // Химико-фармацевтический журнал. – 1986. – Т.20, №6. – С. 671-674.
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: МЗ РФ, 2000. – С. 126-130.
7. Шабанов П.Д. Психофармакология. – СПб.: Н-Л, 2008. – 362 с.
8. Шабанов П.Д. Наркология. Изд. 2-е. – М.: Гэотар-Медиа, 2012. – 832 с.
9. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Бычков Е.Р. и др. Фармакология нового анксиолитика, производного диазиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С. 191.
10. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Бычков Е.Р., Лебедев А.А., Махова Н.Н. Фармакология нового атипичного нейролептика диазлептина, производного диазиридина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, Спецвыпуск. – С. 191-192.
11. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А., Бычков Е.Р., Шевцов А.В., Махова Н.Н. Фармакология транквиридина, нового анксиолитика, производного 1,2-диазаацклопропана // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №4. – С. 22-28.

12. Camerino D.C., Tricarico D., Desaphy J.F. Ion channel pharmacology // Neurotherapeutics. – 2007. – V.4, N2. – P. 184-198.
13. Makhova N.N., Petukhova V.Y., Shevtsov A.V. et al. Agents for treating neurodegenerative disorders // WIPO PCT WO 2013/111118 A2 from 01.08.2013. – P. 1-51.
14. Narahashi T. Neuroreceptors and ion channels as the basis for drug action: past, present, and future // Journal of Pharmacology and Experimental Therapy. – 2000. – V.294, N1. – P. 1-26.
15. Paget C.J., Davis C.S. Synthesis and in vitro activity of some aryl diaziridines as potential monoamine oxidase inhibitors // Aryl Diaziridines and MAO / Ed. by M.E. Freed, E. Hertz, L.M. Rice. New York; London: Plenum press, 1964. – V.7. – P. 626-628.
16. Shevtsov A.V., Petukhova V.Y., Novakovskiy V.V., Makhova N.N. Diaziridine derivatives for treating mental disorders // WIPO PCT WO 2012/042502 A1 from 05/04/2012. – P. 1-43.

Информация об авторах

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

Морозов Александр Иванович – аспирант отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-iem@yandex.ru

Лебедев Андрей Андреевич – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: aalebedev-iem@yandex.ru

Бычков Евгений Рудольфович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: bychkov@mail.ru

Вислобоков Анатолий Иванович – доктор биологических наук, научный сотрудник отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: avislobokov@mail.ru

УДК 616.65-002-092.4/9:615.37+569.323.4

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ ТРЕКРЕЗАНА И ПОЛИОКСИДОНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПРОСТАТИТЕ У КРЫС© Зарубина И.В.¹, Мокренко Е.В.^{1,2}, Шабанов П.Д.^{1,3}¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6²ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Россия, 664003, Иркутск, ул. Карла Маркса, 10³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, 12

Резюме: в работе сравнивали противовоспалительное и антиоксидантное действие доксазозина (0,5 мг), трекрезана (25 мг/кг) и полиоксидония (0,75 мг/кг) при моделировании гиперплазии предстательной железы, осложненной воспалением у крыс. При экспериментальном простатите, вызванном введением формальдегида в ткань предстательной железы на фоне ее гиперплазии, индуцированной сулпиридом (40 мг/кг/сут, 25 дней), трекрезан и полиоксидоний при курсовом применении (5 дней) выявили противовоспалительный эффект, заключающийся в улучшении морфологии предстательной железы и повышении показателей фагоцитоза и Т-клеточного иммунитета. Доксазозин не проявлял противовоспалительного эффекта, но на 18% уменьшал объем предстательной железы (трекрезан на 21%, полиоксидоний на 31%). Без воспаления у крыс с гиперплазией предстательной железы доксазозин уменьшал ее объем на 26%, трекрезан на 33%, полиоксидоний на 44%. На фоне действия полиоксидония и трекрезана, в отличие от действия доксазозина, у животных с гиперплазией предстательной железы и ее осложнением воспалением в ткани железы снижались количество и размеры сосочков эпителия железок, криброзных структур, амилоидных телец и уменьшалась выраженность воспалительной реакции в железе. Метаболическое действие всех препаратов заключалось в снижении в ткани железы содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и увеличении активности супероксиддисмутазы, каталазы и содержанию восстановленного глутатиона. Сделан вывод, что у крыс с гиперплазией предстательной железы, осложненной воспалением, трекрезан оказывает более выраженное метаболическое и противовоспалительное действие, чем полиоксидоний и доксазозин.

Ключевые слова: иммуномодуляторы, трекрезан, полиоксидоний, доксазозин, экспериментальная гиперплазия предстательной железы, простатит, противовоспалительное действие, метаболическое действие, предстательная железа, крысы

METABOLIC AND ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF TREKREZAN AND POLYOXIDONIUM IN EXPERIMENTAL PROSTATITIS IN RATS

Zarubina I.V., Mokrenko E.V., Shabanov P.D.

¹Kirov Military Medical Academy, Russia, 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6²Irkutsk State Medical University, Russia, 664003, Irkutsk, Karl Marx St., 10³Institute of Experimental Medicine, Russia, 197376, St. Petersburg, Acad. Pavlov St., 12

Summary: anti-inflammatory and immune stimulant properties of doxazosine (0.5 mg/kg), trekrezan (25 mg/kg) and polyoxidonium (0.75 mg/kg) were compared in rats with modeled hyperplasia of the prostate complicated by an inflammation. In experimental prostatitis induced by administration of formaldehyde into the prostate tissue on the background of its hyperplasia due to sulpiride injections (40 mg/kg/day, 25 days), trekrezan (25 mg/kg) and polyoxidonium (0.75 mg/kg) administered for 5 days demonstrated anti-inflammatory effect that performed in improvement of morphological picture and oxidative status of the prostate. Doxazosine did not reveal any anti-inflammatory effect morphologically but decreased the prostatic volume by 18% (trekrezan by 21%, polyoxidonium by 31%). In rats with hyperplasia and prostatitis, doxazosine decreased prostatic volume by 26%, trekrezan by 33% and polyoxidonium by 44%. In particular, in rats with prostatic hyperplasia and inflammation, a number and size of pupillas of epithelial glandules, cribose structures, and amyloid bodies were decreased and the inflammation reaction in the prostate was reduced too. Metabolic action of trekrezan, polyoxidonium and doxazosine was revealed as a decrease of lipid hydroperoxides, dienic conjugates, malonic dialdehyde and an increase in activity of superoxide dismutase, catalase and recovered glutathione in the prostate tissue. It is

concluded that trekrezan possesses more effective metabolic and anti-inflammatory action than polyoxidonium and doxazosine in experimental rats with hyperplasia of the prostate complicated by inflammation.

Key words: immune stimulants, trekrezan, polyoxidonium, doxazosine, experimental hyperplasia of prostate, prostatitis, anti-inflammatory action, metabolic action, prostate, rats

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГП) представляет собой наиболее распространенное урологическое заболевание мужчин старшего возраста. Причиной развития ДГП рассматривают возрастное изменение уровня половых гормонов на фоне инволюции иммунной системы, а также дисфункцию α_1 -адренорецепторов железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела мочеиспускательного канала [1]. Стойкий спазм гладких мышц этих структур приводит к нарушению кровообращения и ишемии (гипоксии) тканей [11]. Частым осложнением ДГП является простатит, который может развиваться как на фоне хронического воспаления, так и в ранее непораженной воспалительным процессом железе. Независимо от возраста пациентов, стадии заболевания и наличия инфекционно-воспалительного компонента со стороны мочеполового тракта у больных с ДГП, как правило, наблюдаются глубокие нарушения системного иммунитета [1].

В фармакотерапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы используют преимущественно α_1 -адреноблокаторы и ингибиторы 5-альфа-редуктазы, действующие на стромальную часть железы и ее железистый компонент. В то же время традиционная лекарственная терапия ДГП оставляет без должного внимания расстройство иммунитета и метаболизма при данном заболевании. Остаются недостаточно изученными пути фармакологического воздействия на иммунный и метаболический статус пациентов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и ее осложнении простатитом.

Среди иммуностимуляторов в последние годы привлекают внимание синтетические препараты трекрезан и полиоксидоний. Трекрезан (триэтаноламиниевая соль 2-метилфеноксисукусной кислоты) представляет собой высокоэффективное фармакологическое средство с широким спектром адаптогенного, иммуностимулирующего и антиоксидантного действия [6, 11-14]. Трекрезан малотоксичен, оказывает стресспротекторное действие на моделях иммобилизационного и болевого гиподинамического стресса, обладает способностью ускорять репарацию поврежденных тканей (печень, миокард, мышцы), защищает внутренние органы от повреждающего действия токсинов, СВЧ-облучения, инфекционного фактора. Препарат обладает выраженной антиоксидантной активностью и иммуностимулирующими свойствами [3]. Перспективным иммунокорректором рассматривается новый полимерный препарат полиоксидоний [4, 5], активирующий неспецифическую резистентность организма, фагоцитоз, гуморальный и клеточный иммунитет. Наряду с иммуномодулирующими свойствами полиоксидония следует выделить антиоксидантный, антиоксидантный и мембраностабилизирующие эффекты препарата [2, 15].

Целью исследования было изучение влияния иммуномодуляторов полиоксидония и трекрезана в сравнении с α_1 -адреноблокатором доксазозинем на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантных систем, а также структурные изменения предстательной железы при ее доброкачественной гиперплазии и осложнении воспалением у крыс.

Методика

Объектом экспериментального исследования явились 86 крыс самцов Вистар массой 200-210 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). В выборе животных, их содержании и подготовке к эксперименту руководствовались современными требованиями [8]. Животных содержали в виварии в стандартных условиях освещения и питания при свободном доступе к воде и пище.

Доброкачественную гиперплазию предстательной железы (ДГП) вызывали внутрибрюшинным введением крысам сулпирида (эглонил, Франция) в дозе 40 мг/кг/сут в течение 30 дней. Метод основан на способности сулпирида при его длительном применении увеличивать содержание пролактина [1]. Вызванная сулпиридом гиперпролактинемия сопровождается увеличением у крыс

латеральных долей предстательной железы, которые в первую очередь подвержены данной патологии [1, 11].

Осложнение гиперплазии предстательной железы острым воспалением у крыс моделировали на 25-й день от начала эксперимента однократным введением в латеральные доли простаты 0,05% раствора формальдегида в конечном объеме 0,01 мл (по 0,005 мл в каждую из латеральных долей). Объем предстательной железы определяли по формуле: $V = (a \times b \times c) / 2$, где V – объем простаты в см^3 , a , b , c – продольный, поперечный и переднезадний размеры железы в см [11].

После окончания всех опытов животных умерщвляли декапитацией, в ткани предстательной железы биохимически определяли содержание малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов и диеновых конъюгатов (перекисное окисление липидов) [2, 7, 9], а также оценивали активность антиоксидантных систем (содержание восстановленного глутатиона и активность супероксиддисмутазы и каталазы) [7, 9].

В морфологических исследованиях ткани предстательной железы размером 1×1 см и толщиной 0,2 см фиксировали в растворе 10% нейтрального формалина, после чего проводили через автоматический универсальный аппарат для гистологической обработки и окраски тканей (АТ-4). Заливку осуществляли в парафин, срезы делали на микротоме толщиной 5 мкм. Окраску осуществляли гематоксилином и эозином. Фотографировали под увеличением $\times 100$.

В работе использовали иммуномодуляторы полиоксидоний 0,75 мг/кг (ООО «Иммафарма», Россия) и трекрезан 25 мг/кг (ОАО «Усолье-Сибирский ХФЗ, Иркутская область, Россия), а также препарат сравнения α_1 -адреноблокатор доксазозин 0,5 мг/кг (Пфайзер, США), которые вводили животным внутривентриально ежедневно на протяжении пяти дней, с 26-го по 30-й день курсового введения сулпирида (введение начинали на следующий день после индукции воспаления введением формальдегида в предстательную железу). Контрольные крысы получали 0,9% раствор NaCl в эквивалентном объеме.

Выборка для каждой группы животных составила не менее 10 крыс. Математическую обработку результатов исследования проводили на компьютере с использованием стандартного пакета программ Statistica for Windows по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по критерию Стьюдента. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне значимости 95% ($p < 0,05$). В тексте и таблицах результаты экспериментов представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – среднеквадратичная ошибка среднего арифметического, n – число животных в группах.

Результаты исследования

Внутрибрюшинное введение крысам сулпирида в дозе 40 мг/кг/сут в течение 30 дней вызывало увеличение объема простаты с $0,18 \pm 0,01 \text{ см}^3$ до $0,44 \pm 0,02 \text{ см}^3$, или в 2,4 раза. При моделировании ДГП, осложненной воспалением, объем железы увеличивался более чем в 3 раза ($p < 0,05$).

Гистологически ткань гиперплазированной предстательной железы была представлена многочисленными железками округлой, овальной или неправильной формы, разделенными узкими прослойками стромы (приложение 1, рис. 1). Железки выстланы одним слоем высокого призматического эпителия с нечеткими границами, обильной мелкозернистой цитоплазмой и округлыми базально расположенными ядрами. В железах видна пролиферация эпителия с образованием сосочков и кривозных (кружевных) структур. В пространстве железок встречается много гомогенного округлой формы ацидофильного содержимого, так называемые амилоидные тельца. Строма между аденоматозными узлами представлена гладкомышечными и соединительнотканными волокнами.

При моделировании ДГП простаты, осложненной воспалением, в биоптатах ткани железы были четко выражены признаки острой воспалительной реакции в виде экссудации в просвет ацинусов и формированием лимфогистиоцитарного инфильтрата.

При введении крысам с ДГП доксазозина в течение 5 дней в дозе 0,5 мг/кг объем железы достоверно уменьшался на 26%, но сохранялась имеющаяся морфоархитектоника органа.

Введение крысам с гиперплазией предстательной железы полиоксидония в течение 5 дней в дозе 0,75 мг/кг сопровождалось достоверным уменьшением объема простаты на 44% и незначительными изменениями структуры простаты. На гистологических образцах ткани предстательной железы наблюдали уменьшение количества сосочков эпителия железок и

крибозных структур. Амилоидные тельца встречались реже и имели меньшие размеры, чем в ткани простаты нелеченых животных (приложение 1, рис. 2).

Введение крысам с гиперплазией предстательной железы трекрезана в течение 5-ти дней в дозе 25 мг/кг сопровождалось уменьшением объема органа на 33% и количества железок с неправильными формами (приложение 1, рис. 3). Строма между аденоматозными узлами представлена гладкомышечными и соединительнотканными волокнами. В концевых отделах железок встречались нормальные крупные секретирующие клетки с пузырьвидным ядром и мелкие с узким пояском цитоплазмы. Наблюдались отдельные небольшого размера амилоидные тельца. Крибозные структуры выражены нечетко.

При осложнении ДГП предстательной железы у крыс воспалением применение полиоксидония приводило к уменьшению объема железы на 31%, а трекрезана на 21% по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$). Наряду с этим на фоне действия препаратов уменьшалась степень проявления воспалительной реакции в железе в отличие от контрольной группы, где она возрастала. На фоне действия полиоксидония и трекрезана исчезали лимфоидноклеточные инфильтраты, что очевидно обусловлено способностью препаратов корректировать метаболические и иммунологические процессы. Введение доксазозина уменьшало объем железы на 18% ($p < 0,05$), но существенно не влияло на ее структурные изменения. Введение крысам с гиперплазией предстательной железы доксазозина в дозе 0,5 мг/кг/сут в течение 5 дней не меняло оксидативного статуса животных с ДГП. Единственным показателем, увеличение которого отмечали, было содержание восстановленного глутатиона, которое незначительно возрастало после курсового применения доксазозина (табл. 1).

В отличие от доксазозина, полиоксидоний при курсовом применении в дозе 0,75 мг/кг/сут достоверно снижал в тканях железы содержание гидроперекисей липидов на 25% и диеновых конъюгатов на 14% в сравнении с нелечеными животными. Содержание вторичного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – уменьшалось на 16% ($p < 0,05$). Введение крысам полиоксидония также приводило к увеличению в тканях предстательной железы активности супероксиддисмутазы на 24% и содержания восстановленного глутатиона на 46% ($p < 0,05$). Увеличенная при ДГП активность каталазы на фоне действия полиоксидония достоверно уменьшалась на 22%.

Применение трекрезана при ДГП у крыс сопровождалось более выраженным антиоксидантным действием. Так, на фоне действия трекрезана содержание гидроперекисей липидов в предстательной железе крыс снижалось на 37%, диеновых конъюгатов – на 24%, а малонового диальдегида – на 23% ($p < 0,05$). Трекрезан достоверно увеличивал активность супероксиддисмутазы в тканях простаты на 35%, а содержание восстановленного глутатиона на 62%. В большей степени, чем полиоксидоний, трекрезан регулировал активность каталазы, снижая ее на 34% по сравнению с нелечеными животными.

Таблица 1. Влияние доксазозина, трекрезана и полиоксидония на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в предстательной железе крыс при ДГП ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	ДГП	ДГП + доксазозин	ДГП + полиоксидоний	ДГП + трекрезан
Гидроперекиси липидов, Ед	0,122±0,003	0,111±0,004	0,091±0,003*	0,077±0,003*
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г ткани	29,24±0,18	27,12±0,15	25,12±0,13*	22,23±0,16*
МДА, нмоль/г ткани	41,69±2,11	38,11±1,42	35,14±1,14*	32,15±1,12*
СОД, ЕА/мг белка	0,62±0,05	0,68±0,04	0,77±0,03*	0,84±0,06*
Каталаза, ЕА/мг белка	0,032±0,002	0,028±0,001	0,025±0,002*	0,021±0,002*
Глутатион, мкмоль/г ткани	17,80±0,12	20,89±0,13*	25,94±0,11*	28,76±0,14*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с ДГП

При осложнении ДГП воспалением на фоне резкой активации процессов перекисного окисления липидов и угнетения активности антиоксидантных систем все три препарата проявили антиоксидантное действие, в разной степени выраженное (табл. 2). Так, доксазозин умеренно снижал содержание гидроперекисей липидов (-21%), диеновых конъюгатов (-16%) и малонового диальдегида (-19%) в предстательной железе, повышая активность антиокислительных систем, в

частности на 68% активность супероксиддисмутазы, на 190% активность каталазы и на 63% содержание восстановленного глутатиона ($p < 0,05$).

При введении полиоксидония в тканях железы наблюдали более выраженное, чем в случае применение доксазозина снижение содержания гидроперекисей липидов (-30%), диеновых конъюгатов (-27%) и малонового диальдегида (-25%). Активность супероксиддисмутазы достоверно возрастала при этом на 290%, каталазы – на 81% а содержание восстановленного глутатиона – на 110% ($p < 0,05$).

Введение трекрезана сопровождалось еще более выраженным снижением в тканях простаты содержания гидроперекисей липидов (-39%), диеновых конъюгатов (-34%) и малонового диальдегида (-34%). При этом увеличивалась активность супероксиддисмутазы на 182%, каталазы на 127% и содержания восстановленного глутатиона на 157% ($p < 0,05$). Препарат сравнения – доксазозин не проявлял выраженного антиоксидантного действия.

Таблица 2. Влияние трекрезана и полиоксидония на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных систем в предстательной железе крыс при осложнении ДГП воспалением ($M \pm m$; $n=10$)

Показатели	ДГП + воспаление	ДГП + воспаление + доксазозин	ДГП + воспаление + полиоксидоний	ДГП + воспаление + трекрезан
Гидроперекиси липидов, Ед	0,204±0,002	0,162±0,006*	0,143±0,005*	0,121±0,004*
Диеновые конъюгаты, мкмоль/г ткани	38,44±0,15	32,27±0,13*	28,24±0,13*	25,54±0,14*
МДА, нмоль/г ткани	49,88±1,42	40,27±1,22*	37,21±1,11*	33,11±1,13*
СОД, ЕА/мг белка	0,44±0,03	0,74±0,04*	1,72±0,03*	1,24±0,04*
Каталаза, ЕА/мг белка	0,011±0,003	0,032±0,001*	0,020±0,002*	0,025±0,002*
Глутатион, мкмоль/г ткани	11,12±0,15	17,92±0,13*	24,48±0,14*	28,61±0,12*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с ДГП, осложненной воспалением

Таким образом, применение доксазозина, полиоксидония и трекрезана при ДГП и ее осложнении острым воспалением у крыс сопровождается снижением первичных и вторичных продуктов перекисного окисления липидов и увеличением активности антиоксидантных систем в предстательной железе. При этом трекрезан проявляет более выраженное антиоксидантное действие, чем полиоксидоний и доксазозин.

Обсуждение результатов исследования

Полученные данные показывают, что препараты иммуностимулирующего действия трекрезан и полиоксидоний при курсовом применении оказывают благоприятное действие на течение ДГП, особенно при осложнении ее воспалением. Это проявляется как улучшением морфологической картины предстательной железы, так и метаболическими сдвигами, характеризующими перекисное окисление липидов и системы антиоксидантной защиты железы. Любопытно отметить, что степень уменьшения объема предстательной железы при ее гиперплазии и воспалении была максимально выражена при применении полиоксидония (-44%) и трекрезана (-33%) в сравнении с доксазозином (-26%), α_1 -аденоблокатором, традиционно назначаемым для лечения ДГП [1, 11]. Возникает закономерный вопрос: насколько ожидаемы данные изменения? Ответ на них в настоящее время почти однозначен. Дело в том, что иммуностимуляторы в последние годы стали активно применяться при воспалительном процессе и не только в стадии разрешения, но и в стадии активного воспаления [2, 4, 13, 14]. Во многом это связано с сопутствующей интерферогенной активностью иммуностимуляторов, что показано и для изучаемых средств, по крайней мере, для трекрезана [12]. Что касается самого воспалительного процесса, то важно, имеется ли у препарата противовоспалительное действие, и в какой степени оно выражено. Например, для трекрезана данный тип активности продемонстрирован при бронхолегочном воспалении [2, 15] и воспалении пародонта [13, 14]. И в обоих случаях степень противовоспалительного действия прямо коррелировала с выраженностью антиоксидантного и иммуностимулирующего действия.

Второй вопрос: все ли иммуностимуляторы можно применять при воспалении, особенно в ее продуктивной фазе, или нет? На этот вопрос нет однозначного ответа. Наличие противовоспалительного действия, проявляемое, например, угнетением синтеза простагландинов, дает вроде бы однозначный положительный ответ. Действительно, даже при тяжелых формах воспаления, вызванного, например, фосгеном, которое сопровождается острым отеком легких, нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак натрия и другие) были более эффективны, чем иные средства терапии [10]. Но действие иммуностимуляторов разворачивается постепенно, включая активацию внутриклеточных защитных факторов (интерфероны, факторы некроза опухоли, провоспалительные цитокины), а затем уже клеточные (Т- и В-лимфоциты) и гуморальные (антитела, противовоспалительные цитокины) механизмы иммунитета. И в этом случае, например, в начальный период ярко выраженной инфекции (грипп, ОРВИ) интерферогенное действие иммуностимуляторов не является сугубо лечебным, но может усиливать воспаление.

В наших исследованиях применяли иммуностимуляторы трекрезан и полиоксидоний как средство курсового применения в острый и подострый периоды воспаления. Получены положительные результаты более быстрого разрешения воспаления, подтверждаемые морфологически и биохимически. Универсальность действия данных препаратов при разных видах хронического воспаления [3, 7, 12, 13, 15] подтверждает возможность применения иммуностимуляторов при данной патологии, особенно с позиции устранения дисфункции иммунной системы при хроническом воспалении (а не только иммунодефицита). Более того, применение подобных средств открывает определенные возможности в лечении хронических форм воспаления, каковым является хронический простатит, с применением иммуностимуляторов типа трекрезана и полиоксидония.

Выводы

1. Применение в течение пяти дней доксазозина (0,5 мг/кг), полиоксидония (0,75 мг/кг) и трекрезана (25 мг/кг) у животных с ДГП сопровождается уменьшением объема железы на 26-44%. При осложнении ДГП воспалением эффекты трекрезана и, особенно, полиоксидония более выражены, чем доксазозина.
2. На фоне действия полиоксидония и трекрезана, в отличие от действия доксазозина, у животных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и ее осложнением воспалением в ткани железы снижается количество и размеры сосочков эпителия железок, криброзных структур, амилоидных телец и уменьшается выраженность воспалительной реакции в железе.
3. Применение трекрезана и полиоксидония, в отличие от действия доксазозина, у крыс с ДГП и ее осложнением воспалением способствует снижению в ткани железы содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида и увеличению активности супероксиддисмутазы, каталазы и содержанию восстановленного глутатиона.
4. У крыс с ДГП и ее осложнением воспалением трекрезан оказывает более выраженное антиоксидантное и противовоспалительное действие, чем полиоксидоний и доксазозин.

Литература

1. Зарубина И.В., Ходченкова И.П. Гормональные и негормональные механизмы формирования аденомы предстательной железы // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2005. – Т.5, №3. – С. 1033-1034.
2. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Антиоксидантное действие полиоксидония и метапрота при бронхолегочном воспалении у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 2015. – Т.160, №8. – С. 200-204.
3. Казимировская В.Б., Дьяков В.М., Воронков М.Г., Ковальчук С.Ф. Трекрезан: токсикология, фармакология, результаты клинических испытаний. – Иркутск, 1996. – 196 с.
4. Козлов Ю.А. Полиоксидоний в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний // *Terra medica nova*. – 2005. – № 1. – С. 2-5.
5. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор «полиоксидоний»: механизмы действия и аспекты клинического применения // *Медлайн экспере́сс*. – 2005. –Т.177, №1. – С. 19-23.

6. Потемкина Е.Е., Позднякова Р.З., Манукян Л.М. Пособие по лабораторной клинической иммунологии. – М.: Изд-во РУДН, 2003. – 287 с.
7. Путилина Ф.Е., Галкина О.В., Ещенко Н.Д., Диге Г.П. Практикум по свободнорадикальному окислению. – СПб.: Изд-во СПбГУ, 2006. – С. 3-10.
8. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. В.П. Фисенко. – М.: МЗ РФ, 2000. – 398 с.
9. Стальная И.Д. Метод определения диеновых конъюгатов ненасыщенных высших кислот // Современные методы в биохимии / Под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
10. Торкунов П.А., Земляной А.В., Шабанов П.Д. Фармакологическая коррекция токсического отека легких. – СПб.: Элби-СПб, 2008. – 176 с.
11. Ходченкова И.П., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Метаболические эффекты трекрезана при доброкачественной гиперплазии предстательной железы у крыс и ее осложнении простатитом // Клиническая патофизиология. – 2006. – №1. – С. 72-75.
12. Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Мокренко Е.В. Фармакология трекрезана – нового иммуномодулятора и адаптогена // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 12-27.
13. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммуностимулирующие эффекты трекрезана при лечении воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №2. – С. 34-42.
14. Шабанов П.Д., Мокренко Е.В. Противовоспалительные и иммунокорректирующие свойства трекрезана при разных способах введения в модели воспалительно-дегенеративных поражений мягких тканей пародонта // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №4. – С.5-11.
15. Zarubina I.V., Shabanov P.D. Antioxidant effect of polyoxidonium and metaprot during bronchopulmonary inflammation in rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2015. – V.160, N2. – P. 200-203.

Информация об авторах

Зарубина Ирина Викторовна – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России. E-mail: i.v.zarubina@inbox.ru

Мокренко Евгений Владимирович – кандидат медицинских наук, докторант кафедры фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, ассистент кафедры терапевтической ортодонтии ГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pdshabanov@mail.ru

Шабанов Петр Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины». E-mail: pdshabanov@mail.ru

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 616.5-006.311.03-053.36***ОСОБЕННОСТИ ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕМАНГИОМ НАРУЖНЫХ ПОКРОВОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА И МАССЫ ТЕЛА ПРИ РОЖДЕНИИ**
© **Боцман А.В.¹, Бекезин В.В.¹, Тарасов А.А.¹, Туркова Л.И.²**¹*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*²*ОГБУЗ «Перинатальный центр», Россия, 214018, Смоленск, ул. Кирова, 47*

Резюме: в статье представлен сравнительный анализ распределения частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей в зависимости от их гестационного возраста и массы тела при рождении. Проведено ретроспективное исследование на основании медицинской документации (истории развития новорожденных – форма №097/у) отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра г. Смоленска за 2013 г., 2014 г. и период 2015 г. (за 9 месяцев с января по сентябрь). В зависимости от гестационного возраста недоношенные дети с гемангиомами наружных покровов были разделены на 3 группы: 1-я группа (n=11) – со сроком гестации 27-30 нед.; 2-я группа (n=14) – со сроком гестации 31-33 нед.; 3-я группа (n=8) – со сроком гестации 34-36 нед. В зависимости от массы тела при рождении недоношенные дети с гемангиомами наружных покровов были распределены: с массой тела менее 1000 грамм – 1-я подгруппа (n=7), с массой тела от 1000 до 1500 грамм – 2-я подгруппа (n=6), с массой тела от 1500 до 2000 грамм – 3-я подгруппа (n=9), с массой тела более 2000 грамм – 4-я подгруппа (n=11). Установлено, что частота встречаемости гемангиом у недоношенных детей зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. Факторами риска возникновения гемангиом наружных покровов у недоношенных детей являются гестационный возраст менее 30 нед. и экстремально низкая масса тела при рождении.

Ключевые слова: гемангиома наружных покровов, недоношенные дети, гестационный возраст, масса тела при рождении

OCCURRENCE FEATURES HEMANGIOMAS INTEGUMENT IN PRETERM CHILDREN, DEPENDING ON GESTATIONAL AGE AND BIRTH WEIGHTBotsman A.V.¹, Bekezin V.V.¹, Tarasov A.A.¹, Turkova L.I.²¹*Smolensk state medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*²*"Perinatal center", Russia, 214018, Smolensk, Kirov St., 47*

Summary: comparative study of distribution of incidences of skin hemangioma in prematurely born children depending on their gestational age and body weight at birth is presented in article. Retrospective research on the basis of medical documentation (medical history of newborns) involved medical documents (form №097/v) kept in the Department of Pathology of Newborns and Prematurely Born Children of the Perinatal Clinic of the city of Smolensk 2013, 2014 and the period of 2015 (in 9 months from January to September). Depending on gestational age prematurely born children from gemangioma of external covers were divided into three groups: the 1st group (n=11) – with the term of a gestation of 27-30 weeks; the 2nd group (n=14) – with the term of a gestation of 31-33 weeks; the 3rd group (n=8) – with the term of a gestation of 34-36 weeks. Depending on body weight at the birth prematurely born children from gemangioma of external covers were distributed: with body weight less than 1000 grams – the 1st subgroup (n=7), with body weight 1000 -1500 grams – the 2nd subgroup (n=6), with body weight from 1500 to 2000 grams – the 3rd subgroup (n=9), with body weight more than 2000 grams – the 4th subgroup (n=11). It was established that the occurrence of gemangiv in prematurely born children depends on their gestational age and body weight at birth. Risk factors for skin hemangioma in prematurely born children are their gestational age less than 30 weeks and extremely low body weight at birth.

Key words: hemangioma integument, premature infants, gestational age, birth weight

Введение

Гемангиомы – распространенные опухоли, возникающие в детском возрасте как результат нарушения ангиогенеза при неконтролируемой пролиферации сосудистых элементов [7]. Данные о частоте встречаемости сосудистых поражений варьируют в весьма широком диапазоне: от 1:1200-1:500 до 1:100-1:50 новорожденных [2]. При этом отмечено, что среди новорожденных европеоидной расы данный вид патологии встречается чаще, чем среди афроамериканцев, латиноамериканцев и азиатов. В дополнение к тем гемангиомам, которые были выявлены при рождении, в течение первого года жизни количество гемангиом значительно увеличивается из-за появления новых сосудистых поражений, отсутствовавших или не имевших клинических проявлений в момент рождения ребенка. Таким образом, частота встречаемости гемангиом у детей в возрасте 1 года возрастает до 10-12% [2-4, 7, 10]. При этом у девочек гемангиомы встречаются в 3-7 раз чаще, чем у мальчиков [4-6, 11].

Еще одной характерной особенностью гемангиом является наличие четко определенных факторов риска возникновения. Кроме пола и расовой принадлежности, упомянутых ранее, к факторам риска возникновения гемангиом относятся: недоношенность и гипотрофия плода, плацентарная недостаточность (предлежание плаценты, отслойка плаценты, преэклампсия, плацентит), проблемы вынашивания беременности с медикаментозным ее сохранением, внутрисосудистые инвазивные диагностические вмешательства (биопсия трофобласта), многоплодная беременность, возраст матери (более 35 лет), беременность после экстракорпорального оплодотворения [4-11]. Так, например, в 2005 г. в США среди 15 % недоношенных новорожденных (50 000 детей) были выявлены одиночные или множественные гемангиомы, в группе новорожденных с весом от 3000 до 3500 г. риск возникновения гемангиом повышался на 29 % на каждые 500 г. дефицита веса [12]. Среди недоношенных новорожденных с весом менее 1000 г. гемангиомы встречаются у 20-22 % детей [6, 9-11]. Таким образом, проблема изучения частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей является актуальной.

Цель исследования – выявить зависимость частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей в зависимости от их гестационного возраста и массы тела при рождении.

Методика

Проведено ретроспективное исследование на основании медицинской документации (истории развития новорожденных – ф. №097/у) отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Перинатального центра г. Смоленска за 2013 г., 2014 г. и период 2015 г. (за 9 месяцев с января по сентябрь). Все недоношенные дети (НД) были распределены в зависимости от гестационного возраста (ГВ) (табл. 1) и массы тела при рождении (табл. 2).

Таблица 1. Распределение недоношенных детей по гестационному возрасту за период 2013-2015 гг.

Недоношенные дети	Годы			
	2013 (n=241)	2014 (n=258)	2015 (n=166)	2013-2015 (n=665)
Гестационный возраст 27-30 нед. (абс.)	66	56	34	156
Гестационный возраст 31-33 нед. (абс.)	70	93	60	223
Гестационный возраст 34-36 нед. (абс.)	105	105	72	282

Таблица 2. Распределение недоношенных детей в зависимости от массы тела при рождении за период 2013-2015 гг.

Недоношенные дети	Годы			
	2013 (n=262)	2014 (n=275)	2015 (n=178)	2013-2015 (n=715)
НД с массой тела менее 1000 г (абс.)	22	24	14	60
НД с массой тела 1000-1500 г (абс.)	39	57	34	130
НД с массой тела 1500-2000 г (абс.)	96	99	67	262
НД с массой тела более 2000 г. (абс.)	105	95	63	263

Проводился анализ частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных детей за период 2013-2015 гг. по данным «Перинатального центра» г. Смоленска.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета программ Stat graphics Plus for Windows XP с использованием непараметрических и параметрических критериев.

Результаты исследования и их обсуждение

Все НД с гемангиомами наружных покровов (n=33) были разделены на три группы в зависимости от гестационного возраста: 1-я группа (n=11) – НД со сроком гестации 27-30 нед.; 2-я группа (n=14) – НД со сроком гестации 31-33 нед.; 3-я группа (n=8) – НД со сроком гестации 34-36 нед.

У новорожденных детей с гестационным возрастом 37 нед. гемангиомы наружных покровов при рождении и в первые 2 месяца жизни ребенка не встречались, поэтому они не были включены в группу исследования.

Распределение НД с гемангиомами наружных покровов по годам за период 2013-2015 гг. в зависимости от ГВ (1-я, 2-я, 3-я группы) представлено в табл. 3.

Таблица 3. Частота встречаемости гемангиом у недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста за период 2013-2015 гг.

Группы	Годы			
	2013	2014	2015	2013-2015
1-я группа (абс., (%))	6 (9,1%)	1 (1,8%)	4 (11,7%)	11 (7,5%)
2-я группа (абс., (%))	4 (5,7%)	3 (3,2%)	7 (11,7%)	14 (6,3%)
3-я группа (абс., (%))	2 (1,9%)	6 (5,7%)	0 (0%)	8 (2,8% [#])

Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 3-й группами (p<0,05);

– достоверность различий между 2-й и 3-й группами (p<0,05)

При подсчете средней частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у недоношенных новорожденных в каждой из групп, установлено, что самые высокие показатели отмечались в 1-й группе, а самые низкие в 3-й группе. Так, частота встречаемости гемангиом у недоношенных детей со сроком гестации 27-30 нед. была в 2,7 раза выше, чем у недоношенных детей со сроком гестации 34-36 нед.

Таким образом, наибольшая частота встречаемости гемангиом отмечалась у детей с наименьшим гестационным возрастом. Следовательно, одним из факторов риска возникновения гемангиом наружных покровов у недоношенных детей является гестационный возраст при рождении менее 30 нед.

Из 33 обследованных недоношенных новорожденных детей с гемангиомами наружных покровов, 14 составили мальчики, что соответствовало 42,4%, 19 детей – девочки, что соответствовало 57,6%. Полученные результаты еще раз подтверждают литературные данные [3-5, 7-11, 18] о преобладании девочек среди детей с гемангиомами наружных покровов, в том числе и у недоношенных детей.

Далее были обследованы недоношенные новорожденные дети с гемангиомами наружных покровов в зависимости от массы тела при рождении (табл. 2). В статистический анализ были включены недоношенные дети только с гемангиомами наружных покровов с массой тела при рождении менее 1000 грамм – 1-я подгруппа (n=7), с массой тела от 1000 до 1500 грамм – 2-я подгруппа (n=6), с массой тела от 1500 до 2000 грамм – 3-я подгруппа (n=9), с массой тела более 2000 грамм – 4-я подгруппа (n=11) (табл.4).

При подсчете средней частоты встречаемости гемангиом наружных покровов у НД в каждой из подгрупп, установлено, что самые высокие показатели отмечались в 1-й подгруппе, а самые низкие в 3-й и 4-й подгруппах. Следовательно, наибольшая частота встречаемости гемангиом отмечалась у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 1000 грамм), и была выше в 2,76 раза, чем у недоношенных детей с массой тела более 2000 грамм.

Данные результаты еще раз подтверждают мнения многих авторов о высокой частоте встречаемости гемангиом у детей с низкой массой тела при рождении. Недоношенность, и, следовательно, низкая масса тела при рождении является одним из предрасполагающих факторов в возникновении гемангиом наружных покровов у детей. Риск возникновения гемангиом наружных покровов у преждевременно родившихся детей намного выше, чем у рожденных в срок. При этом если частота встречаемости гемангиом у детей при рождении и первые месяцы жизни составляет 2-10 %, то среди недоношенных новорожденных с весом менее 1000 г. гемангиомы встречаются у 20-22 % детей [2-4, 6, 7, 9-12].

Таблица 4. Распределение недоношенных детей с гемангиомами наружных покровов по подгруппам в зависимости от массы тела при рождении

Подгруппы	Недоношенные дети			
	2013	2014	2015	2013-2015
1-я подгруппа	3 (13,6%)	0 (0%)	4 (28,6%)	7 (11,6%)
2-я подгруппа	2 (5,1%)	1 (1,8%)	3 (8,8%)	6 (4,6%) [^]
3-я подгруппа	4 (4,7%)	3 (3,0%)	2 (2,9%)	9 (3,4 %) [#]
4-я подгруппа	3 (2,9%)	6 (6,3%)	2 (3,2%)	11 (4,2%) [^]

Примечание: * – достоверность различий между 1-й и 4-й подгруппами ($p < 0,05$);

[^] – достоверность различий между 1-й и 2-й подгруппами ($p < 0,05$)

[#] – достоверность различий между 1-й и 3-й подгруппами ($p < 0,05$)

Новизна исследования заключается в том, что впервые проведено исследование недоношенных детей с гемангиомами на базе ОГБУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленска. Выявлена зависимость частоты встречаемости данной патологии не только от массы тела при рождении, но и от гестационного возраста.

Традиционно используемые в практике такие показатели, как гестационный возраст и масса тела, не отражают сути родившегося ребенка и возникающих патологических состояний и являются лишь косвенными свидетелями возможных нарушений в организме новорожденного [1]. То есть преждевременные роды, и низкий вес при рождении является лишь одним из предрасполагающих факторов возникновения гемангиом. Чем меньше гестационный возраст и ниже масса тела новорожденного, тем существеннее причины невынашивания (отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез матери, осложненное течение беременности и родов), что в свою очередь оказывает влияние на формирование различной патологии у ребенка, в том числе и сосудистой [4-11].

Заключение

Таким образом, частота встречаемости гемангиом у недоношенных детей зависит от гестационного возраста и массы тела при рождении. При этом факторами риска возникновения гемангиом наружных покровов у недоношенных детей являются гестационный возраст менее 30 нед. и экстремально низкая масса тела при рождении.

Литература

1. Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с.
2. Рогинский В.В., Надточий А.Г., Григорян А.С. и др. Диагностика образований из кровеносных сосудов челюстно-лицевой области и шеи у детей // Стоматология детского возраста и профилактика. – 2010. – Т.9, N1. – С. 56-61.
3. Bruckner A.L., Frieden I.J. Hemangiomas of infancy // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2003. – V.48, N4. – P. 477-493.
4. Enjolras O., Soupre V., Picard A. Classification of superficial vascular anomalies // Presse Medical. – 2010. – V.39, N4. – P. 457-464.

5. Goh S.G., Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update // *Histopathology*. – 2008. – V.52, N6. – P. 661-673.
6. Haggstrom A.N., Drolet B.A. et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics // *Journal of Pediatrics*. – 2007. – V.150, N3. – P. 291-294.
7. Mulliken J.B., Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics // *Plastic Reconstructive Surgery*. – 1982. – V.69. – P. 412-422.
8. Picard A., Boscolo E., Khan Z.A. et al. IGF-2 and FLT-1/VEGF-R1 mRNA levels reveal distinctions and similarities between congenital and common infantile hemangioma // *Pediatric Research*. – 2008. – V.63, N3. – P. 263-267.
9. Smolinski K.N., Yan A.C. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics // *Clinical Pediatrics*. – 2005. – V.44, N9. – P. 747-766.
10. Tucci F.M., De Vincentiis G.C., Sitzia E. et al. Head and neck vascular anomalies in children // *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. – 2009. – V.73, Suppl.1. – P. 71-76.
11. Wassef M., Vanwijck R., Clapuyt P. et al. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging // *Annales De Chirurgie Plastique Esthetique*. – 2006. – V.51, N4-5. – P. 263-281.
12. Wendling P. Hemangioma Risk Tied to Low Birth Weight. 01.09.08. URL:<http://www.obgynnews.com/specialty-focus/obstetrics/single-article-page/hemangioma-risk-tied-to-low-birth-weight/9373105e5bc8eca754fd5e02eadad121>

Информация об авторах

Боцман Анастасия Владимировна – аспирант, преподаватель кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: botsman405@yandex.ru

Бекезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Тарасов Анатолий Андреевич – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tarasov.pedsurg@mail.ru

Туркова Людмила Ивановна – заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ОГБУЗ «Перинатальный центр» г. Смоленска. E-mail: tli1950@yandex.ru

УДК 616.61-073.48-053.2

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА КРОВОТОКА ПО ДАННЫМ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ДОППЛЕРОВСКОГО КАРТИРОВАНИЯ

© Козлова Е.Ю., Бекезин В.В., Борсуков А.В., Пересецкая О.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статье проведен комплексный анализ функционального состояния почек по данным лабораторных методов исследования и цветного энергетического доплеровского картирования у детей подросткового возраста с ожирением. Обследовано 60 детей в возрасте 11-17 лет с ожирением (37 детей) и метаболическим синдромом (23 ребенка). Ультразвуковое исследование почек проводилось при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы АНГИОДИН – Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС» Россия). Выявлено, что у детей с метаболическим синдромом 3-й и 4-й типы кровотока определялись в 1,36 раза чаще, чем у детей с ожирением. 2-й тип кровотока регистрировался в 2,48 раза чаще у детей с ожирением. Типы кровотока по данным энергетического доплеровского картирования (от 0 типа до 4 типа) у детей с ожирением и метаболическим синдромом можно использовать для определения стадийности функционального состояния почек (скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия). Показано, что энергетическое доплеровское картирование почек, являясь современным неинвазивным и безопасным методом диагностики, может быть рекомендовано для оценки ранних функциональных нарушений почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: дети, почки, ожирение, энергетический доплер, микроальбуминурия

FEATURES OF A FUNCTIONAL CONDITION OF KIDNEYS AT CHILDREN OF TEENAGE AGE WITH OBESITY DEPENDING ON THE TYPE OF DATA FLOW ON POWER DOPPLER IMAGING

Kozlova E.U., Bekezin V.V., Borsukov A.V., Peresezkaya O.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: a comprehensive study of the renal function in adolescents with obesity assessed with laboratory tests and Doppler imaging has been performed. The study included 60 children aged 11-17 years with obesity (37 children) and metabolic syndrome (23 children). Kidney ultrasound was performed with a digital portable ultrasound system ANGIODIN – Sono/U-Ultra (SPF "BIOS" Russia). It is revealed that in children with metabolic syndrome 3-rd and 4-th types of blood flow was determined by 1.36 times more often than in children with obesity. The 2-nd type of flow was .48 times more commonly in children with obesity. Types of blood flow identified with Doppler mapping (from type 0 to type 4) in children with obesity and metabolic syndrome can be used to determine stages of the functional state of kidneys (glomerular filtration rate, microalbuminuria). Doppler imaging of the kidneys has been identified to be an efficient noninvasive and safe diagnostic method that can be recommended to evaluate early functional renal abnormalities in children with obesity and metabolic syndrome.

Key words: children, kidney, obesity, power Doppler, microalbuminuria

Введение

XXI в. стал эрой хронических неинфекционных болезней, приводящих к потере трудоспособности и уносящих ежегодно миллионы жизней по всему миру. Среди них: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром (МС). Вызывает тревогу растущая распространенность ожирения среди детей и подростков. В мире ожирением страдают 15 миллионов детей. Увеличивается количество детей, страдающих ожирением и в России [1, 3, 9, 13, 14].

Почки являются органами-мишенями при метаболическом синдроме (сахарном диабете 2-го типа, атеросклерозе, артериальной гипертензии). Патофизиологические механизмы поражения почек при ожирении и метаболическом синдроме многообразны. Среди них можно выделить следующие: влияние инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, дислипидемии; нарушения системной и почечной гемодинамики; ишемия ткани почек; воздействие гормонов жировой ткани. Мезангиальные клетки почечных клубочков имеют рецепторы к липопротеидам низкой плотности, что в условиях гиперлипидемии способствует их

накоплению, в том числе и окисленных форм. Окисленные формы вызывают повреждение белков клеточной стенки. В результате активации протеолитических систем мезангий инфильтрируется макрофагами и мононуклеарами, выделяющиеся при этом факторы роста и цитокины вызывают увеличение продукции компонентов мезангиального матрикса и вещества базальной мембраны клубочков. Липопротеины, отложившиеся в почечной ткани, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны базальной мембраны клубочков, нейтрализуя заряд и повышая ее проницаемость. В условиях инсулинорезистентности, являющейся неотъемлемой частью ожирения и метаболического синдрома, происходит блокирование сигнального механизма, через который осуществляется сосудорасширяющий эффект инсулина (снижение активности NO-синтазы, уменьшение простаглицлина). Происходит повышение выработки эндотелием сосудов вазоконстрикторных веществ (эндотелин-1, тромбоксан A2), нарушается сосудодвигательная функция эндотелия [4, 5, 7, 10, 11, 12]. В связи с этим изучение внутривисочечной гемодинамики является важным дополнительным методом диагностики у детей с ожирением и МС. На сегодняшний день в режимах цветового энергетического доплеровского картирования определяется диаметр и оценивается положение внутривисочечных сосудов, степень васкуляризации паренхимы почек [2, 6, 7]. Проводя этим методом оценку кровотока по всем доступным сосудам почки, косвенно можно судить и о функциональной сохранности почечной паренхимы [7, 8].

Остаются актуальными на сегодняшний день и лабораторные методы диагностики ранних стадий поражения почек путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и микроальбуминурии (МАУ). В последнее время появились публикации о микроальбуминурии как о дополнительном маркере метаболического синдрома; о связи микроальбуминурии с инсулинорезистентностью и эндотелиальной дисфункцией [12, 14].

В связи с этим, целью исследования явилось изучение особенностей функционального состояния почек по данным лабораторных методов исследования (МАУ, СКФ) и цветного энергетического доплеровского картирования у детей подросткового возраста с ожирением.

Методика

Было обследовано 60 детей с ожирением в возрасте от 11 до 17 лет. У всех обследованных детей оценивали клиничко-анамнестические и антропометрические данные, включающие определение веса (кг), роста (см), окружности талии (ОТ) (см), индекса массы тела (ИМТ $\text{кг}/\text{м}^2$).

В первую группу вошли 23 ребенка с метаболическим синдромом. Согласно рекомендациям Международной Федерации Диабета (IDF) 2007 г. по диагностике метаболического синдрома у детей 10-16 лет критериями включения в первую группу были наличие абдоминального ожирения в сочетании с двумя дополнительными критериями: артериальная гипертензия, повышение триглицеридов, снижение липопротеидов высокой плотности, гипергликемия натощак. Метаболический синдром у детей старше 16 лет устанавливался согласно критериям взрослых [14]. Во вторую группу вошли 37 детей с первичным неосложненным ожирением. 1-я и 2-я группы были однородными по полу и возрасту.

Биохимический анализ крови проводился на аппарате Hitachi 912 (Roche, Германия) с определением параметров липидного (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой, низкой и очень низкой плотности) и углеводного обменов (глюкоза), креатинина, мочевины. Скорость клубочковой фильтрации определялась расчетным методом по креатинину с использованием формулы Шварца: $k \times \text{рост}/\text{SCr}$, где Рост, см; SCr – концентрация креатинина в сыворотке крови; k – возрастной коэффициент. Для детей 2-12 лет и девочек старше 12 лет $k=49$, для мальчиков старше 12 лет $k=62$. С помощью диагностических полосок «Микроальбуфан» (Lachema, Чехия), предназначенных для полуколичественного анализа альбумина и креатинина в моче оценивался уровень экскреции белка с мочой. Проводились общий анализ крови и мочи, оценка функции почек по пробе Зимницкого.

Ультразвуковое исследование почек проводилось при помощи цифровой ультразвуковой портативной системы АНГИОДИН – Соно/П-Ультра (НПФ «БИОСС» Россия) электронным конвексным датчиком 3-6 МГц. В В-режиме оценивались размеры почек (длина, ширина, толщина), толщина паренхимы в среднем сегменте, расположение, контуры почек; Для оценки кровотока в сосудах паренхимы использовался режим энергетического доплеровского картирования. Выполнялось многоплоскостное сканирование с выведением в зону оценки 4-5 сегментарных артерий. Оценка изменений ультразвуковых критериев градуировалась по стандартизированной шкале оценки от 0 до 4 (норма – тип 0, усиление – тип 1, снижение минимальное – тип 2, снижение среднее – тип 3, снижение максимальное – тип 4) [2].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Excel 2010 (Microsoft).

Результаты исследования

Проведенное исследование выявило снижение внутривисочечного кровотока различной степени выраженности по данным энергетического доплеровского картирования у обследованных детей (табл. 1).

Таблица 1. Частота встречаемости различных типов кровотока по данным энергетического доплера у обследованных детей

Группы	Типы кровотока по стандартизированной шкале (абс., %)					
	Тип 0	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Тип 3 и 4
1-я группа (n=23)	4 (17,4%)	0 (0%)	2 (8,7%)*	4 (17,4%)	13 (56,5%)	17 (73,9%)*
2-я группа (n=37)	9 (24,3%)	0 (0%)	8 (21,6%)	7 (18,9%)	13 (35,1%)	20 (54,0%)

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) между детьми 1-й и 2-й групп

Так у детей с метаболическим синдромом 3-й и 4-й типы кровотока определялись в 1,36 раза чаще, чем у детей 2-й группы. При этом 2-й тип кровотока в 2,48 раза чаще регистрировался у детей с ожирением. На рис. 1 и 2 (приложение 2) представлены для сравнения крайние типы кровотока по результатам энергетического доплеровского картирования (тип 0 и тип 4).

В дальнейшем в зависимости от состояния внутривисочечного кровотока по данным энергетического доплеровского картирования все обследованные дети (1-я и 2-я группы) были разделены на 3 подгруппы (тип 0, тип 2 и тип 3-4), у которых оценивали функциональное состояние почек по результатам лабораторных исследований (СКФ, МАУ). Проведенный анализ выявил некоторые особенности функционального состояния почек у обследованных детей в зависимости от типа кровотока (табл. 2).

Так, у детей со вторым типом кровотока, характеризующимся визуализацией общей почечной артерии, сегментарных, междольевых и частично дуговых артерий (до 50 процентов от всех дуговых сосудов), регистрировалась по сравнению с детьми без нарушения кровотока (тип 0) тенденция к снижению уровня микроальбуминурии на фоне уменьшения СКФ. У детей же с типом кровотока 3 и 4 по данным энергетического доплеровского картирования отмечалось повышение уровня МАУ на фоне более высокой скорости клубочковой фильтрации по сравнению с детьми, имеющими нормальный кровоток (тип 0).

Таблица 2. Особенности функционального состояния почек у детей с ожирением и МС в зависимости от типа кровотока по данным энергетического доплеровского картирования

Показатели (M±m)	Распределение детей 1-й и 2-й групп в зависимости от типа кровотока по данным энергетического доплеровского картирования		
	Тип 0 (n=13)	Тип 2 (n=10)	Тип 3-4 (n=37)
МАУ г/л	0,072±0,006	0,050±0,007*	0,0848±0,003#
СКФ мл/мин/ 1,73 м ²	119,53±1,21	117,82±2,02*	121,067±0,96#

Примечание: * – достоверность различий между параметрами ($p < 0,05$) у детей с типами кровотока 0 и 2;

– достоверность различий между параметрами ($p < 0,05$) у детей с типами кровотока 2 и 3-4

Обсуждение результатов исследования

Данные изменения функции почек у детей с ожирением и МС при кровотоке типа 2 можно объяснить компенсаторно-адаптационными механизмами: начальные изменения почечного кровотока в виде его умеренного уменьшения (тип 2) сопровождаются одновременно снижением скорости клубочковой фильтрации и проницаемости клубочкового аппарата почек (подтверждается менее выраженной микроальбуминурией).

При прогрессировании нарушения почечного кровотока (при дальнейшем его снижении) по данным энергетического доплеровского картирования (тип 3-4) регистрировался срыв компенсаторно-адаптационных механизмов, что подтверждалось увеличением СКФ при

повышении проницаемости гломерулярного аппарата почек, сопровождаемого усилением микроальбуминурии.

Выявленная стадийность процесса по результатам проведенного исследования свидетельствует о необходимости дифференцированного подхода к коррекции нарушений внутриспочечной гемодинамики у детей с ожирением и МС. Можно предположить, что у детей с ожирением и МС, имеющих типы 0-2 кровотока по данным энергетического доплеровского картирования целесообразно использовать для коррекции вазоактивные препараты, улучшающие интратрениальную микроциркуляцию (например – дипиридамола) [7, 10, 12].

На этапе дальнейшего снижения кровотока (тип 3, 4 по данным энергетического доплера) у детей с ожирением и МС при проведении комплекса корригирующих мероприятий можно ожидать положительного эффекта от назначения антиоксидантной и эндотелиопротекторной терапии, способствующей снижению окислительного стресса, стабилизации клеточных мембран и уменьшению микроальбуминурии [1, 12].

Выводы

1. Энергетическое доплеровское картирование почек, являясь современным неинвазивным и безопасным методом диагностики, может быть рекомендовано для оценки ранних функциональных нарушений почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом.
2. Типы кровотока по данным энергетического доплеровского картирования у детей с ожирением и МС могут быть использованы для определения стадийности функционального состояния почек, определяемого по результатам лабораторных исследований (скорость клубочковой фильтрации, микроальбуминурия).
3. У детей с ожирением и МС 3-й и 4-й типы кровотока по данным энергетического доплеровского картирования почек по сравнению с типами кровотока 0 и 2 характеризуются повышенной проницаемостью клубочков почек (микроальбуминурия), косвенно свидетельствующей об эндотелиальной дисфункции, на фоне тенденции к гиперфильтрации (увеличение скорости клубочковой фильтрации).
4. Прогрессивное снижение внутриспочечной гемодинамики является, очевидно, одним из важных факторов риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков на фоне ожирения, в том числе за счет активации юкта-гломерулярного аппарата почек.

Литература

1. Бекезин В.В., Козлова Л.В., Коваленко О.М. и др. Особенности свободнорадикального окисления у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Профилактическая и клиническая медицина. – 2009. – №2. – С. 49-53.
2. Борсуков А.В., Бекезин В.В., Козлова Е.Ю. Стандартизация качественной оценки доплерографии почек у детей с ожирением и метаболическим синдромом // Вестник СГМА. – 2015. – №2. – С. 34-37.
3. Козлова Л.В., Бекезин В.В., Алимова И.Л. Влияние метформина на состояние сердечно-сосудистой системы у детей и подростков с метаболическим синдромом // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2005. – №4. – С. 20-24.
4. Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г. и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме // Нефрология и диализ. – 2010. – Т.12, №1. – С. 34-38.
5. Нанчикеева М.Л., Козловская Л.В., Фомин В.В. и др. Эндотелиальная дисфункция и ремоделирование внутриспочечных сосудов как основа формирования гипертонической нефропатии // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2009. – №5. – С. 84-94.
6. Папкевич И.И. Возможности энергетического доплера в оценке функционального состояния почечной паренхимы // Новости лучевой диагностики. – 2000. – №2. – С. 76-77.
7. Полещук Л.А. Характеристика почечной гемодинамики у детей с заболеваниями почек (обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2006. – Т.8, №3. – С. 225-231.
8. Пыков М.И., Скоков Ю.М., Коровина Н.А. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей // Ультразвуковая диагностика. – 1999. – №2. – С. 63-69.

9. Сафина А.И., Лутфуллин И.Я., Гайнуллина Э.А. и др. Метаболический синдром у детей и подростков как комплексный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний // Практическая медицина. – 2010. – Т.44, №5. – С. 61-65.
10. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – Т.3, №9. – С.7-15.
11. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М. Метаболический синдром и хроническая болезнь почек у детей и подростков // Диагностика, лечение и профилактика неинфекционных болезней человека. – 2011. – Т.40, №3. – С.185-192.
12. Шишкин А.Н. Дисфункция эндотелия и микроальбуминурия. Клиническое значение и терапевтические подходы // Передовые медицинские технологии практическому здравоохранению. – СПб., 2008. – С. 193-199.
13. Fartane S.I., Banerij M., Sowers J.R. Insulin resistense and Cardiovascular Disease // Journal of Cardiovascular Risk. – 2001. – V.8. – P. 139-146.
14. Zimmet P. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report // Diabetes. – 2007. – N5. – P. 299-306.

Информация об авторах

Козлова Елена Юрьевна – очный аспирант кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: keu83smol@rambler.ru

Безезин Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: smolenskbvv@yandex.ru

Борсуков Алексей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, директор ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bor55@yandex.ru

Пересецкая Ольга Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней лечебного и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: olga_peresec@inbox.ru

УДК 616-053.2-056.3-097:613.221

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВСКАРМЛИВАНИЯ НА СОМАТИЧЕСКУЮ И ИНФЕКЦИОННУЮ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ© Матвеева Е.В.¹, Легонькова Т.И.², Войтенкова О.В.², Штыкова О.Н.²¹ОГБУЗ «Детская клиническая больница», Россия, 214000, Смоленск, ул. Октябрьской революции, 16²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: основой здорового питания детей первого года жизни является материнское молоко. При невозможности грудного вскармливания принципиально важен подбор искусственной смеси, свойства которой должны быть максимально приближены к грудному молоку. Целью исследования явилось изучение состояния здоровья детей первого года жизни, находящихся на естественном и искусственном вскармливании. Проводилось изучение частоты развития инфекционных и соматических заболеваний, уровня секреторного иммуноглобулина А в слюне (sIgA) у детей при вскармливании смесью с пребиотиками и длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами (ДЦ ПНЖК) по сравнению с младенцами, получавшими стандартную смесь или грудное молоко. Результаты клинических наблюдений показали, что применение адаптированных смесей, максимально приближенных к грудному молоку, позволяет повысить резистентность организма ребенка, способствует профилактике алиментарно-зависимой патологии (анемия, атопический дерматит). Таким образом, вскармливание смесью с пребиотиками, при невозможности кормления грудным молоком, позволяет уменьшить частоту ОРВИ, анемии, аллергических заболеваний.

Ключевые слова: дети первого года жизни, вскармливание, инфекционная заболеваемость, соматическая заболеваемость, секреторный иммуноглобулин А

INFLUENCE OF DIFFERENT TYPES OF NUTRITION ON SOMATIC AND INFECTIOUS MORBIDITY OF INFANTSMatveeva E.V.¹, Legonkova T.I.², Voytenkova O.V.², Shtykova O.N.²¹Pediatric Clinical Hospital, Russia, 214000, Smolensk, October Revolution St., 16²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: breast milk is sure to be the best nutrition for infants. If breastfeeding is impossible, the choice of artificial feeding formula should be made taking into account qualities of formula which must be extremely close to that ones of breast milk. Objectives: to evaluate health parameters in infants having breast and artificial feeding. We analyzed the incidence of infectious and somatic diseases, the level of secretory immunoglobulin A in saliva (sIgA) in children fed by the formula with prebiotics and long chain polyunsaturated fatty acids compared with infants fed by the standard formula or breast milk. Results: long-term clinical observation revealed that the use of the formula with prebiotics allowed increasing the resistance of the child's body, helped to prevent anemia and atopic dermatitis. Conclusion: nutrition with formula including prebiotics, in cases when breast feeding is impossible, can reduce the incidence of acute respiratory viral infections, anemia and allergic diseases.

Key words: infants, nutrition, infectious diseases, somatic diseases, secretory immunoglobulin A

Введение

Общеизвестно, что идеальным продуктом для вскармливания ребенка первого года жизни является материнское молоко. Однако в силу различных обстоятельств, распространенность грудного вскармливания находится на невысоком уровне и в среднем по России составляет около 30-40% [1]. В этой связи использование заменителей женского молока приобретает все большее значение. Широкую распространенность получили смеси на основе частично гидролизованного сывороточного белка с добавлением пребиотиков и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦ ПНЖК).

Методика

В исследование включали детей в возрасте одного месяца с I и II группой здоровья, с гестационным возрастом 38-42 нед. Первая группа детей (n=72) находилась на грудном вскармливании; вторая (n=53) – получала смесь на основе частично гидролизованного сывороточного белка, с пребиотическими волокнами и ДЦ ПНЖК; третья (n=41) – дети, получавшие стандартную смесь на основе коровьего молока, со средним уровнем белка (14-17г/л), не обогащенную гидролизатом белка молочной сыворотки, пребиотиками и ДЦ ПНЖК.

Статистическая обработка полученных данных проведена методом вариационной статистики с применением компьютерной программы SPSS, включая вычисление средней величины исследуемых показателей (M), их стандартного отклонения (σ), ошибки средней (m), медианы (Me), моды (Mo). Для статистической оценки уровня достоверности (p) различий значений параметров в группах использовались t – критерий Стьюдента и критерий Chi-square (X²).

Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки резистентности организма детей, находящихся на различных видах вскармливания, определялись показатели инфекционной и соматической заболеваемости. Дети, получавшие стандартную смесь (3 гр.), чаще болели ОРИ (острые респираторные инфекции), бронхитом, чем дети, вскармливаемые грудным молоком (1 гр.) или максимально адаптированной смесью (2 гр.) (p<0,05) (табл. 1). Дети, находившиеся на искусственном вскармливании (2 и 3-я группа), достоверно чаще болели отитом по сравнению с младенцами, получавшими ГМ (грудное молоко) – 1 группа (p<0,05).

Олигосахариды, которые содержатся в адаптированной смеси и грудном молоке, имеют структурное сходство с рецепторами клеток слизистых оболочек, к которым могут адгезироваться патогены. Эта особенность строения позволяет олигосахаридам связывать патогенные бактерии, вирусы или их токсины, выводить их из организма, защищая, таким образом, ребенка от развития инфекционных заболеваний [6].

Таблица 1. Частота встречаемости инфекционных заболеваний у наблюдаемых детей

Нозологические формы	1-я группа, n=72	2-я группа, n=53	3-я группа, n=41
ОРИ	54 (75%)	41 (77,4%)	41 (100%)*^
Бронхит	1 (1,4%)	1 (1,9%)	6 (14,6%)*^
Пневмония	0 (0%)	0 (0%)	1 (2,4%)
Энтероколит	11 (15,3%)	6 (11,3%)	7 (17,1%)
Отит	0 (0%)	4 (7,5%)*	3 (7,3%)*
ИМВП	2 (2,8%)	1 (1,9%)	2 (4,9%)

Сокращения: ОРИ – острые респираторные инфекции; ИМВП – инфекции мочевыводящих путей.

Примечания: * – p<0,05 по сравнению с показателем в 1-й группе; ^ – p<0,05 по сравнению с показателем во 2-й группе

У младенцев, вскармливаемых стандартной смесью (3 гр.), достоверно чаще встречался атопический дерматит (АтД) по сравнению с детьми, получавшими грудное молоко (1 гр.) или высокоадаптированную смесь (2 гр.) (табл. 2).

Дистрофия типа паратрофии в возрасте 12 мес. достоверно чаще отмечалась у детей, находящихся на искусственном вскармливании, у 13,2% детей, получающих высоко адаптированную смесь (2гр.), и у 12,2% детей, вскармливаемых стандартной смесью (3 гр.).

В возрасте 4-х месяцев, в группе детей, получавших стандартную смесь, анемия встречается достоверно чаще, по сравнению с младенцами, вскармливаемыми грудным молоком или высоко адаптированной смесью. У всех детей анемия была гипохромной и по тяжести I степени.

Снижение частоты АтД в 1 и 2-й группе в отличие от детей, получавших стандартную смесь (3-я группа), можно объяснить пребиотическим действием грудного молока и адаптированной смеси, так как пребиотики являются субстратом для нормальной кишечной микрофлоры (бифидо- и

лактобактерий). Бифидобактерии и лактобактерии способны переключить пролиферацию Т-хелперов с Th2 на Th1, активируя, таким образом, синтез интерлейкина 10 и ингибируя синтез интерлейкина 12, что уменьшает вероятность развития аллергических реакций. Кроме того, бифидобактерии и лактобактерии уменьшают проницаемость эпителия кишечника, предотвращая тем самым развитие пищевой аллергии [3]. Прием высоко адаптированной смеси (2-я гр.) уменьшает вероятность развития аллергии за счет частично гидролизованного белка.

Таблица 2. Алиментарно-зависимая патология у наблюдавшихся детей

Нозологические формы	Частота выявления		
	1-я группа, n=72	2-я группа, n=53	3-я группа, n=41
Анемия	2 (2,8%)	1 (1,9%)	5 (12,2%)*^
Рахит	12 (16,7%)	8 (15,1%)	7 (17,1%)
Атопический дерматит	16 (22,2%)	15 (28,3%)	28 (68,3%)**^^
Гипотрофия	2 (2,8%)	1 (1,9%)	1 (2,4%)
Паратрофия	1 (1,4%)	7 (13,2%)*	5 (12,2%)*

Примечания: * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 1-й группе; ** – $p < 0,001$ по сравнению с показателем в 1-й группе; ^ – $p < 0,05$ по сравнению с показателем во 2-й группе; ^^ – $p < 0,001$ по сравнению с показателем во 2-й группе

Таким образом, использование смесей с пребиотиками и ДЦ ПНЖК позволяет уменьшить частоту инфекционных заболеваний (ОРИ, бронхит) и алиментарно-зависимой патологии (анемия, АтД).

Большая частота развития паратрофии у детей на искусственном вскармливании (1 и 2-я гр.) объясняется более высоким содержанием белка в смеси, чем в грудном молоке (1,4 и 1,15 г/мл соответственно). Высокое потребление белка приводит к увеличению уровня инсулиногенных аминокислот в плазме крови, которые активируют синтез инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР 1) у детей. Известно, что ИФР 1 стимулирует пролиферацию адипоцитов, увеличение количества которых может способствовать развитию ожирения у детей [2].

Показатели секреторного IgA определялись в динамике: исходно и после 3-х месяцев наблюдения (рис. 1).

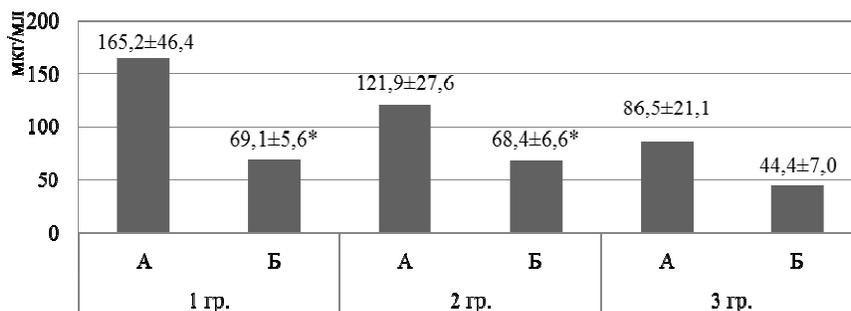


Рис 1. Динамика секреторного IgA в слюне обследованных детей. А – исходное обследование; Б – контрольное обследование. * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем в 3-й группе

Исходно, статически достоверных различий в показателях sIgA слюны между 3-мя группами детей выявлено не было. При повторном исследовании в группе детей, получавших стандартную смесь (3 гр.), sIgA был достоверно ниже по сравнению с показателями у младенцев, вскармливаемых грудным молоком (1 гр.) или высокоадаптированной смесью (2 гр.) ($p < 0,05$), и составил 44,4±7,0 мкг/мл (при норме от 57 до 260 мкг/мл).

Нормальная кишечная микрофлора способствует увеличению количества пейеровых бляшек в просвете кишечника, увеличению В-лимфоцитов, продуцирующих sIgA [4], который обладает способностью предотвращать адгезию и пенетрацию патогенов [5].

Заключение

Таким образом, клиническое исследование подтвердило комплексное влияние различных видов вскармливания на инфекционную и соматическую заболеваемость детей первого года жизни. По нашим данным, лучшим питанием для младенцев является материнское молоко, однако в случае его отсутствия современные высокоадаптированные смеси, содержащие комплекс пребиотиков, ДЦ ПНЖК, способствуют повышению резистентности организма ребенка, могут быть рекомендованы для профилактики анемии, атопического дерматита. Однако использование максимально адаптированной смеси не позволяет уменьшить частоту развития паратрофии.

Литература

1. Конь И.Я., Абрамова Т.В., Коновалова Л.С. Современные представления о составе адаптированных молочных смесей и перспективах их совершенствования // Лечащий врач. – 2011. – №8. – С. 2-7.
2. Лукушкина Е.Ф., Нетребенко О.К., Дурмакшина А.П. Отдаленные последствия вскармливания детей раннего возраста неадаптированными молочными продуктами // Педиатрия. – 2007. – Т.86, №4. – С. 98-103.
3. Нетребенко О.К. Роль пре- и пробиотиков и умеренно гидролизованного белка в снижении риска атопии у детей // Педиатрия. – 2009. – Т.87, №3. – С. 110-116.
4. Украинцев С.Е. Некоторые аспекты белкового и жирового компонентов коровьего молока в питании детей раннего возраста // Педиатрия. – 2010. – Т.89, №5. – С. 95-100.
5. Щеплягина Л.А., Матвиенко Н.С., Казначеева Е.Ф. и др. Опыт применения детской молочной смеси с пробиотиками у детей групп риска нарушений состава микрофлоры кишечника // Педиатрия. – 2010. – №4. – С. 71-81.
6. Newburg D.S. Oligosaccharides in human milk and bacterial colonization // JPGN. – 2000. – V.30. – P. 8-17.

Информация об авторах

Матвеева Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, врач-педиатр ОГБУЗ «Детская клиническая больница». E-mail: Kati-cyankova@yandex.ru

Легонькова Татьяна Ивановна – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

Войтенкова Ольга Валентиновна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

Штыкова Ольга Николаевна – аспирант кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Legonkova@yandex.ru

УДК 614.1:312.1+312.1

ПОКАЗАТЕЛИ РОЖДАЕМОСТИ И НОВЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА МУНИЦИПАЛЬНОМ УРОВНЕ

© Васильева Т.С., Перегонцева Н.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статистическом исследовании изучено влияние открытия отделения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в Брянской центральной районной больнице на уровень рождаемости в муниципалитете. Целью исследования явилось определение возможных изменений в уровне рождаемости в муниципалитете, связанных с функционированием отделения ВРТ. Методика исследования заключается в сборе и изучении информации статистическими методами. В результате был отмечен устойчивый рост рождаемости в Брянском районе. Сделан вывод о том, что открытие отделения ВРТ положительно влияет на рост рождаемости в Брянском районе.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), уровень рождаемости

THE BIRTH RATE AND NEW REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN HEALTHCARE PRACTICE AT THE MUNICIPAL LEVEL

Vasilyeva T. S., Peregontseva N.V.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the statistic study involved assessment of the beneficial effects of a new Centers of Reproductive Techniques in Bryansk Central District Hospital from the point of view of the birth rates in municipality. The aim of the study was to determine potential changes in the level of fertility in the Bryansk district, associated with the operation of the Center. The study involved collection and statistical analysis of the information. The study demonstrated a steady growth of fertility in the region. It can be concluded that the Center has a positive and beneficial effect on the birth rates in the Bryansk district.

Key words: assisted reproductive technologies (ART), in vitro fertilization (IVF), level of fertility (birth rate)

Введение

Вопросы демографии в любой стране всегда считаются одними из главных. В нашем государстве вот уже более 20 лет они стоят особенно остро. В связи с этим, одним из приоритетных направлений политики страны является увеличение рождаемости.

По данным ВОЗ, частота бесплодных браков, обусловливаемых теми или иными медицинскими причинами, в разных регионах России колеблется в пределах от 8 до 19%, оказываясь более высокой в крупных городах и промышленно развитых областях. При увеличении количества бесплодных браков до 15% общего числа семейных пар неблагоприятную демографическую ситуацию можно рассматривать как серьезную проблему для здравоохранения, общества и государства [1].

Одним из путей увеличения рождаемости являются вспомогательные репродуктивные технологии. Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) – это комплекс мероприятий, осуществляемых с целью наступления у женщины беременности при невозможности ее наступления естественным путем.

Первое успешное применение ЭКО в России было осуществлено в 1986 г. в Москве. И долгое время подобные технологии оставались прерогативой крупных медицинских центров. В 2011 г. впервые были выделены федеральные бюджетные средства на проведение 10000 циклов ЭКО/ИКСИ (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку). Среди регионов России в течение последних 3-5 лет наибольшую активность в области финансовой поддержки лечения бесплодия с помощью ВРТ показали Тюменская область, Санкт-Петербург и Ленинградская область, Москва и Московская область, Вологодская область, Татарстан, Чувашия [5].

В сентябре 2012 г. в структуре ГБУЗ «Брянская ЦРБ» было открыто отделение вспомогательных репродуктивных технологий. Основными направлениями работы отделения являются: обследование супружеских пар с бесплодием, лечение выявленной патологии и подготовка пациентов к программам ВРТ, лечение бесплодия с применением вспомогательных репродуктивных технологий, санитарно-профилактическая работа среди населения, направленная на сохранение репродуктивного здоровья, пропаганду здорового образа жизни, традиционных семейных ценностей.

Актуальность настоящей работы определяется изучением изменения уровня рождаемости в результате применения новых репродуктивных технологий на уровне муниципального района, а также определением структуры применяемых методов лечения на возможность беременности у женщин данного района.

Целью исследования явилось оценка динамики уровня рождаемости в Брянском районе, связанной с функционированием отделения ВРТ.

Методика

В ходе исследования использовалась выкопировка данных из стационарных карт больного. Так же были изучены журналы учета и регистрации пациентов отделения ВРТ БЦРБ, годовые отчеты о работе отделения с момента открытия. Отобрана информация о количестве бесплодных пар в Брянском районе, обратившихся за помощью в отделение ВРТ БЦРБ. Было определено количество проведенных программ ЭКО и количество беременностей и рожденных в результате этого детей.

Результаты исследования

В ходе исследования установлено, что с момента открытия отделения ВРТ за помощью обратились 1662 женщины. Из них в программу ЭКО взяты 199 пациенток (12%). В результате проведенного лечения получили 66 (33%) беременностей, из них 28 (14% от всех ЭКО и 42,4% от всех беременностей) – в результате консервативного лечения (табл. 1, 2).

Всего в Брянском районе зарегистрированы 13295 женщин детородного возраста. За помощью в отделение обратились 187 (1,4% от всех женщин детородного возраста) человек. Взяты в программу ЭКО 36 женщин (19,25% от обратившихся). Забеременели – 19 (53% от взятых в ЭКО), из них – 2 (5,5%) замерших беременности.

Таблица 1. Количество обратившихся женщин из Брянского района по годам

Год	Количество обратившихся женщин	% от общего числа обратившихся
2012	8 человек	4,2
2013	70 человек	37,4
2014	46 человек	24,6
2015	59 человек	31,55

Таблица 2. Количество родившихся младенцев в Брянском районе в результате лечения женщин в отделении ВРТ по годам

Год	Число младенцев	Число ЭКО	Число успешных беременностей	% успешных беременностей
2012	4	4	2	50
2013	16	15	10	66,7
2014	11	11	6	54,5
2015	5	6	4	66,7

С 2015 г. наблюдается тенденция уменьшения количества программ ЭКО среди жителей Брянского района. Это связано с высокой стоимостью программы. В 2013-2014 гг. существовала

программа субсидирования ЭКО на базе отделения ВРТ Брянской ЦРБ для жителей Брянского района, которая была завершена к 2015 г.

Согласно данным, полученным в отделах ЗАГС Брянского района и Советского района города Брянска (многие жители Брянского района регистрируют детей в отделе ЗАГС Советского района г. Брянска), за период с момента открытия отделения ВРТ в БЦРБ наблюдается устойчивый рост рождаемости (рис.). В 2009 г. родилось 569 детей, что составило 1,03% от общей численности населения Брянского района (55242 человек). В 2010 г. Число родившихся детей уменьшилось. Родилось 544 ребенка, что составило 0,963% от общей численности населения (56496 человек). В 2011 г. число родившихся детей почти не изменилось: 547 детей. Это 0,967% от общего числа населения Брянского района (56587 человек). В 2012 г. наблюдается резкий провал в рождаемости. Родилось 503 ребенка, 0,886% населения (56765 человек). В сентябре было открыто отделение ВРТ Брянской ЦРБ. 0,8% детей от всех родившихся появились на свет в результате ЭКО. В 2013 г. с работой отделения рождаемость снова стала расти. Родилось 545 детей, что составило 0,957% от численности района (56950 человек). При чем, 3% детей было рождено в результате ЭКО. В 2014 г. рождаемость продолжает увеличиваться. На свет появилось 558 детей. Это составило 0,974% населения (57286 человек). Благодаря программам ЭКО родилось 2% малышей. В 2015 г. родилось 566 детей, что составило 0,984% всего населения (57544 человек). Только 0,9% детей появилось на свет в результате ЭКО. Возможно, это связано с отменой субсидирования программ ЭКО для жителей Брянского района. За январь 2016 г. родилось 32 ребенка.

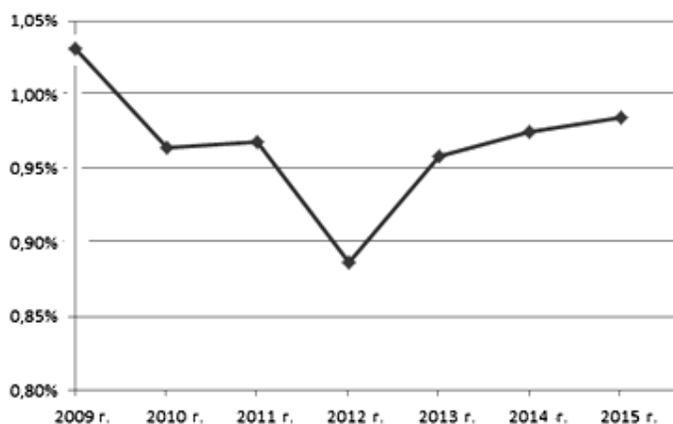


Рис. Динамика рождаемости в Брянском районе с 2009 по 2015 гг.

Обсуждение результатов исследования

Национальный Регистр центров ВРТ Российской Ассоциации Репродукции Человека располагает официальными данными о 41 000 циклов ВРТ, проведенных в России в 2009 г. Общее число циклов с учетом тех, сведения о которых по тем или иным причинам недоступны, примерно на 10% больше [3]. Согласно XIII отчету Регистра центров ВРТ РАРЧ доля московских центров в общем числе центров России составила 36%; в Москве и Санкт-Петербурге было проведено 58,2% из всех циклов ВРТ, т.е. практически половина всех циклов проведена в регионах нашей страны.

Широкое внедрение ВРТ, достаточно высокий уровень квалификации в большинстве Центров репродуктологов и эмбриологов позволили не только увеличить число циклов, проведенных в целом по стране, но и повысить их эффективность: ЭКО – до 38%, ИКСИ – до 36,2%, донорство ооцитов – до 46,6% [4].

Востребованность ВРТ в России достаточно высока, о чем свидетельствуют огромные очереди на бюджетные программы. Однако показатель частоты ВРТ, по данным РАРЧ, составляет всего 219 циклов на 1 миллион населения (данные за 2008 г.). Это значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем в странах Европы, где частота ВРТ составляет 1500-2000 циклов. Одной из ключевых проблем является, конечно же, финансовый вопрос. Далеко не каждая российская семья может позволить себе проведение программы ВРТ, а тем более, повторных попыток, так как частота наступления беременности в программах ЭКО и ИКСИ в среднем в России составляет 37-38% (данные РАРЧ). Государство только в последние несколько лет стало выделять квоты для проведения федеральных и муниципальных программ ВРТ, но пока эти средства недостаточны и расходуются нерационально. Еще один важный фактор – это место

проживания пациента. В вопросах доступности информации, благодаря СМИ и Интернету, он не имеет особого значения. Однако нельзя не учитывать тот факт, что уровень жизни в России существенно различается, и доступность лечения с помощью ВРТ в отдельных регионах будет разной. В более выгодном положении находятся, конечно, жители крупных городов, где уровень жизни выше.

Еще одна проблема – это позднее обращение в специализированные центры ВРТ. Возраст более 38 лет в значительной степени снижает эффективность лечения в программах ВРТ, а результативность этих программ после 42 лет составляет не более 7-10%. Поэтому, если проблема бесплодия не решается в течение года, то необходимо обращаться за помощью в профильные центры ВРТ [6].

Данные, полученные в ходе исследования говорят о том, что несмотря на то, что отделение вспомогательных репродуктивных технологий в Брянской центральной районной больнице существует совсем недавно, можно совершенно точно считать, что это достойный вклад в развитие демографии Брянского района. Особо хочется отметить то, что почти половина детей появились на свет в результате консервативного лечения. Многие пары, отчаявшиеся стать родителями, получили такую возможность благодаря лечению в отделении ВРТ БЦРБ.

Заключение

Таким образом, открытие отделения вспомогательных репродуктивных технологий в Брянской центральной районной больнице положительно повлияло на рост рождаемости в Брянском районе. Лечение больных по программе ЭКО – один из действенных способов увеличения демографического роста населения. При этом о качестве проводимого лечения в отделении можно судить не только по цифрам статистики, но и по обращению за помощью женщин из других регионов: Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Тюмень, Астрахань, Приморский край, Киев, Республика Беларусь и даже Великобритания.

В настоящее время ВРТ на базе Брянской центральной районной больницы является единственным в России. Результаты представленной работы показали, что открытие подобных отделений на районном уровне вполне оправдано. ВРТ должны обеспечить рост рождаемости на селе и в малых городах субъектов Российской Федерации, что в перспективе может способствовать выходу страны из демографического кризиса.

Литература

1. Корсак В.С. ВРТ в России. Отчет 2007 год // Проблемы репродукции. – 2009. – №6. – С. 14-15.
2. Корсак В.С. ВРТ в России. Отчет 2009 год // Проблемы репродукции. – 2012. – №18 – С. 8-10.
3. Колода Ю.А., Коренная В.В., Кайибханова К.Н. Эффективность ВРТ при миоме матки // Гинекология. – 2015. – №2. – С. 60-64.
4. Кулакова В.И., Леонова Б.В., Кузмичева Л.Н. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 592 с.
5. Научная группа ВОЗ Эпидемиология бесплодия. В серии технических докладов ВОЗ. Женева, 30 июня-4 июля. – 1975. – С. 8-9.
6. Ускова М.А. Эффективность вспомогательных репродуктивных технологий у женщин, перенесших оперативные вмешательства на маточных трубах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 28 с.

Информация об авторах

Васильева Татьяна Сергеевна – студентка 4 курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: freya280294@gmail.com

Перегонцева Наталья Владимировна – старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nat-vlad24@yandex.ru

УДК 616–002.5(470.332):615.779.9:615.724

СТРУКТУРА ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Мякишева Т.В.¹, Фролова Ю.В.¹, Рашкевич Е.Е.¹, Ярмолич В.В.¹, Моисеенкова С.Н.²

¹Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

²Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер, Россия, 214005, Смоленск, ул. Московское шоссе, 33а

Резюме: настоящее исследование имело целью установить структуру и региональный спектр лекарственной резистентности к противотуберкулезным препаратам за период с 2010 по 2014 гг. в Смоленской области. Проанализированы результаты бактериологического исследования (посев на плотные и жидкие питательные среды) образцов мокроты, взятых у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких (799 мужчин и 180 женщин).

За исследуемый период установлен достоверный рост частоты устойчивости к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и офлоксацину в региональной структуре лекарственной устойчивости при снижении устойчивости к стрептомицину. Выявлен рост множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. Увеличение частоты резистентности к рифампицину и офлоксацину является прогностическим признаком дальнейшего роста множественной и широкой лекарственной устойчивости. Региональный спектр лекарственной резистентности необходимо учитывать при эмпирическом выборе препаратов для лечения больных туберкулезом до получения результатов бактериологического исследования.

Ключевые слова: туберкулез легких, лекарственная устойчивость, микобактерии, противотуберкулезные препараты

STRUCTURE OF DRUG RESISTANCE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN THE SMOLENSK REGION

Myakishева T.V.¹, Frolova J.V.¹, Rashkevich E.E.¹, Yarmolich V.V.¹, Moiseenkova S.N.²

¹Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

²Smolensk Regional Antituberculosis Dispensary, Russia, 214015, Smolensk, Moscow St., 33a

Summary: the study was aimed to find out the differences in the regional structure of drug resistance to anti-TB drugs for the period 2010 - 2014 in the Smolensk region. Results of bacteriological examination of sputum samples (culture of the dense and liquid media) had been analyzed in patients with pulmonary tuberculosis (799 men and 180 women).

The growth of cases of multidrug and extensive drug resistant of Mycobacterium tuberculosis was established. Drug resistance to isoniazid, rifampicin, ethambutol and ofloxacin has been significantly increase, and resistance to streptomycin has been significantly decrease for the covered period. The growth of frequency of drug resistance to rifampicin and ofloxacin is a predictor of future growth of multidrug resistant and extensive drug resistant tuberculosis. Regional range of drug resistance should be used to choice of anti-TB drugs for the patients with tuberculosis before the results of bacteriological examination.

Key words: tuberculosis of the lungs, drug resistance, mycobacterium, anti-tuberculosis drugs

Введение

На протяжении последних пяти лет в Смоленской области имеет место неуклонное уменьшение заболеваемости и распространенности туберкулеза у взрослого населения, детей и подростков, снижается и показатель смертности. В 2010 году заболеваемость постоянного населения была 73,6 на 100 тыс. населения, а в 2014 г. упала до 53,1. Распространенность туберкулеза также снизилась с 177,8 на 100 тыс. населения в 2010 г. до 137,5 в 2014 г. Однако эти показатели превышают среднероссийские и располагаются на последнем месте в Центральном федеральном округе [4, 8, 9], что не позволяет говорить об устойчивой стабилизации эпидемической ситуации по туберкулезу в области и побуждает к анализу причин и поиску путей решения проблемы. Изучение лекарственной устойчивости (ЛУ) имеет большое значение для конкретного субъекта РФ, поскольку позволяет выявлять структуру ЛУ, ее характер, распространенность, присущую

каждому региону. Знание ЛУ необходимо при эмпирическом выборе противотуберкулезных препаратов (ПТП) при отсутствии экспресс – методов определения чувствительности микобактерий туберкулеза (МБТ), что позволяет повысить эффективность терапии и снизить экономические затраты на лечение.

Целью исследования явилось определение структуры лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области и установить динамику изменения лекарственной устойчивости микобактерий к основным и резервным противотуберкулезным препаратам.

Методика

Проанализированы результаты бактериологического исследования образцов мокроты, взятых у пациентов с установленным диагнозом туберкулеза легких за период с 2010 по 2014 г. в Смоленской области. Исследование проводилось на базе бактериологической лаборатории Смоленского областного противотуберкулезного диспансера. Лекарственную чувствительность МБТ определяли методом абсолютных концентраций (посев на плотную питательную среду) и с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС (посев на жидкую питательную среду) [2, 3, 10].

За указанный период лекарственная устойчивость была выявлена в образцах мокроты, взятых у 799 мужчин и 180 женщин. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием табличного процессора Microsoft Office Excel 2010 (использован критерий Стьюдента, χ^2 критерий, критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05).

Результаты исследования и их обсуждение

Нами рассмотрена динамика ЛУ к отдельно взятым препаратам 1-го и 2-го ряда. Как известно, к препаратам 1-го ряда относятся изониазид, рифампицин, этамбутол, стрептомицин, 2-го ряда – канамицин, офлоксацин, этионамид, протионамид, капреомицин, циклосерин, ПАСК [7]. Оценивая резистентность микобактерий к препаратам 1-го ряда, отмечен рост ЛУ к изониазиду на 16,9% (в 2010 г. – 58,6%, в 2014 г. – 75,5%), к этамбутолу на 11,6% (в 2010 г. – 33,7%, в 2014 г. – 45,3%). В то же время установлена тенденция к снижению ЛУ к стрептомицину на 5,9% (в 2010 г. – 71,9%, в 2014 г. – 66,0%). Особое внимание обращает рост ЛУ к рифампицину на 9,1% (в 2010 г. – 52,2%, в 2014 г. – 61,3%), что является неблагоприятным прогностическим фактором развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) – устойчивости к самым эффективным ПТП – изониазиду и рифампицину одновременно [1, 7].

Оценка частоты резистентности к препаратам 2-го ряда на протяжении 2010-2014 гг. выявила снижение ЛУ к канамицину на 42,4% (с 44,2% в 2010 г. до 25,5% в 2014 г.), к протионамиду/этионамиду на 10,5% (с 42,1% в 2010 г. до 37,7% в 2014 г.). Кроме того, резко возрастает ЛУ к препаратам группы фторхинолонов. Прирост ЛУ к офлоксацину за 2010-2014 гг. составил 31,6% (в 2010 г. – 5,2%, в 2014 г. – 36,8%). Достоверный рост частоты ЛУ к фторхинолонам является неблагоприятным фактором и позволяет ожидать рост широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ – устойчивость к изониазиду, рифампицину, одному препарату из группы фторхинолонов и одному инъекционному ПТП, [7]) в будущем. Резистентность к остальным препаратам не претерпевала достоверных изменений.

При анализе структуры ЛУ МБТ в динамике за 2010-2014 годы в Смоленской области отмечен рост доли туберкулеза с МЛУ на 11% от 27 % в 2010 г. до 36% в 2014 г. ($\chi^2=6,2$; $df=3$, $p<0,05$), в 10 раз выросла доля туберкулеза с ШЛУ от 1,2 % в 2010 г. до 10,2 % в 2014 г. ($\chi^2=7,1$; $df=3$, $p<0,05$). Отмечено незначительное увеличение доли полирезистентного туберкулеза с 40,3% в 2010 г. до 43,4% в 2014 г. ($p>0,05$). При этом доля монорезистентного туберкулеза в структуре всех случаев лекарственной устойчивости достоверно снизилась с 27,7% в 2010 г. до 11,3% в 2014г. ($\chi^2=7,5$; $df=3$, $p<0,05$) (рис. 1).

Рост частоты туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя совпал по времени с внедрением в лабораторную службу экспресс-методов диагностики лекарственной чувствительности МБТ (ВАСТЕС) [2, 3, 10]. Но увеличение числа случаев МЛУ и ШЛУ нельзя связать только с совершенствованием методов диагностики и повышением охвата пациентов микробиологическим исследованием. На протяжении исследуемого периода изменился подход к выбору ПТП для лечения пациентов с установленной лекарственной устойчивостью. В частности, до внедрения в практику Федеральных клинических рекомендаций [1, 7] в декабре 2014 года выявление лекарственной устойчивости к рифампицину не расценивалось как индикатор

МЛУ, и выбор режима химиотерапии осуществлялся так же, как и при выявлении устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам. В то же время степень корреляции ЛУ к рифампицину с ЛУ к изониазиду превышает 90% [1]. В связи с этим пациенты с установленной ЛУ МБТ к рифампицину должны получать лечение по IV стандартному режиму химиотерапии, который исключает применение как изониазида, так и рифампицина [1, 7].

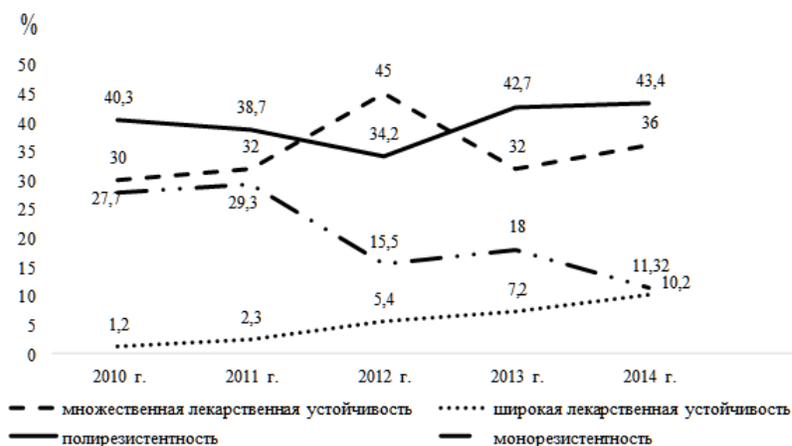


Рис.1. Динамика лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в Смоленской области в 2010-2014 гг., %

Используемое ранее не совсем адекватное назначение ПТП при выявлении заболевания могло способствовать формированию МЛУ у пациентов в последующем. Это подтверждается неуклонным ростом за исследуемый пятилетний период доли устойчивости к рифампицину в структуре туберкулеза с полирезистентностью возбудителя. В 2010 г. доля устойчивости к рифампицину в сочетании с другими препаратами в структуре полирезистентного туберкулеза составляла только 11,8%, в 2011 г. – уже 12,6%, в 2012 г. выросла до 26%, в 2013 г. – 32%, и в 2014 г. сохраняется на том же высоком уровне. С учетом полученных данных, следует ожидать дальнейшего роста МЛУ в последующие годы.

Как известно, в возрастной структуре заболеваемости туберкулезом преобладают мужчины [4, 8, 9]. Их доля в среднем в 3 раза выше, чем доля женщин. В нашем исследовании мужчин с ЛУ возбудителя туберкулеза было в 4,4 раза больше, чем женщин. При этом в динамике с 2010 по 2014 г. возрастная структура лекарственной устойчивости претерпевала достоверные изменения. В 2011 и 2012 гг. возрастные различия по частоте лекарственной устойчивости у мужчин были достоверно более выражены, наибольшую долю составляли пациенты трех возрастных групп: 25-34 года ($t=2,31$, $p<0,05$), 35-44 года ($t=2,95$, $p<0,05$), 45-54 года ($t=2,84$, $p<0,05$), а у более молодых пациентов случаи лекарственной устойчивости были единичными. У женщин возрастная структура в динамике достоверно не изменялась. Однако и среди мужчин, и среди женщин больных туберкулезом, ЛУ регистрировалась чаще в возрастном интервале 45-54 года. В целом за исследуемый период доля пациентов этого возраста составила 31,5% у мужчин, 26,1% у женщин ($t=5,27$, $p<0,05$).

Заключение

Таким образом, в Смоленской области за 2010-2014 гг. наблюдалось увеличение доли множественной и широкой лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В демографической структуре туберкулеза с лекарственной резистентностью преобладали мужчины 45-54 лет. В региональной структуре устойчивости был отмечен рост доли изониазида, рифампицина, этамбутола и офлоксацина, а доля устойчивости к стрептомицину и канамицину достоверно снижается. Увеличение частоты устойчивости к рифампицину в сочетании с другими препаратами и офлоксацину является прогностически неблагоприятным признаком дальнейшего роста множественной и широкой лекарственной резистентности. Региональный спектр лекарственной резистентности необходимо учитывать при эмпирическом выборе препаратов для лечения больных туберкулезом до получения результатов бактериологического исследования, а также при планировании закупок противотуберкулезных препаратов [5].

Литература

1. Васильева И.А., Аксенова В.А., Эргешов А.Э. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя // М., Тверь.: ООО «Издательство Триада», 2014. – 56 с.
2. Исакова Ж.Т., Пак О.А., Юсупова Э.У. Применение биологических микрочипов в определении лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* к рифампицину // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2005. – №8. – С.50-53.
3. Итруганова О.А. Современные возможности микобактериологической лаборатории // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №1. – С.21-35.
4. Мякишева Т.В., Гуденков М.А. Характеристика эпидемиологических показателей по туберкулезу в Смоленской области // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №11. – С.17-24.
5. Попов С.А., Сабгайда Т.П., Можожкина Г.Н. и др. Гетерогенность лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза в контексте фармакокинетики противотуберкулезных препаратов как основа персонализированного лечения // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №4. – С.18-24.
6. Приказ МЗ РФ №109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». – М.: МЗ РФ. – 2003. – 347 с.
7. Приказ МЗ РФ №951 от 29.12.2014 г. «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечению туберкулеза органов дыхания». – М.: МЗ РФ. – 2014. – 42 с.
8. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. – М., 2015. – 312 с.
9. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 гг. – М.: ПРОМО-БЮРО, 2014. – 244 с.
10. IBD Bactec MGIT 960 SIRE kits for the antimycobacterial susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis*: USA MD.: Becton, Dickinson and Company. – 2010. – 73 p.

Информация об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatyamyakisheva@yandex.ru

Фролова Юлия Владимировна – преподаватель кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ya.frolova.julia@yandex.ru

Рашкевич Елизавета Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Eliza01@yandex.ru

Ярмолич Валерий Викторович – ординатор кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: valeriy-yarmolich2203@yandex.ru

Моисеев娜 Светлана Николаевна – заведующая бактериологической лабораторией ОГБУЗ «Смоленский противотуберкулезный клинический диспансер». E-mail: oguzspkd@mail.ru

УДК 616.12–008.46–055.2: 616.441

ХАРАКТЕР ЛИПИДНОГО СПЕКТРА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ВАРИАбельНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЖЕНЩИН С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© **Никонорова И.В., Козырев О.А.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статье представлены результаты исследования женщин с хронической сердечной недостаточностью и компенсированным гипотиреозом, определены особенности липидного спектра и его взаимосвязь с вариабельностью сердечного ритма. В зависимости от состояния функции щитовидной железы и наличия хронической сердечной недостаточности, все обследуемые женщины были разделены на три группы. В первую группу вошли практически здоровые женщины (n=40) без заболеваний щитовидной железы и хронической сердечной недостаточности. Во вторую группу были включены больные с компенсированным гипотиреозом и хронической сердечной недостаточностью II ФК (n=40). В третью группу были включены пациентки с хронической сердечной недостаточностью II ФК без нарушения функции щитовидной железы (n=40). Исследование вариабельности сердечного ритма проводилось на компьютерном комплексе «Биомышь» компании «НейроЛаб» (Россия). Результаты исследования показывают ассоциацию вариабельности сердечного ритма с некоторыми липидными показателями, подтверждаемую корреляционным анализом у обследованных женщин с заболеваниями щитовидной железы.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гипотиреоз, липидный спектр

THE NATURE OF THE LIPID SPECTRUM AND ITS INFLUENCE ON HEART RATE VARIABILITY IN WOMEN WITH CARDIOVASCULAR DISEASE AND THYROID DISEASE

Nikonorova I.V., Kozyrev O.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the article presents the study involved female patients with chronic heart failure and compensated hypothyroidism, Characteristics of lipid profile and its correlation with heart rate variability were identified. Depending on the status of thyroid function and diagnosis of chronic heart failure, all surveyed female patients were divided into three groups. The first group consisted of healthy women (n=40) without any thyroid diseases and chronic heart failure. The second group included patients with compensated hypothyroidism and chronic heart failure II FC (n=40). The third group included patients with chronic heart failure II FC without compromising the function of the thyroid gland (n=40). The heart rate variability was examined with a computer complex by the company "NeuroLab" (Russia). The study has revealed an association of heart rate variability and some lipid indices, confirmed by the correlation analysis in the female patients with thyroid disease.

Key words: chronic heart failure, hypothyroidism, lipid spectrum

Введение

Рост числа заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в настоящее время ведет к усложнению диагностики и ухудшению прогноза для больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Одним из ранних маркеров нарушения регуляции сердца является изменение вариабельности сердечного ритма (ВСР). Также прогностически неблагоприятными для сердечно-сосудистой системы являются изменения липидного спектра в виде повышения триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС об.), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [5, 6]. Известно, что вариабельность сердечного ритма изменяет свои характеристики при любом нарушении обмена веществ, особенно при гиперхолестеринемии, ведущей к атеросклерозу и ишемической болезни сердца [3, 4].

Цель – изучить у женщин с компенсированным гипотиреозом особенности липидного профиля, взаимосвязь вариабельности сердечного ритма и липидного спектра на фоне хронической сердечной недостаточности.

Методика

В клинических исследованиях приняли участие 120 женщин. В зависимости от состояния функции щитовидной железы и наличия хронической сердечной недостаточности (ХСН), все обследуемые пациентки были разделены на три группы. В первую группу (контрольную) вошли практически здоровые женщины ($n=40$) без заболеваний ЩЖ и ХСН; во вторую группу были включены больные с компенсированным гипотиреозом и ХСН II ФК ($n=40$), в третью группу были включены пациентки с ХСН II ФК без нарушения функции ЩЖ ($n=40$). Компенсированный гипотиреоз во второй исследуемой группе был поставлен на основании отсутствия клинических проявлений гипотиреоза в виде брадикардии, сонливости, слабости, отечности рук и ног, сухости кожных покровов и наличия уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в пределах 0,5-3,4 Мед/л на фоне адекватной заместительной терапии L-тироксина. Средний возраст исследуемых женщин составил $54,5 \pm 1,8$ лет, длительность заболевания гипотиреозом женщин 2-й группы - $7,0 \pm 1$ лет. В группу контроля вошли женщины без заболеваний ЩЖ с ХС ЛВП $\geq 0,9$ ммоль/л; ХС ЛНП $= 1,71-3,5$ ммоль/л; ТГ $= 0,41-1,8$ ммоль/л. и ХС об. $= 3,2-5,2$ ммоль/л. Всем женщинам были выполнены клинические, биохимические, гормональные, ультразвуковые исследования. Исследование variabilityности сердечного ритма проводилось на компьютерном комплексе «Биомышь» компании «НейроЛаб» (Россия), подключенном к компьютеру. Датчик регистрировал фотоплетизмограмму с пальца исследуемых женщин в течение 5 мин.

В процессе исследования оценивался спектральный анализ ритма сердца, который был основан на волновой изменчивости сердечного ритма, т.е. на измерении временных интервалов между ударами сердца, построении рядов кардиоинтервалов и последующего анализа полученных числовых рядов различными математическими методами. Разбиение общей мощности спектра на её составляющие диапазоны волн производилось с помощью быстрого преобразования Фурье. При спектральном анализе определяли мощность спектра высокочастотного компонента (HF), мощность спектра низкочастотного компонента (LF), мощность спектра сверхнизкочастотного компонента (VLF), индекс централизации (LF/HF), индекс активации подкорковых нервных центров (VLF/LF).

Волны с диапазоном 0,4-0,15 Гц (2,5-6,5 с) – высокочастотные (HF – High Frequency), чаще всего отождествляются с дыхательной аритмией и проявлениями функционирования парасимпатической системы. Низкочастотные волны с диапазоном 0,15 – 0,04 Гц (6,5-25 с (LF – Low Frequency) образуют парасимпатическая нервная система и вазомоторный центр. Волны с очень низкой частотой 0,04-0,015 Гц (25-66 с) (VLF – Very Low Frequency) отражают функционирование нейрогуморального звена регуляции, надсегментарных (центральных) отделов симпатической нервной системы. В процессе исследования были также определены ультранизкочастотные волны с частотой 0,015-0,003 Гц (периодичность 66-333 с), которые взаимосвязаны с ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и уровнем катехоламинов в крови.

Геометрические методы позволили представить распределение RR-интервалов (так называемая «вариационная пульсограмма»), по ширине которой откладывают значения RR-интервалов, а по высоте – частоту встречаемости этих кардиоинтервалов. Триангулярный индекс TP – общее количество NN-интервалов, деленное на высоту гистограммы всех NN-интервалов. ИБР – индекс вегетативного равновесия. Характеризовал соотношение симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца; ВПР – вегетативный показатель ритма, характеризует степень влияний парасимпатического звена регуляции.

Результаты представлены как средняя арифметическая в выборках (M) и ошибка средней ($\pm m$). Вследствие небольшого объема выборок сравнительная оценка проводилась с использованием непараметрических критериев: Вилкоксона (W) и Манна-Уитни (U). Корреляционный анализ использован для проверки гипотезы о взаимосвязи данных. Статистически достоверными считали различия, соответствующие $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В процессе анализа результатов исследования было установлено, что женщины второй и третьей групп отличались от здоровых по следующим показателям: во второй группе с гипотиреозом по сравнению с группой контроля (в которой ТТГ находился в пределах 0,4-3,0 Мед/л) определены более высокие показатели ТГ и снижен уровень ХС ЛВП, уменьшение TP (триангулярного индекса), HF%% (индикатора парасимпатической активности) и повышение VLF%% (индикатора симпатической активности) на фоне проводимой заместительной терапии тиреоидными гормонами (табл. 1). Сходные данные в исследовании были получены при сравнении показателей липидов крови и ВСР в группе женщин с хронической сердечной недостаточностью, без гипотиреоза на

фоне ТТГ в пределах 0,9-2,5 Мед/л по сравнению с группой контроля. Однако во второй и третьей группах были отличия, которые проявлялось в более высоких показателях ХС об., ХС ЛПНП и VLF%% у женщин третьей группы и более низком показателе LF%% у женщин второй группы с компенсированным гипотиреозом (табл. 1).

Таблица 1. Вариабельность сердечного ритма и липидный профиль у обследованных женщин

Показатели	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
HF%%, мс ²	38,60±3,44	36,80±4,55	33,0±2,50
LF%%, мс ²	40,60±2,11	37,80±7,51	48,30±1,60*
VLF%%, мс ²	18,40±4,21	21,40±3,30	26,70±1,12 ***
TP, мс ²	11±2,8	10,0 ±3,14	10,7±2,6
ИВР (y. e.)	99,10±45	167,86±14,13**	125,40±65,54
ВПР (y. e.)	4,04±2,80	4,98±2,50	4,81±3,24
Соотношение LF/HF	1,05±0,61	1,03±1,65	1,37 ±0,64*
ХС об., ммоль/л	5,0±0,17	6,40±0,15**	7,20 ±0,40*(***)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,4 ±0,37	1,20±0,06	1,12±0,10
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,20±0,13	3,90±0,16**	4,30±0,10*(***)
ТГ, ммоль/л	1,02±0,05	1,55±0,93**	1,58±0,84*

Примечание: p* < 0,05 – статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 3-й группы по отношению к показателю у пациенток 1-й группы; p** – статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 2-й группы по отношению к аналогичному показателю группы контроля; p*** – статистическая значимость различий анализируемого параметра у пациенток 2-й группы по отношению к аналогичному показателю у пациенток 3-й группы

В настоящее время доказано, что увеличение уровня ТГ, ХС ЛПНП и снижение уровня ХС ЛПВП являются независимыми факторами ИБС и отягощающим фактором в развитии декомпенсации ХСН. Дислипидемия, которая была выявлена во второй и третьей группах, характеризовалась повышением в сыворотке крови уровня ХС ЛПНП, что было обусловлено не только дефицитом тиреоидных гормонов, но и возрастными особенностями метаболизма больных без гипотиреоза, что проявляется в снижении содержания рецепторов ХС ЛПНП в печени и, вследствие этого, уменьшении печеночной экскреции холестерина и повышению уровня ХС ЛПНП, богатых апо-В-липопротеинами [12]. Дислипидемия, по данным литературы, часто сопровождается порочным кругом гиперсимпатикотонии, поэтому в нашем исследовании был проведен корреляционный анализ липидограммы и ВСР больных второй и третьей групп (табл. 2).

Таблица 2. Корреляционный анализ вариабельности сердечного ритма и липидного профиля у женщин второй и третьей групп

Показатели	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
VLF%% & ХС ЛПНП	-	0,70
LF%% & ХС ЛПНП	0,53	0,59
HF%% & ХС об	-0,43	-0,22
VLF%% & ТГ	0,43	0,54
ХС об. & LF%%	0,52	0,66
VLF%% & ХС ЛПВП	-0,55	-0,24

Во второй группе с компенсированным гипотиреозом в общей мощности спектра было выявлена прямая связь волн сверхнизких частот — VLF%% (симпатического маркера) с ТГ и обратная связь данного маркера с ХС ЛВП, т.е. происходило снижение парасимпатической и повышение симпатической активности у больных второй группы на фоне гиперхолестеринемии. В третьей группе у больных без гипотиреоза, но с ХСН были выявлены связи, аналогичные второй группе с гипотиреозом, но было одно исключение: VLF%% у женщин третьей группы коррелировала с ХС ЛПНП, что предполагало развитие атеросклероза [7-9]. Маркер VLF%% является показателем усиления гиперсимпатикотонии и риска внезапной смерти.

Полученные данные можно объяснить следующими причинами: в третьей группе без нарушения функции щитовидной железы, в отличие от второй группы, изначально были более высокие

показатели ХС ЛПНП. Также наличие регулярного приема L-тироксина больными второй группы при компенсированном гипотиреозе было ассоциировано с обратимой гиперхолестеринемией, а активация симпатикотонии в обеих группах могла быть объяснена не только наличием ХСН, но и постменопаузальным возрастом женщин (54,5 лет) [3, 10].

До 50 лет женщины имеют значительно меньший риск развития атеросклероза в связи с защитными свойствами эстрогенов, поддерживающих концентрацию липидов в пределах оптимальных значений. Дефицит выработки эстрогенов яичниками проявляется в изменении уровня продукции гонадотропинов гипофизом и в повышении уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, тиреотропного гормонов. В исследованиях, оценивающих влияние заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов на уровень липопротеинов у пациентов с удаленной щитовидной железой, было обнаружено, что наиболее выраженными антиатерогенными свойствами обладают ХС ЛПВП; их уровень регулируется печеночной липазой. Печеночная липаза-гликопротеин, продуцируемый печенью, который способствует ремоделированию различных липопротеинов. При длительно существующем гипотиреозе может происходить существенное снижение активности ПЛ, которые обеспечивают примерно 30 % обратного транспорта холестерина [8]. Кроме того, снижение активности фермента при гипотиреозе может привести к нарушению конверсии ХС ЛПНП в ХС ЛПВП, что также ведет к атеросклерозу [6]. Наличие заместительной терапии у больных с компенсированным гипотиреозом уменьшает проявления гиперхолестеринемии т.к. L-тироксин стимулирует утилизацию жиров, мобилизацию триглицеридов из жировой ткани и активирует печеночную липазу [10].

Заключение

Наличие гипотиреоза, даже несмотря на его медикаментозную компенсацию, является дополнительным риском для развития сердечно-сосудистых заболеваний, что проявляется в виде нарушения холестеринового обмена и изменения вариабельности сердечного ритма у женщин на фоне ХСН. При этом регистрируется взаимосвязь липидного профиля с вариабельностью сердечного ритма, которая проявляется тем, что при повышении триглицеридов и общего холестерина происходит активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и повышается риск нарушения регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Мануйлова Ю.А., Свиридонова М.А., Шведова А.Е. Новости мировой тиреодологии // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – №4. – С. 41-48.
2. Мануйлова Ю.А., Шведова А.Е. Новости мировой тиреодологии // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2014. – №3 – С. 29-35.
3. Никитин Ю.П., Малютин С.К., Макаренкова К.В., Щербакова Л.В. Особенности липидного профиля крови у женщин предпенсионного и пенсионного возраста // Атеросклероз. – 2014. – Т.10, №3. – С. 41-45.
4. Рымар О.Д., Максимов В.Н., Малышенко Ю.А. и др. Клинические и молекулярно-генетические аспекты липидного профиля у женщин с аутоиммунным тиреоидитом // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2015. – С. 21-31.
5. Шахтштейн Е.В., Рагино Ю.И., Полонская Я.В. и др. Ассоциация Hind III полиморфизма гена LPL с формированием липидного профиля сыворотки // Атеросклероз. – 2014. – Т.10, №2. – С. 24-30.
6. Diekmann M.J.M., Angheliescu N., Endert E. et al. Changes in Plasma Low-Density Lipoprotein (LDL)- and High-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypo- and Hyperthyroid Patients Are Related to Changes in Free Thyroxine, Not to Polymorphisms in LDL Receptor or Cholesterol Ester Transfer Protein Genes // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2000. – V.85, N5. – P. 1857-1862.
7. Franco M., Castro G., Romero L. et al. Decreased activity of lecithin: acyltransferase and hepatic lipase in chronic hypothyroid rats: implications for reverse cholesterol transport // Molecular and Cellular Biochemistry. – 2003. – V.246. – P. 51-56.
8. Meier C., Staub J.-J., Roth C.B. et al. TSH-Controlled L-Thyroxine Therapy Reduces Cholesterol Levels and Clinical Symptoms in Subclinical Hypothyroidism: A Double Blind, Placebo-Controlled Trial (Basel Thyroid Study) // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – V.86, N10. – P. 4860-4866.
9. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism // Physiological Reviews. – 2014. – V.94, N2. – P. 355-382.
10. Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H. et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism // European Thyroid Journal. – 2013. – V.2, N4. – P. 215-228.

11. Razvi S., Ingoe L., Keeka G. et al. The Beneficial Effect of l-Thyroxine on Cardiovascular Risk Factors, Endothelial Function, and Quality of Life in Subclinical Hypothyroidism: Randomized, Crossover Trial // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – V.92. – P. 1715-1723.
12. Shin D.J., Osborne T.F. Thyroid hormone regulation and cholesterol metabolism are connected through Sterol Regulatory Element-Binding Protein (SREBP-2) // Journal of Biological Chemistry. – 2003. – V.278. – P. 34114-34118.

Информация об авторах

Никонорова Ирина Владимировна – заочный аспирант кафедры госпитальной терапии факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nikirina80@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: oak02@yandex.ru

УДК 616-006. 442/443

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРАНУЛЕМАТОЗА ВЕГЕНЕРА В СМОЛЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

© Погодина М.В., Михалик Д.С., Вишнеvский С.Е., Николаенкова Л.И., Жуков Г.В., Семченкова М.Ю., Максименкова В.В., Кречиков В.А., Кречикова Д.Г., Базина И.Б.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в последние десятилетия отмечается рост распространенности системных васкулитов. Гранулематоз Вегенера (ГВ) – некротизирующий васкулит сосудов мелкого и среднего калибра с вовлечением респираторного тракта и почек. Первое описание ГВ относится к 1931 г. Однако в настоящее время существует мало информации о распространенности данного заболевания в России, его клиническая картина часто скрыта под различными масками, что может затруднять диагностику и прогноз для пациентов. Поэтому любой случай ГВ в клинической практике является важным с точки зрения диагностики и определения дальнейшего прогноза жизни и здоровья пациентов. Целью публикации явилось описание одного из клинических случаев гранулематоза Вегенера для более полного представления об этом виде васкулита и разработки тактики ведения пациентов с данной аутоиммунной патологией.

В современной диагностике ГВ большую патогенетическую роль играют антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), реагирующие с протеиназой-3 цитоплазмы нейтрофилов, либо с миелопероксидазой. Тем не менее, вышеперечисленные маркеры не являются на сегодняшний день абсолютно специфичными и чувствительными. Поэтому для морфологического подтверждения диагноза гранулематоза Вегенера больным так же показана биопсия.

Ключевые слова: системные васкулиты, гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, антинейтрофильные антитела (АНЦА)

CLINICAL CASE OF GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (WEGENER'S GRANULOMATOSIS) IN SMOLENSK REGION

Pogodina M.V., Mihalic D.S., Vishnevsky S.E., Nikolaenkova L.I., Jukov G.V.,

Semchenkova M.Y., Maximenkova V.V., Krechikov V.A., Krechikova D.G., Bazina I.B.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: in the last decades an increase in prevalence of systemic vasculitis has been noted. Granulomatosis with polyangiitis (formerly called Wegener's granulomatosis) is a form of necrotizing vasculitis that affects small- and medium-size vessels mainly in the lungs and kidneys. Granulomatosis with polyangiitis was first described in 1931. However, now there are limited data on the disease prevalence in Russia. Its clinical manifestations are extremely variable, which complicates diagnostics and significantly affects life prognosis. Therefore, every clinical case of granulomatosis with polyangiitis is challenging in diagnostics and has significant importance in patient's life and health status expectancy. The purpose of the article is to describe a clinical case of granulomatosis with polyangiitis to enhance our understanding of this type of vasculitis and development of tactics of management of patients with this pathology.

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), reacting with proteinase-3 in the cytoplasm of neutrophils or with myeloperoxidase have an important role in the diagnostics of granulomatosis with polyangiitis. However to date these markers are not absolutely specific and sensitive, so biopsy is recommended for morphological confirmation of the diagnosis of granulomatosis with polyangiitis.

Key words: systemic vasculitis, Wegener's granulomatosis, Granulomatosis with polyangiitis, anti-neutrophil antibodies (ANCA)

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) или гранулематозный васкулит – подострое или хроническое заболевание неустовленной этиологии, ассоциированное с выработкой аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и характеризующееся сочетанным воспалительным поражением

нескольких органов (чаще всего лёгких и почек, а также верхних дыхательных путей, органов зрения и слуха), в основе которого лежит васкулит мелких сосудов с образованием гранулём [3, 7].

ГВ считается редким заболеванием, его распространённость в популяции составляет 25-60 случаев на 1 млн. населения, заболеваемость – 3-12 случаев на 1 млн. Однако заболеваемость ГВ в европейских странах, по некоторым данным, за последние 30 лет возросла в 4 раза. Отмечено учащение новых случаев заболевания в осенне-зимний период. С равной частотой патология встречается у мужчин и женщин, болезнь может возникать как в детском, так и в старческом возрасте. Однако с наибольшей частотой развивается у лиц от 30 до 50 лет. Около 15% больных моложе 19 лет, дети болеют редко. В России крупные эпидемиологические исследования не проводились, поэтому реальной картины представить невозможно [5, 7]. В связи с этим, любой случай данного заболевания, диагностированный в России, может помочь в определении тактики ведения пациентов и дальнейшего прогноза для их жизни и здоровья.

Цель публикации – продемонстрировать один из клинических случаев гранулематоза Вегенера для более полного представления об этом виде васкулита и разработки тактики ведения пациентов с данной аутоиммунной патологией.

Методика

Современная диагностика ГВ заключается в определении иммунологических маркеров, среди которых основными являются антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА), титр которых коррелирует со степенью активности васкулита. Известны две главные разновидности этих антител: преобладающие по частоте среди больных ГВ антитела к протеиназе-3 и, реже выявляемые антитела, к миелопероксидазе [1, 2].

При исследовании сыворотки крови методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием фиксированных препаратов нейтрофилов человека наличие антител такого типа проявляется в виде диффузного цитоплазматического (цАНЦА) или перинуклеарного (пАНЦА) окрашивания. Они связываются с компонентами цитоплазматических гранул нейтрофилов и моноцитов. Как показано, основной антигенной мишенью для цАНЦА является лизосомальная протеиназа (ПР-3), для пАНЦА – миелопероксидаза (МПО). Диагностическая значимость двух указанных видов антител к цитоплазме нейтрофилов (цАНЦА и пАНЦА) неравнозначна. цАНЦА проявляют более сильную связь с гранулематозом Вегенера, они наблюдаются у 85% пациентов с этим заболеванием, чувствительность теста может быть ниже при локализованном варианте или неактивной стадии болезни. Отрицательный результат не исключает диагноз гранулематоза Вегенера. У пациентов с установленным диагнозом синдрома Вегенера рост титров цАНЦА подтверждает рецидив заболевания, снижение титров подтверждает успешное лечение. пАНЦА, обнаруживаются реже при ГВ, по сравнению с цАНЦА [2, 4].

Однако же вышеперечисленные АТ можно наблюдать и при других формах васкулитов – узелковом периартериите, синдроме Чарга–Стросса (Churg-Strauss, эозинофильный гранулематозный ангиит, васкулит средних сосудов), «rachi-immune» некротизирующем быстропрогрессирующем гломерулонефрите [1, 11].

Поэтому золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита на сегодняшний день остаётся гистологическое исследование поражённой ткани (слизистой оболочки носа, ткани лёгкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путём биопсии. Обнаруживают два типа изменений в исследуемых тканях: некротическую гранулему и некротический васкулит. Гранулема представляет собой фокус некроза различных размеров, окруженный полиморфно-ядерным инфильтратом, содержащим нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты и плазматические клетки, изредка – эозинофильные гранулоциты. Встречаются многоядерные гигантские клетки типа инородных тел. Некротический васкулит поражает мелкие артерии и вены, в которых последовательно развиваются альтеративные, экссудативные и пролиферативные изменения. Характерен фибриноидный некроз стенок сосудов, которые инфильтрируются в основном нейтрофильными гранулоцитами с распадом ядер ("ядерная пыль"). Деструкция стенок может сопровождаться тромбозом сосуда с образованием острых, иногда разрывающихся аневризм, что ведет к кровоизлияниям [4, 5]. Особенно распространенными при гранулематозе Вегенера являются васкулиты микроциркуляторного русла в основном продуктивного характера, локализующиеся в почках, легких и подкожном жировом слое. В коже определяется некротический васкулит с тромбозом и центральным изъязвлением, в том числе в очагах пурпуры. В области язвенных поражений, кожных и подкожных узлов, как правило, обнаруживают некротические гранулемы и

некротический васкулит. Проплиферация внутренней оболочки сосудов может приводить к облитерации их просветов [4].

Описание клинического случая

Больной М., 35 лет, заболел остро в ноябре 2014 г., когда отметил повышение температуры тела до 37,6°C, появление опухолевидного образование в полости носа, которое покрылось необильными язвочками, отмечал небольшой насморк, гнойные выделения, умеренные кровотечения из полости носа. Пациент обратился в ЛОР-отделение Смоленской областной клинической больницы (СОКБ). При попытке вскрыть опухолевидное образование в полости носа получено геморрагическое содержимое. Больной был переведён в пульмонологическое отделение СОКБ в связи с обнаружением на рентгенограмме органов грудной клетки двустороннего воспаления и в общем анализе крови (ОАК) – лейкоцитоза до $18000 \times 10^9/\text{мкл}$. Всё это время сохранялась высокая температура около 38,7°C. Назначенная антибактериальная терапия препаратами цефалоспоринового ряда (цефтриаксон 2,0 в/в в течение 7 дней) не дала положительной динамики. Сохранялась лихорадка, появился надсадный кашель. Пациент отметил появление болезненных образований на поверхности языка.

В связи с описанной выше динамикой заболевания, больной был направлен на консультацию к ревматологу, где для исключения системного васкулита было выполнено исследование крови на АНЦА (антинейтрофильные антитела) и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. 24 ноября проведена КТ органов грудной клетки – обнаружены множественные инфильтраты в прикорневых зонах с обеих сторон (рис. 1). Так же был получен положительный результат на АНЦА в сыворотке крови. Для дообследования пациент был направлен в Смоленский областной ревматологический центр.

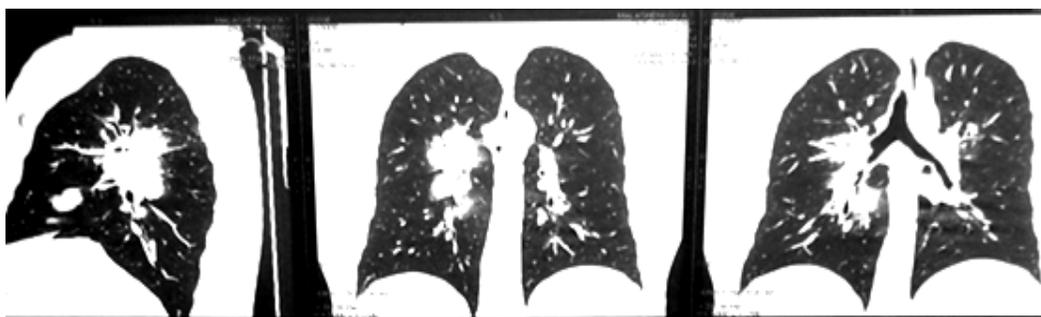


Рис. 1. Данные компьютерной томографии легких больного М. до лечения. Отчётливо выявляются множественные инфильтраты в прикорневых зонах легких

При осмотре в стационаре на момент поступления больной М. предъявлял жалобы на тяжесть дыхания, ощущение «комка» в грудной клетке, одышку, отделение при кашле умеренного количества прозрачной мокроты с примесью крови, белые болезненные пятна на поверхности языка (рис. 3), затрудненное глотание, небольшую скованность коленных суставов при физической нагрузке, потливость, потерю веса (-8 кг) в течение месяца. Состояние расценено как средне-тяжелое. При проведении физикального обследования было выявлено, что больной имеет нормостеническое телосложение. Температура тела – 38°C. Кожные покровы чистые, отеков нет. При осмотре ротовой полости по передней и боковой поверхности языка отмечены множественные болезненные язвы. Дыхание через нос, свободное, учащенное, частота – 18/мин. Перкуторные границы легких не смещены. При аускультации выслушивались рассеянные сухие и влажные хрипы с обеих сторон. Сердечно-сосудистая, мочеполовая системы без особенностей. Абдоминальной патологии не выявлено. Симптом Пастернацкого – отрицательный с обеих сторон.

В результатах лабораторных исследований выявлены следующие отклонения: ОАК- лейкоцитоз $14,4 \times 10^9/\text{л}$, гемоглобин – 117 г/л, СОЭ – 50 мм/ч. В биохимическом анализе крови отмечено повышение уровня СРБ до 62,2 мг/л и фибриногена до 8,4 г/л. Иных клинически значимых изменений выявлено не было.

Иммуноферментный анализ (ИФА) на туберкулез был отрицательным. ИФА АНЦА Profile IgG. PR 3 (цАНЦА) – 11, 2 сильно положительно.

Для диагностики заболевания был проведен ряд инструментальных исследований. 1) Данные ЭКГ: ритм синусовый, 75/мин, горизонтальное положение ЭОС, повышение электрической активности левого желудочка. 2) Эхокардиография: небольшая дилатация левого желудочка (ЛЖ), эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, клапанный аппарат без особенностей, систолическая и диастолическая функции ЛЖ сохранены. 3) Фиброгастродуоденоскопия: поверхностный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс. 4) УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия, небольшие диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, 5) УЗИ почек: структурных изменений не выявлено.



Рис. 2. Язвенные дефекты слизистой языка

Проведена микроскопия соскоба языка: Флора кокковая, обнаружены споры грибов. Больной был осмотрен стоматологом – констатирован кандидоз полости рта. Отрицательный результат получен при проведении реакции Манту (правая рука) и ДСТ-теста (левая рука).

На основании вышеприведенных результатов, согласно диагностическим критериям, пациенту поставлен диагноз: Гранулематоз Вегенера, ограниченный вариант с поражением легких, слизистой полости рта, гранулема носа, АНЦА ассоциированный, высокой активности.

Больному было проведено комплексное лечение, которое включало: Преднизолон 90 мг (18 таб./сут), метотрексат по схеме до 15 мг/нед в комбинации с фолиевой кислотой 1 таб. 3 р/д, гепарин 2,5 тыс. ЕД п/к 3 р/д по схеме со снижением дозы, аспирин 1/4 таблетки, флуконабол 200 мг в/в капельно однократно, омепразол 20 мг 2 р/д, Вессел Ду эФ 1,0 + NaCl 0,9% – 200,0 в/в капельно в течение 5 дней. На фоне проводимой терапии было отмечено значительное улучшение самочувствия. С первых дней приема глюкокортикостероидов наблюдали нормализацию температуры тела, уменьшение кашля, одышки. В общем анализе крови – в течение 10 дней снижение СОЭ до 30 мм/ч, уровня лейкоцитов до $13 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня гемоглобина до 133 г/л.

3 декабря проведена повторная КТ органов грудной клетки. В сравнении с предыдущей КТ, была отмечена положительная динамика в виде рассасывания инфильтратов в прикорневых зонах с обеих сторон. Легочный рисунок деформирован за счет интерстициального компонента. 15 декабря выполнена контрольная КТ. Отмечали положительную динамику в виде полного рассасывания инфильтратов (рис. 3).



Рис. 3. Данные КТ легких больного М. после лечения. Видна положительная динамика – полное рассасывание прикорневых инфильтратов

В связи с объективным улучшением состояния пациент был выписан под наблюдение терапевта по месту жительства со следующими рекомендациями: контроль лабораторных показателей – ОАК, биохимического: АЛТ, АСТ, СРБ через 1 неделю, затем 1 раз в 4 недели; гипоуглеводная диета (исключить сладкое, мучное); Преднизолон 80 мг по схеме: 9.00 – 10 таб., 11.00 – 6 таб. Возможное снижение дозы преднизолона будет обсуждаться на ежемесячных визитах наблюдения у ревматолога; омега-3 20 мг 2 раза в сутки длительно; метотрексат 15 мг 1 раз в неделю, фолиевая кислота 1 мг 1 раз в сутки ежедневно, за исключением дней приема метотрексата; препараты ионов кальция (кальций Д3 никомед) 1 мес.; аспирин 1 таб./сут; сосудистая терапия (Вессел Ду эФ) по 250 ЛЕ 2 р/сут. до 2-х мес.; КТ ОГК 1 раз в 6 мес.; явка к ревматологу 1 раз в мес. с результатами анализов.

Обсуждение клинического случая

Первый случай ГВ был описан в 1931 г. Н. Klinger. В 1939 г. F. Wegener подробно описал и опубликовал клинические и гисто-патологические синдромы данного заболевания.

В зависимости от локализации основных поражений принято выделять 3 варианта ГВ: 1) локальный – изолированное поражение верхних дыхательных путей и/или органа зрения или органа слуха; 2) ограниченный – то же, что при локальном варианте, в сочетании с поражением лёгких или изолированное поражение лёгких; 3) генерализованный – мультиорганные поражения с обязательным вовлечением почек [5, 8, 12]. В представленном выше клиническом случае мы столкнулись с ограниченным вариантом васкулита.

Этиология болезни остаётся неизвестной. Предполагается возможность связи начала болезни с воздействием инфекционного агента. Показано более тяжёлое течение ГВ у пациентов с носительством золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*) в полости носа, характеризующееся более частым развитием обострений. Обострения связывают с воздействием экзотоксинов стафилококка, обладающих свойствами суперантигенов. Обсуждается также потенциальная этиологическая роль коллоидных соединений кремния [7, 8, 10].

Патогенез гранулематоза Вегенера связывают с развитием в поражённых органах и тканях распространённого воспаления мелких сосудов с одновременным формированием периваскулярных и экстравазальных гранулём макрофагального типа с клетками Лангханса. Признанным серологическим маркёром болезни, определяемым, однако, не у всех больных, являются антитела к цитоплазме нейтрофилов, которые, по данным экспериментальных исследований, связываются с антигенами, экспрессируемыми нейтрофилами (протеиназой-3, миелопероксидазой и др.) и могут вызвать дегрануляцию этих клеток с высвобождением протеолитических ферментов. Обсуждаются и другие патогенетические механизмы: иммунокомплексное поражение сосудистой стенки, лимфоцитарные цитотоксические реакции и др. [3, 10, 12].

ГВ развивается постепенно: возникает острый или хронический ринит с язвенно-некротическими изменениями слизистой оболочки придаточных пазух, гортани, трахеи; может быть гнойный отит. Поражения верхних дыхательных путей встречается у 92% больных гранулематозом Вегенера. Характерно тяжелое поражение верхних дыхательных путей, с болью в области придаточных пазух и кровянисто-гнойным отделяемым из носа, встречается изъязвление слизистой носа. Возможны перфорация перегородки и седловидная деформация носа. Из-за обструкции евстахиевой трубы возникает хронический средний серозный отит. Генерализация процесса ведет к поражению легких, которое наблюдается у 85-90% больных – от одних лишь рентгенологических изменений до кашля, одышки, кровохарканья и боли в груди. Гранулематозное воспаление и рубцевание могут привести к стенозу гортани, который наблюдается у 16% больных гранулематозом Вегенера и чреват тяжелой обструкцией дыхательных путей [3, 8, 10, 12]. В нашем случае заболевание развилось остро с поражения верхних дыхательных путей, а также легких, что подтверждает частое поражение этих отделов дыхательной системы, описанное в литературе.

В 52% случаев при ГВ наблюдается поражение глаз – от легкого конъюнктивита до дакриоцистита, эписклерита, склерита, гранулематозного склероувеита, иридоциклита, гранулемы ретробульбарной клетчатки и экзофтальма.

Поражение кожи отмечается у 46% больных гранулематозом Вегенера и включает папулы, везикулы, пальпируемую пурпуру, язвы, подкожные узлы. При биопсии выявляют васкулит, гранулемы или и то, и другое. Поражение сердца наблюдается в 8% случаев и ведет к перикардиту, коронарному васкулиту, инфаркту миокарда, поражению митрального и аортального клапанов, АВ-блокаде [3, 10]. Поражение нервной системы отмечается у 23% больных ГВ и включает нейропатию черепных нервов, множественную мононейропатию, изредка – церебральный васкулит и гранулемы головного мозга [3, 4, 10]. Поражение почек имеет место у 77% больных ГВ и обычно преобладает в клинической картине. Прямо или косвенно, оно является причиной смерти большинства нелеченых больных. Долгое время оно может ограничиваться легким гломерулонефритом с протеинурией, гематурией и эритроцитарными цилиндрами, но как только появляется почечная недостаточность, она быстро прогрессирует, если не начать лечение. Во время обострений появляются неспецифические симптомы – недомогание, слабость, артралгия, снижение аппетита, похудание. Лихорадка может быть обусловлена самим ГВ, но чаще она связана со вторичными инфекциями, как правило, верхних дыхательных путей [2].

Для диагностики данного заболевания применимы как лабораторные, так и инструментальные методы исследований: 1) клинический анализ крови важен для оценки воспалительной активности (СОЭ, лейкоцитоз). С этой же целью определяют значения фибриногена и СРБ, также фактора Виллебранда, эндотелина-1 и других маркёров эндотелиальной дисфункции. Показана возможность обнаружения циркулирующих в кровотоке десквамированных эндотелиальных клеток, число которых достоверно коррелирует с клинической активностью васкулита; 2) из иммунологических исследований ключевая роль принадлежит определению антител к цитоплазме нейтрофилов. Несмотря на то, что ни один из применяемых в настоящее время методов определения антител не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью, их обнаружение значительно сужает круг дифференциальной диагностики, а при подтверждённом гистологически диагнозе ГВ позволяет мониторировать активность заболевания и прогнозировать развитие его обострений. Тем не менее, у 10% больных с гистологически доказанным гранулематозом Вегенера (преимущественно при локальном варианте болезни) антитела к цитоплазме нейтрофилов не определяются ни одним из доступных в настоящее время методов; 3) лабораторная оценка функции жизненно важных органов, в первую очередь почек: определение креатинина и электролитов сыворотки, расчёт скорости клубочковой фильтрации, контроль показателей общего анализа мочи [3, 6, 13]. В описании представленного клинического случая мы видим повышение всех острофазовых маркеров (СОЭ, СРБ, фибриноген), лейкоцитоз, анемию легкой степени тяжести, что подтверждает высокую воспалительную активность заболевания. Так же у пациента обнаружены цАнЦА, что в совокупности с клинической картиной позволяет поставить диагноз васкулита.

Золотым стандартом для подтверждения диагноза васкулита остаётся гистологическое исследование поражённой ткани (слизистой оболочки носа, ткани лёгкого, кожи или почки, грануляционной ткани орбиты глаза), получаемой в ходе оперативных вмешательств или путём биопсии, с обнаружением фибриноидного некроза и воспаления стенки сосудов в сочетании с периваскулярными и экстравазальными гранулёмами.

Для диагностики анатомических изменений во внутренних органах (особенно лёгких), в орбите, придаточных пазухах носа и в гортани, а также для обнаружения активного воспалительного процесса широко используются методы лучевой и радиоизотопной диагностики: рентгенография, КТ, МРТ, сцинтиграфия с галлием-67 и позитрон-эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой [2, 3, 12]. Вышеперечисленные методы так же были нами использованы для диагностики заболевания у пациента.

Как любое другое системное заболевание ГВ имеет свои диагностические критерии, которые помогают в постановке диагноза: 1) язвенно-некротический ринит, синусит (гноино-кровянистые выделения из носа, сухие корки, носовые кровотечения); 2) разрушение хряща и костной ткани, носовой перегородки, верхнечелюстной пазухи, орбиты, седловидная деформация носа; 3) инфильтраты в легких с распадом (кашель, одышка, боль в грудной клетке, кровохарканье, легочное кровотечение); 4) быстро прогрессирующий гломерулонефрит (протеинурия, микрогематурия, нарушение функции почек); 5) антитела к цитоплазме нейтрофилов в сыворотке крови (у 90% больных); 6) биопсия: гранулематозное воспаление в стенке артерии или в периваскулярном и экстравазальном пространстве. Наличие у больного 2-х и более любых критериев позволяет поставить ГВ с чувствительностью 88% и специфичностью 92% [3, 6].

В представленном клиническом случае были выявлены 3 диагностических критерия, что и позволила с уверенностью поставить диагноз ГВ.

С целью правильной диагностики следует исключить заболевания, также протекающие с лёгочно-почечным синдромом: микроскопическим полиангиитом, синдромом Чарга-Стросса, узелковым

периартериитом, синдромом Гудпасчера, геморрагическим васкулитом, системной красной волчанкой: редко – стрептококковой пневмонией с гломерулонефритом. Также проводят дифференциальный диагноз с другими заболеваниями: лимфоидный гранулематоз, ангиоцентрическая злокачественная лимфома, злокачественные опухоли, срединная гранулёма носа, саркоидоз, туберкулёз, боррелиоз, системные микозы, сифилис, проказа, СПИД и др. При преимущественно почечном течении дифференциальную диагностику проводят с идиопатическим быстро прогрессирующим гломерулонефритом [2, 3, 6, 10].

Поскольку заболевание имеет аутоиммунный генез, препаратами выбора являются иммунодепрессанты: цитостатики в сочетании с глюкокортикоидами. Из цитостатиков хорошо себя зарекомендовал циклофосфамид в дозе 2 мг/кг/сут. При поражении почек дозу повышают до 3-5 мг/кг/сут. Глюкокортикоиды назначаются в эквивалентной преднизолону дозе 1 мг/кг/сут. Хорошие результаты показала пульс-терапия циклофосфамида в дозе 1000 мг. Определённые надежды возлагаются на антицитокиновую терапию [3, 9]. Сочетание цитостатиков и глюкокортикоидов было использовано у нашего пациента с ограниченным вариантом ГВ, что привело к быстрой нормализации клинических и лабораторных проявлений и, в дальнейшем, к стойкой ремиссии заболевания.

Быстро прогрессирующее течение альвеолита или гломерулонефрита служит показанием к проведению комбинированной пульс-терапии высокими дозами метилпреднизолона и циклофосфамида. При переходе течения ГВ в стадию ремиссии дозы циклофосфамида и преднизолона постепенно снижают; на длительный (до 2-х лет) срок назначают метотрексат.

Генерализация процесса при ГВ (кровохарканье, гломерулонефрит, наличие антител к нейтрофильным лейкоцитам) требует проведения экстракорпоральной гемокоррекции-криоафереза, плазмафереза, каскадной фильтрации плазмы, экстракорпоральной фармакотерапии.

При лечении рецидивирующего ГВ эффективно проведение внутривенной иммуноглобулиновой терапии. С целью продления ремиссии может проводиться терапия ритуксимабом [2, 3, 9].

Течение и прогрессирование ГВ может приводить к деструкции лицевых костей, глухоте вследствие стойкого отита, развитию некротических гранулем в легочной ткани, кровохарканью, трофическим и гангренозным изменениям стопы, почечной недостаточности, вторичным инфекциям на фоне приема иммуносупрессоров. При отсутствии терапии прогноз течения ГВ неблагоприятный: 93% пациентов погибает в период от 5 месяцев до 2-х лет.

Локальная форма ГВ протекает более доброкачественно. Проведение иммуносупрессивной терапии способствует улучшению состояния у 90% и стойкой ремиссии у 75% пациентов. Период ремиссии в среднем продолжается около года, после чего у 50% пациентов наступает новое обострение. Прогрессирующее течение ограниченного ГВ, несмотря на иммуносупрессивную терапию, отмечается у 13% заболевших. Мероприятий по профилактике ГВ не разработано [7, 9, 13].

Заключение

В представленном клиническом случае был рассмотрен ограниченный вариант ГВ с вовлечением в патологический процесс ЛОР-органов и легких. Случай интересен тем, что ГВ протекал относительно благоприятно. Благодаря проведенной терапии была достигнута стойкая клиническая ремиссия. Однако следует принимать во внимание, что летальность от ГВ в настоящее время остаётся высокой. Наиболее частые причины летальных исходов – интеркуррентные инфекции, дыхательная и почечная недостаточность, сердечно-сосудистые катастрофы, злокачественные новообразования (рак мочевого пузыря). Это обуславливает необходимость своевременной диагностики заболевания с последующим ранним назначением агрессивной терапии до развития необратимого поражения жизненно важных органов. При адекватной терапии ГВ 5-летняя выживаемость составляет более 65% [3, 11]. Поэтому, в связи с редкой встречаемостью данной патологии, каждый случай заболевания важен для более полного представления о клиническом разнообразии, диагностике и лечении ГВ.

Литература

1. Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний. Ревматологи: Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова 2-е изд. испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2010. – С. 19-76

2. Бекетова Т.В., Семенкова Е.Н., Козловская Л.В. Эволюция представлений об ANCA- ассоциированном гломерулонефрите // Терапевтический архив. – 2008. – №12. – С. 69-73.
3. Захарова Е.В. ANCA-ассоциированные и криоглобулинемические васкулиты: диагностика и лечение // Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7, №1. – С. 12.
4. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н. Современные технологии и перспективы лабораторной диагностики ревматических заболеваний // Терапевтический архив. – 2010. – № 5, С. 5-9.
5. Островерхова Е.А. Гранулематоз Вегенера: Дис. ...канд. мед. наук. – Ставрополь. – 1998. – С. 161.
6. Сухомлинов А.Б., Островерхова Е.А. Результаты лабораторных и рентгенологических методов исследования больных гранулематозом Вегенера: Ставропольская государственная медицинская академия. – 1998. – С. 7.
7. Allen S.D., Harvey C.J. Imaging of Wegener's granulomatosis // The British Journal of Radiology. – V.80. – 2007. – P. 757-765.
8. Harrison D.F.N. Ear, nose and throat symptoms in subacute Wegener's granulomatosis (letter) // British Medical Journal. – 1989. – V.6. – P. 791.
9. Jayne D.R.W., Black C.M., Davies M., Fox C., Lockwood C.M. Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin // Lancet. – 1991. – P. 1137-1139.
10. Khan A.R., Chapman, P.T., Stamp, L.K., Wells J.E. and O'Donnell J.L. Wegener's granulomatosis: treatment and survival characteristics in a high-prevalence southern hemisphere region // Internal Medicine Journal. – V.42. – P. 23-26.
11. Mohammad A.J., Jacobsson L.T., Westman K.W. et al. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa // Rheumatology (Oxford). – 2009. – V.48, N12. – P. 1560-1565.
12. Oddis C.V., Schoolwerth A.C., Abt A.B. Wegener's granulomatosis with delayed pulmonary and colonic involvement // South Medical Journal. – 1984. – V.77. – P. 1589-1592.
13. Robers G.A., Eren E, Sinclair H.D. et al. Wegener's granulomatosis presenting as a sterile pituitary abscess: a report of two cases // Clinical Endocrinology. – 1995. – P. 323-328.

Информация об авторах

Погодина Мария Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Михалик Дмитрий Степанович – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: dmitrii.mihalik@mail.ru

Вишневецкий Станислав Евгеньевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: vishnevsky_s@yahoo.com

Николаенкова Людвиг Ивановна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Жуков Геннадий Валентинович – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Семченкова Марина Юрьевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: Marsgma2204@gmail.com

Максименкова Виктория Вячеславовна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

Кречиков Владимир Анатольевич – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: v.krechikov@gmail.com

Кречикова Диана Григорьевна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: d.krechikova@gmail.com

Базина Ирина Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ. E-mail: mgrekova@rambler.ru

УДК 618.11-089.87

КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ И ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

© Ферамузова Э.Э., Иванян А.Н., Киракосян Л.С., Густоварова Т.А., Крюковский С.Б.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью работы явилась оценка состояния костного метаболизма и овариального резерва у 30 женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников. 1А подгруппу составили 15 пациенток с дермоидными кистами и цистаденомами, а 1В – с эндометриоидными кистами (n=15). В группу сравнения включены 10 здоровых женщин. Овариальный резерв оценивался путем определения в сыворотке крови на 2-5 день менструального цикла фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов, измерения антральных фолликулов ультразвуковым методом, а костный метаболизм – при помощи биохимических маркеров: остеокальцин и β -CrossLaps. Минеральная плотность костной ткани измерена ультразвуковым денситометром. В подгруппе пациенток с эндометриоидными кистами констатированы достоверные нарушения костного обмена и значительное снижение показателей овариального резерва ($p<0,05$). В 1В подгруппе средний уровень ФСГ достоверно выше, чем в группе контроля; показатель АМГ статистически значимо ниже относительно исследуемой контрольной группы ($p<0,05$). У пациенток с эндометриоидными кистами средний уровень β -CrossLaps достоверно выше ($p<0,05$), чем у женщин контрольной группы, что указывает на направление процессов костного метаболизма в сторону ускорения остеорезорбции. В результате оценки костной массы по содержанию минералов на единицу площади костной ткани в трех группах исследуемых статистически значимых достоверных различий не выявлено ($p>0,05$). Следовательно, костные биомаркеры могут эффективно и своевременно выявлять лиц с высоким риском переломов. Таким образом, женщины в репродуктивном периоде с эндометриоидными кистами составляют особую группу риска по развитию остеопении, низкотравматических переломов и ранней манифестации остеопороза.

Ключевые слова: овариальный резерв, минеральная плотность костной ткани, остеоденситометрия, биохимические маркеры костного метаболизма, остеопения

BONE METABOLISM AND OVARIAN RESERVE IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN WITH BENIGN OVARIAN NEOPLASMS

Feramuzova E.E., Ivanyan A.N., Kirakosyan L.S., Gustovarova T.A., Krukovsky S.B.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the purpose of this study was an assessment of bone metabolism and ovarian reserve in 30 reproductive-age women with benign ovarian neoplasms. 1A subgroup was consisted of 15 female-patients with dermoid cysts and cystadenomas, and women with endometrioid cysts formed 1B subgroup (n=15). Comparison group was consisted of 10 healthy women. Ovarian reserve was assessed by determination in blood serum of follicle-stimulating and antimullerian hormones at the 2nd-5th day of menstrual cycle, antral follicles were measured by Ultra-sound method, and bone metabolism was determined with the help of biochemical markers: osteocalcin and β -CrossLaps. Bone mineral density was assessed by Ultra-Sound osteodensitometry. Valid disorders of bone metabolism and significant decrease of ovarian reserve in subgroup of female-patients with endometrioid cysts were found out ($p<0,05$). In 1B subgroup average level of follicle-stimulating hormone is accurately higher than in the control group. Antimullerian hormone is statistically much lower than in the control group ($p<0,05$). In female-patients with endometrioid cysts average level of β -CrossLaps is accurately higher ($p<0,05$) than in women of the control group, that indicates that bone metabolism processes have a tendency to acceleration of osteoresorption. No differences in the result of assessment of bone mass (minerals content per bone area unit) in 3 study groups were found. Consequently, bone metabolism biochemical markers can effectively and timely detect persons, who are at high risk of fractures. Therefore, reproductive-age women with endometrioid cysts form a special risk-group for the development of osteopenia, fragility fractures and early manifestation of osteoporosis.

Key words: ovarian reserve, bone mineral density, osteodensitometry, biochemical markers of bone metabolism, osteopenia

Введение

По данным литературы, кисты и доброкачественные опухоли яичников занимают одно из первых мест среди новообразований женских половых органов [2-4]. Авторами приводятся данные о том, что кистозные образования яичников диагностируют у 7,8% пациенток репродуктивного возраста [12]. Доброкачественные опухоли яичников и кисты у женщин детородного возраста вызывают снижение репродуктивного потенциала, а также различные обменно-эндокринные нарушения, связанные с дефицитом гормонов в организме. Половые гормоны играют важную роль в метаболизме костной ткани, и актуальной представляется оценка состояния минеральной плотности костной ткани у молодых женщин с наличием доброкачественных образований яичников [16]. Эстрогены поддерживают нормальное состояние костной массы с начала пубертатного периода до менопаузы. Костная система представляет собой динамическую систему, в которой постоянно происходят 2 разнонаправленных процесса: резорбция и формирование костной ткани. При ускорении метаболизма костной ткани в сторону резорбции может происходить развитие патологических состояний, крайним проявлением которых является остеопороз.

В Европе, Японии и США около 75 млн. человек поражены остеопорозом. Остеопороз - многофакторное заболевание, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани и нарушениями микроархитектоники кости, что приводит к потере прочности костной ткани и повышению риска переломов [11]. Всемирная организация здравоохранения относит это заболевание к десятке важнейших заболеваний. В Европе и США около 2,3 млн. переломов обусловлены остеопорозом [17]. Это приводит к временной нетрудоспособности, а в некоторых случаях даже к инвалидности. В результате эти женщины теряют свою мобильность в жизни, вынуждены сменить сферу деятельности или завершить карьеру. В последнем случае они становятся экономическим «грузом» для общества. В свете этого, актуальной задачей современной медицины является поддержание и сохранение высокого уровня качества жизни женщин до позднего возраста, поддержание активности и работоспособности.

В Германии ежегодные затраты на обеспечение лечения переломов и реабилитацию составляет свыше 3 млрд. евро. Поэтому, приоритетным направлением в диагностике является не факт наличия остеопороза, а оценка риска развития перелома. Благодаря совершенствованию технологий появляются данные, касающиеся специфических костных биомаркеров как дополнительного, высокочувствительного метода при ведении больных с изменениями костной ткани. Использование биохимических маркеров метаболизма костной ткани является важным дополнением к измерению плотности костной ткани, которая осуществляется с помощью современных денситометров. В настоящее время существуют данные, полученные в ходе исследований, свидетельствующие об ассоциации повышенных уровней костных биомаркеров с низкой МПК и риском переломов бедренной кости и позвонков [1, 7, 8, 10].

Целью работы явилась оценка состояния метаболизма костной ткани и овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с доброкачественными образованиями яичников.

Методика

В исследование были включены 30 женщин репродуктивного возраста, которые проходили предоперационную подготовку для хирургического лечения доброкачественных образований яичников. Эти пациентки составили основную группу исследования. На основании ультразвуковых данных женщины с дермоидными кистами и цистаденомами выделены в подгруппу 1А, а в подгруппу 1В – исследуемые с эндометриоидными кистами. В контрольную группу вошли 10 пациенток без гинекологической патологии. Возраст обследованных колебался от 21 до 37 лет, причем, опухолевидные образования яичников чаще встречались до 30 лет (21 из 30).

Критериями исключения из исследования стали: прием комбинированных оральных контрацептивов в течение последних 6 месяцев; наличие у женщин других сопутствующих заболеваний, влияющих на метаболизм костной ткани (бронхиальная астма, тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматические болезни, синдром мальабсорбции, язвенная болезнь желудка, печеночная и почечная недостаточность); прием лекарственных препаратов, снижающих минеральную плотность костной ткани (антикоагулянты, противосудорожные препараты, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны). В исследовании не принимали участия курящие женщины, так как в работе D. Cramer с соавт. (1994), было показано, что в данной категории пациенток имеет место эстрогенный дефицит, а также сниженный овариальный резерв.

При сборе анамнеза уделялось внимание перенесенным заболеваниям, количеству беременностей и родов; рассчитан индекс массы тела.

При изучении акушерско-гинекологического анамнеза 40% пациенток 1А подгруппы и 27% – 1В подгруппы имели 1 и более беременностей. Бесплодие в 2 раза чаще встречалось в 1В подгруппе, чем в 1А (53% и 27% соответственно, $p > 0,05$). Из перенесенных гинекологических заболеваний отмечались вульвовагинит, хронический сальпингоофорит, патология шейки матки. Достоверных различий в частоте встречаемости сопутствующих гинекологических заболеваний в основной группе и в группе контроля не выявлено ($p > 0,05$).

У пациенток 1А подгруппы образования на яичниках были обнаружены от 1 до 3 лет назад, а 1В подгруппы – от 2 до 6 мес. назад.

Среди клинических проявлений у пациенток с опухолевидными образованиями яичников наиболее частой жалобой был болевой синдром. Боли внизу живота различной интенсивности отмечались более чем у половины больных и одинаково часто встречались у пациенток 1А и 1В (53,5% и 60% соответственно) подгрупп. Второй по частоте жалобой были нарушения менструальной функции, которые встречались в 1А подгруппе у 25% женщин, в 1В – у 70%. Жалоб не предъявляли 25% пациенток с дермоидными кистами и цистаденомами и 5% – с эндометриоидными кистами, для которых патология яичников была диагностической находкой при ультразвуковом исследовании.

Овариальный резерв оценен путем определения на 2-5 день менструального цикла фолликулостимулирующего и антимюллерова гормонов иммуноферментным методом, при этом в качестве материала использовалась сыворотка крови; измерены антральные фолликулы при помощи ультразвукового исследования трансвагинальным датчиком.

Оценка состояния метаболизма костной ткани проводилась при помощи определения на иммунохемилюминесцентном анализаторе биохимических маркеров: остеокальцин и β -CrossLaps. В литературе имеются данные, что высокий уровень β -CrossLaps ассоциирован с ускоренной резорбцией костной ткани и является индикатором риска ранних переломов у женщин, обусловленных остеопенией [9].

Измерение минеральной плотности костной ткани проводилось ультразвуковым денситометром. Костная масса оценивалась по содержанию минералов на единицу площади костной ткани (МПКТ, в $г/см^2$). Диагностика остеопороза осуществлялась согласно критериям ВОЗ по Т-критерию, т.е. в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин. Величина (SD) до 1 расценивалась как норма, от -1 до -2,5 SD – остеопения, ниже -2,5 SD – остеопороз.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета Statistica for Windows 7 с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе данных установлено, что опухолевидные образования яичников чаще встречались у лиц умственного труда, которые составили 63,3%. Возрастная характеристика пациенток в группах обследования не имела достоверных различий ($p > 0,05$).

Средние значения роста-весового показателя «индекс массы тела» у пациенток тоже характеризуют исходную однородность групп по данному признаку (табл. 1).

Оценку фолликулярного запаса путем подсчета количества антральных фолликулов и объема овариальной ткани при УЗИ производили на 3-5 день менструального цикла (табл. 2).

Анализируя эхографическую картину, нами выявлено, что неизменный овариальный резерв имел место у 9 (60%) наблюдаемых подгруппы А, у 7 (46,5%) – подгруппы В и у 8 (80%) – контрольной группы. У остальных пациенток основной группы овариальный резерв расценен как умеренно сниженный. Причем, степень снижения овариального резерва абсолютно пропорциональна степени выраженности эндометриоидного процесса. У 60% пациенток с эндометриоидными кистами небольших размеров (до 50 мм) зарегистрирован нормальный овариальный резерв, который прогрессивно снижался при появлении больших (свыше 50 мм) эндометриоидных кист.

Таблица 1. Характеристика пациенток

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=30)	
		1А подгруппа (n=15)	1В подгруппа (n=15)
Средний возраст, лет	29,60±1,54	28,13±1,08	29,93±1,18
Индекс массы тела, кг/м ²	21,95±0,40	21,71±0,58	22,54±0,71

Таблица 2. Показатели овариального резерва у пациенток при УЗИ

Показатели овариального резерва	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=30)	
		1А подгруппа (n=15)	1В подгруппа (n=15)
Количество антральных фолликулов	7,3±0,5*	6,2±0,5	5,8±0,5*
Объем яичника V, см ³	7,7±0,3*	6,7±0,5	5,3±0,5*

Примечание. * – p<0,05 при сравнении с контрольной группой

При сравнительном анализе гормонального профиля выявлено, что у пациенток 1А подгруппы и контрольной группы по уровню ФСГ достоверных различий не выявлено (5,64 МЕ/мл и 5,04 МЕ/мл соответственно). В 1В подгруппе средний уровень ФСГ достоверно выше, чем в группе контроля (1,6 раза) и составил 7,94 МЕ/мл и 5,04 МЕ/мл соответственно (p<0,05). При сравнении показателей АМГ также выявлены статистически значимые различия (p<0,05). Средний уровень АМГ в 1В подгруппе статистически значимо ниже (2,2 раза) относительно исследуемых контрольной группы (1,78 нг/мл и 3,88 нг/мл соответственно). Достоверных различий между значениями АМГ в подгруппе 1А и контроле не выявлено (p>0,05) (рис. 1).

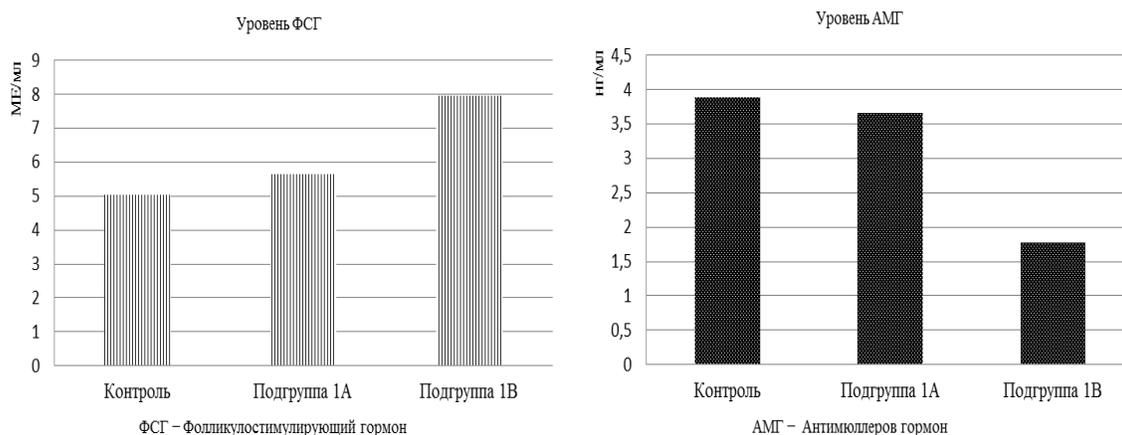


Рис. 1. Гормональный профиль пациенток

Анализируя данные, представленные в табл. 3, можно сделать вывод о том, что показатели биохимических маркеров метаболизма костной ткани в группе женщин с эндометриоидными кистами статистически значимо выше, чем аналогичные показатели в группе контроля (p<0,05). Так, средний уровень В-CrossLaps в 1В подгруппе выше в 1,6 раза по сравнению с пациентками 1А группы, и в 1,9 раза выше по сравнению с пациентками контрольной группы. Остеокальцин у женщин с эндометриоидными кистами в 1,2 раза выше, чем в 1А и контрольной группе.

Таблица 3. Биохимические показатели метаболизма костной ткани

Показатели	Контрольная группа (n=10)	Основная группа (n=30)	
		1А подгруппа (n=15)	1В подгруппа (n=15)
Остеокальцин, нг/мл	19,20±0,64	20±0,77	23±1,17
β-CrossLaps, нг/мл	0,270±0,02	0,320±0,02	0,520±0,04

В результате оценки костной массы по содержанию минералов на единицу площади костной ткани в трех группах исследуемых пациенток статистически значимых достоверных различий не выявлено ($p > 0,05$). Т – критерий в 1А подгруппе составил $0,19 \pm 0,22$ г/см², во 1В подгруппе $0,09 \pm 0,22$ г/см², в контрольной группе $0,22 \pm 0,30$ г/см².

Обсуждение результатов исследования

Представленные данные являются актуальной проблемой современной медицины и позволяют установить у женщин репродуктивного возраста факторы риска по снижению овариального потенциала и нарушению костного метаболизма. Наиболее значимые изменения овариального резерва диагностированы у женщин с эндометриоидными кистами. По мнению Л.В. Адамян с соавт. (2006), эндометриоз в структуре гинекологических заболеваний прочно удерживает 3 место и приводит к значительным нарушениям репродуктивной и менструальной функции, стойкому болевому синдрому, нарушению функции смежных органов, и, как выяснилось в ходе проведенного исследования, к нарушению метаболических процессов костной ткани в сторону ускорения резорбции. В нашей работе доказано статистически значимое снижение уровня АМГ в подгруппе женщин с эндометриоидными кистами (в 2,2 раза) по сравнению с пациентками контрольной группы. Эти данные находят подтверждение в работе Н. Лемоса с соавт. (2008), где было показано, что у пациенток с эндометриозом I и II стадий уменьшен уровень АМГ, что можно объяснить измененным составом фолликулов [13]. Л.Ф. Курило с соавт. (2006) изучали фолликулогенез у пациенток с эндометриозом и установили, что возможно повреждение роста и созревания фолликулов в фетальный период. Кроме того, анализ доступной литературы показал, что функциональное состояние яичников отражает также ФСГ. В ходе нашего исследования констатировано повышение уровня ФСГ в подгруппе 1В в 1,6 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Другие авторы связывают базальный уровень ФСГ выше 8 МЕ/мл с низкими шансами на беременность [15].

Ультразвуковое сканирование является оптимальным неинвазивным методом оценки фолликулогенеза. Высокая разрешающая способность трансвагинальных датчиков позволяет обнаружить фолликулы диаметром от 3 мм, а также установить взаимосвязь между объемом яичника и овариальным резервом [14]. С. Сугор с соавт. (1995) установили, что объем яичника менее 3 см³ и наличие менее 5 антральных фолликулов является неблагоприятным признаком в отношении овариального резерва, свидетельствуя о малом количестве яйцеклеток, способных к оплодотворению.

Ф. Albright (1948) продемонстрировал в своих работах взаимосвязь между снижением минеральной плотности костной ткани и дефицитом половых гормонов. Уровень минеральной плотности костной ткани коррелирует с частотой возникновения переломов и в настоящее время является надежным методом оценки кальциевого баланса [5]. Остеоденситометрия наиболее приемлемый метод диагностики состояния минеральной плотности костной ткани, констатирует состояние минерализации костной ткани на момент исследования. В отличие от денситометрии, биохимические маркеры позволяют судить о скорости и направленности процессов костного метаболизма. В нашем исследовании при измерении минеральной плотности костной ткани методом ультразвуковой денситометрии не выявлено достоверных различий между группами пациенток.

Содержание маркеров остеосинтеза и остеорезорбции у женщин с эндометриоидными кистами был достоверно выше, чем у других исследованных пациенток, что доказывает более серьезное повреждение костного обмена. Этот факт подтверждается также данными литературы о том, что костные биомаркеры могут эффективно и своевременно выявлять лиц с высоким риском переломов [6].

Выводы

1. Женщины в репродуктивном периоде с эндометриоидными кистами составляют особую группу риска по развитию остеопении, низкотравматических переломов и ранней манифестации остеопороза, что связано с дефицитом половых гормонов. Эти пациентки требуют дополнительного динамического наблюдения как гинеколога, так и эндокринолога для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий.
2. У пациенток с эндометриоидными кистами яичников необходимо проводить качественную и количественную оценку степени костеобразования и резорбции с помощью биохимических маркеров костной ткани. Наиболее чувствительным маркером костеобразования является остеокальцин, а резорбции – β -CrossLaps. Биохимические маркеры метаболизма костной ткани могут предсказать риск возникновения переломов в будущем, в некоторых случаях независимо от минеральной плотности костной ткани, измеренной методом остеоденситометрии.
3. Женщинам с эндометриоидными кистами яичников целесообразно определять показатели овариального резерва (фолликулостимулирующий и антимюллеровый гормоны, измерение антральных фолликулов при помощи ультразвукового исследования), для дальнейшей оценки репродуктивного потенциала.
4. Пациентки с доброкачественными образованиями яичников имеют риск снижения овариального потенциала и нарушения костного метаболизма, а при хирургическом лечении увеличивается вероятность усугубления этих состояний. Целесообразно проведение своевременных диагностических и лечебно-профилактических мер для сохранения репродуктивного здоровья и снижения риска переломов в будущем.

Литература

1. Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е., Судаков Д.С. Роль оценки биохимических маркеров костного обмена в контроле лечения постменопаузального метаболизма // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – №6. – С. 39-45.
2. Мазитова М.И. Репродуктивное здоровье после эндовидеохирургического лечения гинекологических заболеваний: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Казань, 2010. – 46 с.
3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Соломатина А.А. и др. Опухоли и опухолевидные образования яичников и их клинические проявления // Российский вестник акушерства и гинекологии. – 2005. – №5. – С. 63-71.
4. Тер-Овакимян А.Э. Современная концепция оказания помощи больным при апоплексии яичника и разрывах доброкачественных кист яичников: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2009. – 46 с.
5. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: Бином. – 2003. – 523 с.
6. Albrand G., Munoz F., Sornay-Rendu E., DuBoeuf F., Delmas P. // Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: The OFELY Study. Bone. – 2003. – V.32, N1. – P. 78-85.
7. Cummings S., Karpf D., Harris F., Genant H., Ensrud K., LaCroix A. et al. Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during with antiresorptive drugs // American Journal of Medical. – 2002. – V.112, N4. – P. 281-289.
8. Eastell R., Christiansen C., Grauer A., Kutilek S., Libanati C., McClung M. et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. – V.26, N3. – P. 530-537.
9. Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B., Delmas P. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: THE OFELY Study // Journal of Bone and Mineral Research. – 2000. – V.15. – P. 1526-1536.
10. Jaques R., Boonen S., Cosman F., Reid I., Bauer D., Black D., et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and non vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: The HORIZON-Pivotal Fracture Trial(PFT) // Journal of Bone and Mineral Research. – 2012. – V.27, N8. – P. 1627-1634.
11. Kanis J. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // Osteoporosis III. – 2002. – V.359. – P. – 1929-1936.
12. Kuivasaari-Pirinen., Anttila M. Ovarian cysts // Duodecim. – 2011. – V.127, N17. – P. 1857-1863.
13. Lemos N., Arbo E., Scalco R., Weiler E., Rosa V., Cunha-Filho J. Decreased AMH and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis // Fertility and Sterility. – 2008. – V.89. – P. 1064-1068.
14. Schwimer S.R., Lebovic J. Transvaginal pelvic ultrasonography // Journal of Ultrasound in Medicine. – 1984. – V.3, N8. – P. 381-383.

15. Van der Steeg J., Steures P., Habbema J., Hompes P., Broekmans F. et al. Predictive value and clinical impact of Basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2007. – V.92. – P. 2163–2168.
16. Vico L., Vanacker J. Sex hormones and their receptors in bone homeostasis: insights from genetically modified mouse models // Osteoporosis International. – 2010. – V.21. – P. 365-372.
17. Waugh E., Lam M., Hawker A., McGowan J., Papaioannou A., Cheung A., Hodsman A., Leslie W. et al. Risk factors for low bone mass in healthy 40-60 year old women: A systematic review of the literature // Osteoporosis International. – 2009. – V.20. – P. 1-21.

Информация об авторах

Ферамузова Эльмира Элифхановна – заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: feramuzova@mail.ru

Иванян Александр Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: ivanyan@bk.ru

Киракосян Лариса Симоновна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kirakosyan.larisa@mail.ru

Густоварова Татьяна Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tanya.prof@yandex.ru

Крюковский Сергей Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: agpsf@smolgmu.ru

УДК 616.831-053.2

ОСОБЕННОСТИ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ЮНОШЕСКОГО ВОЗРАСТА С НАЛИЧИЕМ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В АНАМНЕЗЕ© Косенкова Т.В.¹, Фёдорова Е.А.², Гомбалеvская М.С.², Овчинников Б.В.³¹Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, 6

Резюме: целью работы стало сравнительное исследование показателей биоэлектрической активности головного мозга (амплитудно-частотных характеристик альфа- и бета-ритма, характера медленноволновой активности и её зонального распределения, реакции на фотостимуляцию и гипервентиляцию) у пациентов с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС. Для этого были проанализированы результаты ЭЭГ 40 юношей 17-18 лет в сопоставлении с их же ЭЭГ-архивными результатами 6-7 лет. Проведенные исследования показали, что у большинства пациентов (67%) в возрасте 6-7 лет на ЭЭГ отмечались изменения биоэлектрической активности мозга резидуально-органической природы, которые характеризовались нарушениями альфа-ритма, усилением медленно-волновой активности в виде тета-ритма, особенно при проведении функциональных проб (фотостимуляция и гипервентиляция). При этом характер изменений, выявленных на архивной ЭЭГ (6-7 лет), в 62% случаев сохранялся и в возрасте 17-18 лет; в 22,5% – отмечалось улучшение, а у 15% юношей – ухудшение показателей ЭЭГ в 17-18 лет по отношению в данным, полученным в возрасте 6-7-ми лет. В большинстве случаев изменения биоэлектрической активности головного мозга локализовались преимущественно в передних отделах коры, отвечающих за формирование критико-прогностических возможностей и способности к социальной адаптации.

Ключевые слова: перинатальное гипоксическое поражение ЦНС, дошкольный возраст, юношеский возраст, электроэнцефалограмма

THE FEATURES OF THE ELECTROPHYSIOLOGICAL BRAIN ACTIVITY OF THE CHILDREN OF PRESCHOOL AGE AND ADOLESCENT AGE WITH THE PRESENCE OF PERINATAL HYPOXIC LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN ANAMNESISKosenkova T.V.¹, Fedorova E.A.², Gombalevskaya M.S.², Ovchinnikov B.V.³¹North-Western Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov, Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova St., 2²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Krupskaya St., 28³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 194044, St. Petersburg, Akad. Lebedeva St., 6

Summary: a comparative study of the brain bioelectrical activity rate was conducted and involved 40 patients with the consequences of perinatal hypoxic brain stroke at the age of 6-7 (archival data) and 17-18. The EEG revealed residual organic changes in bioelectric activity of the brain in most of the patients. It shows the development of delayed cortico-subcortical connections and electrogenesis of the brain. Irregular alpha rhythm characteristics and slow wave activity in a form of theta rhythm increasing in response to functional load were taken as correlates of the brain immaturity. The pattern of changes revealed in archival EEG at the age of 6-7 was the same in 62% cases of 17-18 age; there was an improvement in 22.5% cases and deterioration in 15% cases in EEG indexes at the age of 17-18 in comparison to the data of 6-7 age. In most cases the changes in the brain bioelectrical activity located mainly in frontal region of head responsible for critical-predictive capabilities and social adaptation abilities development.

Key words: the perinatal hypoxic CNS lesion, the preschool age, the adolescent age, electroencephalogram

Введение

Перинатальные гипоксические поражения ЦНС вызывают задержку формирования электрической активности головного мозга, несвоевременное устранение которой определяет неблагоприятный отдалённый прогноз психического развития ребёнка, проявляясь, прежде всего, трудностями школьного обучения, социальной дезадаптацией ребёнка и нарушением поведения [7-10]. Применение метода ЭЭГ позволяет оценить степень зрелости нейронального аппарата и динамику корково-подкорковых отношений как показателей функционального состояния мозга, где особую диагностическую значимость приобретают модуляции альфа-ритма, выраженность медленных колебаний (тета-, дельта диапазона) и характер биоэлектрической активности мозга при применении функциональных нагрузок (ритмической фотостимуляции, пробы с гипервентиляцией) [3, 5, 6].

Целью данного исследования стало сравнение индивидуальных особенностей изменений характера биоэлектрической активности головного мозга у пациентов 6-7 и 17-18 лет с наличием перинатального гипоксического поражения ЦНС в анамнезе.

Методика

Исследование проводилось на базе ОГБУЗ «Психоневрологический диспансер» г. Смоленска. Были проанализированы электроэнцефалографические данные биоэлектрической активности головного мозга 40 юношей 17-18 лет в сопоставлении с их же ЭЭГ-архивными результатами в возрасте 6-7 лет. В ходе исследования анализировали клиническое описательное заключение биоэлектрической активности головного мозга (БЭАГМ), амплитудно-частотные характеристики альфа- и бета-ритма (низкочастотного и высокочастотного), характер медленноволновой активности (тета- и дельта диапазона) и её зонального распределения, реакции биоэлектрической активности на фотостимуляцию и гипервентиляцию. Полученные данные статистически не обрабатывались.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе архивного клинического описательного заключения ЭЭГ обследуемых в возрасте 6-7 лет было установлено, что лёгкие диффузные изменения БЭАГМ отмечались у 27,5%, умеренные у 22,5%, а выраженные в 35% случаев. При этом признаки пароксизмальной активности отмечались у 15% обследуемых (табл. 1).

Таблица 1. Особенности клинического описательного заключения биоэлектрической активности у детей, обследованных в разном возрасте (6-7 и 17-18 лет)

Группа	Характер изменений биоэлектрической активности головного мозга							
	Лёгкие диффузные изменения		Умеренные диффузные изменения		Выраженные диффузные изменения		Признаки пароксизмальной готовности	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
6-7 лет (n=40)	11	27,5	9	22,5	14	35	6	15
17-18 лет (n=40)	13	32,5	12	30	11	27,5	4	10

Как видно из представленной таблицы, при анализе описательного заключения ЭЭГ у пациентов в возрасте 17-18 лет отмечалось увеличение количества обследованных с «лёгкими» и «умеренными» диффузными изменениями БЭАГМ при уменьшении количества пациентов с «выраженными изменениями» и «признаками пароксизмальной готовности» (табл. 1).

При сравнении данных клинического описательного заключения ЭЭГ у каждого обследуемого в возрасте 6-7 и 17-18 лет было установлено, что у подавляющего большинства юношей (81%) с «лёгкими диффузными изменениями» БЭАГМ в 6-7 лет отмечалось сохранение клинической

описательной картины и в возрасте 17-18 лет. И только у 19% обследованных произошло изменение описательной картины в возрасте 17-18 лет в сторону ухудшения показателей (из «лёгких диффузных» изменения БЭАГМ перешли в «умеренные»). Пациенты с «умеренными диффузными изменениями» БЭАГМ в возрасте 6-7 лет также в большинстве случаев (67%) сохраняли аналогичную описательную картину ЭЭГ и в возрасте 17-18 лет. Однако у каждого пятого пациента (22%) в данной группе отмечалось улучшение клинической описательной картины – изменения на ЭЭГ регистрировались как «лёгкие диффузные», а в 11% случаев в 17-18 лет были выявлены признаки ухудшения клинической описательной картины ЭЭГ – у пациентов появились признаки пароксизмальной судорожной готовности в лобно-височных областях, что может свидетельствовать о наличии очагов возбуждения (табл. 2).

Таблица 2. Индивидуальные изменения клинической описательной картины ЭЭГ обследованных детей

	Лёгкие диффузные изменения БЭАГМ (17-18 лет)	Умеренные диффузные изменения БЭАГМ (17-18 лет)	Выраженные диффузные изменения БЭАГМ (17-18 лет)	Признаки пароксизмальной готовности (17-18 лет)
Лёгкие диффузные изменения БЭАГМ (6-7 лет)	81%	19%	0	0
Умеренные диффузные изменения БЭАГМ (6-7 лет)	22%	67%	0	11%
Выраженные диффузные изменения БЭАГМ (6-7 лет)	7%	7%	72%	14%
Признаки пароксизмальной готовности (6-7 лет)	33%	50%	0	17%

Большинство пациентов с «выраженными диффузными изменениями» на ЭЭГ в возрасте 6-7 лет (67%) сохранили аналогичные изменения клинической описательной картины ЭЭГ и в возрасте 17-18 лет, а у 14% обследованных произошло изменение описательной картины ЭЭГ в сторону улучшения (у 7% юношей в подростковом возрасте изменения приобрели характер «умеренных», а у 7% – «лёгких»). При этом у 14% юношей в возрасте 17-18 лет на ЭЭГ отмечалось ухудшение описательной картины ЭЭГ из-за наличия пароксизмальной активности в левой теменно-затылочной и правой передне-височной областях, что также указывает на наличие очагов возбуждения. У половины пациентов, которые в возрасте 6-7 лет имели на ЭЭГ признаки «пароксизмальной готовности», в юношеском возрасте изменения на ЭЭГ характеризовались как «умеренные», у 33% – как «легкие» и только 1 пациент сохранил изменения БЭА головного мозга, указывающие на сохранение пароксизмальной активности и в юношеском возрасте (табл. 2).

Таким образом, большинство обследованных пациентов либо сохраняли характер клинической описательной картины, выявленной в возрасте 6-7 лет и в 17-18 лет, либо улучшали ее. Вероятно, это может объясняться высокой нейропластичностью мозга ребенка и его большими компенсаторными возможностями. Это также может свидетельствовать и о том, что степень тяжести последующих отклонений не всегда коррелирует с глубиной дефекта, что также подтверждается результатами исследований Н.А. Бенис и Т.В. Самсоновой (2012). Ухудшение показателей БЭАГМ у юношей в 17-18 лет по сравнению с данными ЭЭГ в возрасте 6-7 лет могут свидетельствовать о недостаточной компенсаторной активности структур мозга у этих пациентов, возможно, связанной с рядом других факторов или причин, что, по мнению Кожушко Н.Ю., замедляет возрастную спонтанную реабилитацию созревания структуры биоритмов и препятствует успешной интегративной деятельности мозга [5].

Исследования ряда авторов свидетельствуют о том, что в норме уже к 7 годам наблюдается завершение формирования альфа-ритма, а после 10 лет альфа-ритм, как правило, соответствует характеристикам взрослого человека, имеет хорошую модуляцию и частоту 10 Гц с преобладающей локализацией в центрально-теменно-затылочной области [2, 6]. Нарушения альфа-ритма могут быть следствием дисфункции подкорковых и стволовых структур, регулирующих БЭАГМ в результате перенесённой перинатальной гипоксии, а отсутствие альфа-ритма может быть признаком возбуждения корковых групп нейронов [4, 5].

Анализ характеристик альфа-ритма по его модуляции на ЭЭГ покоя у пациентов в возрасте 6-7 и 17-18 лет позволил установить, что с возрастом среди обследованных увеличивалось количество респондентов с хорошо и мало модулированным альфа-ритмом, что свидетельствовало о

возрастном формировании активности коры головного мозга (с 52,5% до 73%). Однако, как показали наши исследования, в возрасте 17-18 лет отмечалось увеличение количества пациентов и с отсутствием альфа-ритма на ЭЭГ (с 5% до 12%) (табл. 3).

Таблица 3. Характеристики альфа-ритма детей, обследованных в разном возрасте (6-7 и 17-18 лет)

Возраст n=40	Характеристика альфа-ритма, %									
	Отсутствие альфа-ритма		Фрагментарный альфа-ритм		Немодулированный альфа-ритм		Мало модулированный альфа-ритм		Хорошо модулированный альфа-ритм	
	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%	Абсолютные показатели	%
6-7 лет	2	5	4	10	13	32	9	22,5	12	30
17-18 лет	5	12	0	0	6	15	11	28	18	45

При сравнении характеристик альфа-ритма у каждого обследуемого в возрасте 6-7 и 17-18 лет было установлено, что хорошо модулированный альфа-ритм ЭЭГ покоя, отмечавшийся у 12-ти человек в 6-7 лет, сохранился на ЭЭГ покоя в 17-18 лет у 8-ми человек (66,6%), в то время как у 4-х человек (33%) отмечалось изменение альфа-ритма: у 2-х человек (16,6%) отмечался немодулированный альфа-ритм и у 2-х человек (16,6%) альфа-ритм на ЭЭГ отсутствовал. Мало модулированный альфа-ритм, отмечавшийся у 9 человек на ЭЭГ покоя в возрасте 6-7 лет, сохранился на ЭЭГ в 17-18 лет у 5-ти человек (55,6%), в то время как у 3 человек (33,3%) альфа-ритм улучшился в сторону хорошо модулированного, а у 1 человека (11,1%) на ЭЭГ покоя альфа-ритм отсутствовал. Немодулированный альфа-ритм, отмечавшийся у 13 обследованных на ЭЭГ покоя в 6-7 лет, сохранился у 3-х пациентов (23%) и в 17-18 лет, в то время как у 5-ти человек (38,5%) альфа-ритм улучшился в сторону хорошо модулированного, у 3 детей (23%) – в сторону мало модулированного, а у 2-х (15,4%) детей в 17-18 лет альфа-ритм на ЭЭГ покоя отсутствовал. Фрагментарный альфа-ритм, отмечавшийся на ЭЭГ покоя у 4-х детей в возрасте 6-7 лет, улучшился в сторону хорошо модулированного на ЭЭГ покоя в 17-18 лет только у 1-го пациента (25%), в то время как у 2-х детей (50%) на ЭЭГ покоя в 17-18 лет отмечался мало модулированный альфа-ритм, а у 1-го ребенка (25%) на ЭЭГ покоя в 17-18 лет регистрировался немодулированный альфа-ритм. Отсутствие альфа-ритма, выявленное у 2-х детей в возрасте 6-7 лет на ЭЭГ покоя, в возрасте 17-18 лет не регистрировалось. При этом у 1-го человека альфа-ритм стал хорошо модулированным, а у 1-го – мало модулированным.

Таким образом, в возрасте 17-18 лет на ЭЭГ регистрировалось улучшение показателей БЭАГМ в сторону повышения активности альфа-ритма, что свидетельствует о функциональной зрелости коры головного мозга у большинства обследованных. В то же время у 12% юношей в возрасте 17-18 лет отмечалось отсутствие альфа-ритма на ЭЭГ покоя, что может свидетельствовать о несформированности основного ритма, следствием чего может стать задержка формирования отдельных психических функций. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в группу юношей с отсутствием альфа-ритма в возрасте 17-18 лет попали дети, которые в возрасте 6-7 лет относились к группе с хорошо модулированным ритмом (2 ребенка), мало модулированным (1 ребенок) и немодулированным ритмом (2 ребенка). При этом, в исследование включались только юноши с сохранным интеллектом без грубой органической патологии (табл.3).

Изучение особенностей бета-ритма на ЭЭГ покоя у обследованных в возрасте 6-7 лет показало, что значимых клинических особенностей бета-ритма не отмечалось: у 80% регистрировался асинхронный, симметричный в обоих полушариях бета-ритм средней частоты, средней амплитуды, преобладающий в лобных отделах мозга и у 20 % пациентов отмечалось доминирование бета-ритма высокой частоты и высокого индекса в передних отделах, что может рассматриваться как вариант нормы [4, 6].

При анализе характеристик бета-ритма по результатам ЭЭГ у обследованных пациентов в возрасте 17-18 лет было отмечено, что у большинства (85%) юношей преобладал асинхронный, симметричный в обоих полушариях бета-ритм средней частоты, средней амплитуды с локализацией в лобных отделах мозга. В тоже время у 15% юношей отмечался асинхронный симметричный бета-ритм высокой частоты и высокого индекса в передних отделах ГМ, что

может являться признаком возбуждения корковых групп нейронов и способствовать напряженной работе головного мозга, следствием чего может быть усталость и снижение работоспособности.

Анализ медленноволновой активности у пациентов в возрасте 6-7-лет позволил установить, что на ЭЭГ регистрировалась отдельная медленноволновая активность в виде тета-ритма, имеющего различную выраженность в различных мозговых зонах. Так, у подавляющего большинства обследованных (92,5%) тета-ритм ЭЭГ покоя отмечался в лобных и центральных областях, а у 7,5% – в затылочно-теменно-центральной области (табл.4). Наличие медленноволновой активности, по мнению многих авторов, может указывать на пониженный уровень миелинизации нервных волокон, следствием чего может быть снижение диэлектрических свойств мозга [1, 2, 6].

При анализе медленноволновой активности на ЭЭГ юношей в возрасте 17-18 лет было установлено, что только у 32,5% обследованных отмечался эпизодический тета-ритм, при этом, у 11% обследованных с локализацией в теменно-лобных областях; у 12% – в теменно-центральной области; у 9,5% – в теменных областях (табл. 4).

Таблица 4. Локализация тета-ритма на ЭЭГ покоя у детей, обследованных в разном возрасте (6-7 и 17-18 лет)

Группы n=40	Локализация тета-волн на ЭЭГ покоя							
	Лобно-височная область	Лобно-центральная область	Теменно-лобная область	Теменно-центральная область	Центральная область	Теменная область	Затылочно-теменная область	Отсутствие тета-ритма
6-7 лет	27,5	52,5	0	0	12,5	0	7,5	0
17-18 лет	0	0	11	12	0	9,5	0	67,5

При анализе дельта-волн на ЭЭГ покоя (табл. 5) было установлено, что у 40% детей в возрасте 6-7 лет отмечались единичные дельта-волны, которые локализовались в передне-лобной (14%), задне-височной (13%), затылочной (5%) и затылочно-теменной (8%). Изучение наличия дельта-волн на ЭЭГ покоя у юношей 17-18 лет (табл. 5) показало, что единичные дельта-волны регистрировались только у 17,5% обследованных в лобной (8%), теменно-лобной (4%) и передне-височной (5,5%) области. По мнению ряда авторов, появления дельта-волн может быть следствием постгипоксического изменения коры головного мозга, а также результатом нарушения метаболизма или дисциркуляторных расстройств в системах ликворообращения и кровообращения [1, 2, 6].

Таблица 5. Характеристики дельта-ритма на ЭЭГ покоя детей, обследованных в разном возрасте (6-7 и 17-18 лет), %

Группы n=40	Локализация дельта - волн на ЭЭГ покоя							
	Лобная область	Передне-лобная область	Теменно-лобная область	Передне-височная область	Задне-височная область	Теменно-затылочная область	Затылочная область	Отсутствие дельта-ритма
6-7 лет	0	14	0	0	13	8	5	60
17-18 лет	8	0	4	5,5	0	0	0	73,5

Анализ реакции биоэлектрической активности головного мозга на различные функциональные пробы (ритмическая стимуляция вспышками света от 3 до 30 Гц и гипервентиляция) позволил установить, что у 77,5% детей основной группы в возрасте 6-7 лет на ритмическую стимуляцию отмечалась адекватная реакция активации, что является вариантом нормы. Однако у 15% обследованных регистрировался расширенный, а у 7,5% – суженный диапазон усвоения ритма, что может свидетельствовать о снижении устойчивости функционального состояния мозга у данных пациентов и указывать на нарушение механизмов адаптивной саморегуляции [1, 2, 6].

При изучении реакции биоэлектрической активности головного мозга на различные функциональные пробы (по данным ЭЭГ) у юношей в возрасте 17-18 лет было установлено, что в ответ на ритмическую стимуляцию вспышками света от 3 до 30 Гц у всех 40 пациентов (100%)

отмечалась реакции усвоения ритма на ФС при адекватной реакции активации, что соответствует варианту нормы [1, 2, 6].

Исследование реакции пациентов на гипервентиляцию показало, что у 82,5% детей в возрасте 6-7 лет определялось наличие медленноволновой активности, что может быть связано со сниженной активацией коры больших полушарий. При этом у большинства пациентов (65%) медленноволновая активность регистрировалась либо в виде диффузного распространения тета-волн (32,5%), либо в виде усиления медленноволновой активности в лобно-височных (17,5%) или теменно-затылочных (15%) областях головного мозга. В то же время у 17,5 % пациентов при гипервентиляции значимых изменений на реактивной ЭЭГ не обнаруживалось (табл. 6).

Таблица 6. Локализация тета-ритма на реактивной ЭЭГ при проведении гипервентиляции у детей, обследованных в разном возрасте (6-7 и 17-18 лет)

Локализация тета-ритма при проведении гипервентиляции (HV)	Группы, n=40	
	6-7 лет (%)	17-18 лет (%)
Диффузное распространение	32,5	10
Лобно-височная область	17,5	0
Центральная область	7,5	0
Центрально-теменно-височная	0	20
Теменно-центрально-лобная область	2,5	15
Передне-лобная область	5	27,5
Теменно-затылочная область	15	0
Затылочная область	2,5	5
Значимых изменений не выявлено	17,5	22,5

Применение пробы с гипервентиляцией (ГВ 1 мин, ГВ 3 мин) у обследованных пациентов в возрасте 17-18 лет позволило установить, что у большинства юношей (77,5%) отмечалось наличие медленноволновой активности в виде тета-ритма, имеющего преимущественную локализацию в передних областях полушарий. При этом у 10% юношей тета-ритм был не локализованным (диффузное распространение). У 22,5% пациентов проба с гипервентиляцией не вызывала возбуждения медленноволновой активности, что может свидетельствовать об устойчивости нейронов к ситуативным гипоксическим явлениям, вызываемых пробой с гипервентиляцией, за счёт достаточных собственных резервов (табл. 6).

При сравнении локализации тета-ритма у каждого обследуемого в возрасте 6-7 и 17-18 лет было установлено, что его диффузное распространение, отмечавшееся у 13 (32,5%) пациентов в возрасте 6-7 лет, сохранилось на ЭЭГ в возрасте 17-18 лет только у 2-х юношей (5%), в то время как у 11-ти обследованных (27,5%) отмечалось изменение его локализации: у 3-х юношей (7,5%) тета-ритм выявлялся в центрально-теменно-височной, у 6 (15%) – в передне-лобной и у 2 (5%) – в теменно-центрально-лобной области. Тета-ритм, отмечавшийся на ЭЭГ у 7 пациентов (17,5%) в возрасте 6-7 лет в лобно-височной области, в 17-18 лет изменил свою локализацию: у 4 пациентов (10%) тета-ритм регистрировался в передне-лобной, у 2-х человек (5%) – в теменно-центрально-височной, у 1-го пациента (2,5%) – в теменно-центрально-лобной области. Тета-ритм, зарегистрированный у 3 пациентов (7,5%) в возрасте 6-7 лет в центральной области, в возрасте 17-18 лет также изменил свою локализацию: у 1-го юноши (2,5%) тета-ритм регистрировался в передне-лобной, у 1-го (2,5%) – имел диффузное распространение и у 1-го (2,5%) – располагался в затылочной области. Тета-ритм, отмечавшийся у 1-го обследуемого (2,5%) в возрасте 6-7 лет в теменно-центрально-лобной области сохранил свою локализацию у него и в 17-18 лет. Тета-ритм, отмечавшийся в 6-7 лет в передне-лобной области у 2-х детей (5%) в 17-18 лет изменил локализацию и стал регистрироваться в теменно-центрально-лобной области. Тета-ритм, отмечавшийся у 6-ти человек (15%) на ЭЭГ в 6-7 лет в теменно-затылочной области, в возрасте 17-18 лет у 4-х пациентов тета-ритма на записи ЭЭГ не регистрировался, у 1-го юноши (2,5%) определялся в центрально-теменно-височной области и у 1-го пациента (2,5%) тета-ритм имел диффузное распространение. Тета-ритм, локализованный в 6-7 лет у 1-го ребенка (2,5%) в затылочной области, в 17-18 лет на ЭЭГ не выявлялся. Отсутствие тета-ритма на ЭЭГ в возрасте 6-7 лет у 7-ми (17,5%) детей при обследовании в возрасте 17-18 лет показало, что у 4-х юношей (10%), тета-активность не отмечалась, у 2-х человек (5%) распределение тета-ритма выявлялось в центрально-теменно-височной области и у 1-го пациента (2,5%) – в затылочной области. Таким образом, проведенный анализ изменения распределения тета-волн на ЭЭГ у пациентов в возрасте 17-18 лет по сравнению с периодом 6-7 лет показал, что для большинства пациентов изменение локализации тета-ритма происходило в пределах передне-лобно-центрально-височной коры

головного мозга, даже если тета-ритм в детском возрасте локализовался в теменно-затылочной или затылочной области [5, 8, 12].

Выводы

1. У большинства пациентов с последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС в анамнезе в возрасте 6-7 лет на ЭЭГ отмечались изменения биоэлектрической активности мозга резидуально-органической природы, указывающие на задержку формирования корково-подкорковых связей и электрогенеза мозга, где в качестве коррелятов незрелости мозговых структур выступали не соответствующие норме характеристики альфа-ритма, наличие медленноволновой активности в записи ЭЭГ и признаки пароксизмальной готовности.
2. Особенности, выявленные на ЭЭГ у 77% обследуемых в возрасте 6-7 лет (архивные данные), в 62% случаев сохранялись и в возрасте 17-18 лет, при этом у 22,5% юношей в возрасте 17-18 лет отмечалось улучшение показателей ЭЭГ по отношению к данным в возрасте 6-7 лет (из «средних и выраженных» изменения стали «легкими»); у 15% юношей выявлено ухудшение показателей ЭЭГ (из «легких» стали «умеренными» и «выраженными» со сниженным порогом судорожной готовности).
3. Изменения БЭАГМ у юношей с наличием перинатального гипоксического поражения ЦНС в анамнезе локализовались преимущественно в передних отделах коры головного мозга, которые отвечают за формирование критико-прогностических возможностей и способности к социальной адаптации.

Литература

1. Бенис Н.А., Самсонова Т.В. Клинико-функциональная характеристика недоношенных детей с экстремально-низкой и очень низкой массой тела при рождении и различными сроками гестации // Детская медицина Северо-Запада. – 2012. – №1. – С. 26-29.
2. Благосклонова Н. К., Новикова Л. А. Детская клиническая электроэнцефалография. – М.: Медицина, 1994. – 164 с.
3. Гусева Н.Л., Святогор И.А., Софронов Г.А., Сирбиладзе К.Т. Динамика фоновых и реактивных паттернов ЭЭГ у детей с минимальными дисфункциями мозга до и после сеансов транскраниальной микрополяризации // Медицинский академический журнал. – 2015. – №1. – С. 47-53.
4. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии). Руководство для врачей. М.: МЕДпрессинформ, 2011. – 368 с.
5. Кожушко Н.Ю. Возрастные особенности формирования биоэлектрической активности мозга у детей с отдалёнными последствиями перинатального гипоксического поражения ЦНС // Физиология человека. – 2005. – №1. – С. 5-14.
6. Королёва Н.В., Колесников С.И., Воробьёв С.В. Феноменологический атлас по клинической электроэнцефалографии. – Иркутск: ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН, 2013. – 102 с.
7. Косенкова Т.В., Щелкова О.Ю., Овчинников Б.В. и др. Особенности поведенческой регуляции у юношей, перенёвших перинатальное гипоксическое поражение ЦНС. // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №3. – С. 67-73.
8. Косенкова Т.В. Елисеева И.Н., Гомбалева М.С. и др. Влияние последствий перинатального поражения ЦНС на формирование агрессивного поведения в детском возрасте // Материалы российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт инновации, достижения». – СПб., 2011. – С. 41-57.
9. Косенкова Т.В., Фёдорова Е.А. Особенности эмоционально-волевой сферы юношей, перенёвших перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза, на этапе подготовки к военной службе // Теоретические и прикладные проблемы Клинической психологии. Всероссийская научно-практическая конференция. – 2011. – СПб. – С. 240-241.
10. Косенкова Т.В., Фёдорова Е.А., Овчинников Б.В. «Особенности социально-психологической адаптации юношей призывного возраста с последствиями перинатального поражения ЦНС» // Вестник СПбГМА им. И.И. Мечникова. – 2012. – №2. – С. 96-102.
11. Кошельков Д.А., Мачинская Р.И. Функциональное взаимодействие корковых зон в процессе выработки стратегии когнитивной деятельности. Анализ когерентности тета-ритма ЭЭГ // Физиология человека. – 2010. – №6. – С. 55-60.

12. Фарбер Д.А., Мачинская Р.И. Влияние функционального состояния коры и подкорковых структур головного мозга на системную организацию когнитивной деятельности у детей младшего школьного и подросткового возраста. – М., 2005. – 166 с.

Информация об авторах

Косенкова Тамара Васильевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. E-mail: ilya236@yandex.ru

Фёдорова Елена Александровна – преподаватель кафедры клинической психологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: fedorovaelena@yandex.ru

Овчинников Борис Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО России. E-mail: bobon47@yandex.ru

Гомбалеvская Мария Сергеевна – кандидат психологических наук, преподаватель ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: mary-26-08@yandex.ru

УДК 616.89

СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА, СТРАДАЮЩИХ ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ (НА ПРИМЕРЕ КОНТИНГЕНТА ГЕРОНТОПСИХИАТРИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА)

© Решедько Л.А., Ваулин С.В., Алексеева М.В.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: в статье освещены вопросы суицидального поведения у пожилых пациентов, страдающих психическими расстройствами. Обследовано 62 пациента, поступивших в геронтопсихиатрический стационар. Помимо данных клинического обследования представлены результаты психометрических шкал. Суицидальное поведение оценивалось с помощью шкалы суицидального мышления (SSI) и шкалы суицидальных интенций Пирса (PSIS). Шкала Монтгомери-Асберга (MADRS) и опросник депрессии Бека (BDI) использовались для верификации аффективных расстройств. Определена роль выраженности депрессивных расстройств, подтверждена значимость тревожно-депрессивной симптоматики, показан умеренный и повышенный суицидальный риск у пожилых суицидентов, страдающих психическими заболеваниями. Определены факторы, влияющие на затяжное и хроническое течение суицидального поведения. Описаны типичные способы суицидальных попыток и проявление внутренних форм суицидального поведения в виде суицидальных мыслей, замыслов и желания совершить суицидальную попытку. Проанализированы риски возникновения, развития и рецидива суицидального поведения, варианты течения постсуицидального периода у психически больных пожилого возраста.

Ключевые слова: суицидальное поведение, пожилой возраст, суицидальные попытки, внутренние формы суицидального поведения, постсуицидальный период, тревожно-депрессивные расстройства

ANALYSIS OF SUICIDAL BEHAVIOR IN ELDERLY PATIENTS IN A PSYCHIATRIC HOSPITAL

Reshedko L.A.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the article is devoted to the problems of suicidal behavior in elderly patients with mental disorders. 62 patients, admitted to the Geriatric Department of the Psychiatric Hospital were examined. The data involve clinical examination of patients, using psychometric scales. Suicidal behavior was assessed by the Scale of Suicidal Ideation (SSI) and Pierce's Suicidal Intentions Scale (PSIS). Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) and the Beck Depression Inventory questionnaire (BDI) was used to verify the affective disorders. It was reaffirmed the importance of anxiety and depressive symptoms, determined by the severity of depressive disorders and found a moderate increased risk of suicide in mental status of elderly people suffering from mental illness. Certain actors which have an impact on prolonged and chronic suicidal behavior have been identified. Typical suicide attempts and internal forms of suicidal behavior in the form of suicidal thoughts, ideas and desires to make a suicide attempt were detected as well. We analyzed the risks of occurrence and relapse of suicidal behavior, variants of post-suicidal period in mentally ill elderly people.

Key words: suicidal behavior, elderly, suicidal attempts, self-poisonings, post-suicidal period, depressive disorders

Введение

Суицидальное поведение является одной из значимых проблем, как в медицинской, так и в социально-экономической областях. По данным ВОЗ, в 2012 г. в мире число смертей от самоубийств составило в среднем 11,4 на 100 тыс. населения. В 2014 г. каждые 40 с совершался суицид, а суицидальные попытки совершались во много раз чаще. Однако, с учётом сложностей регистрации суицидов и суицидальных попыток, вероятно, что эти цифры являются заниженными [18]. Значимыми при распределении не только самоубийств, но и покушений на самоубийство оказываются половозрастные характеристики суицидентов [7-10, 12]. Несмотря на то, что основной пик самоубийств приходится на людей зрелого возраста, высока частота самоубийств и среди лиц в возрасте 70 лет и старше – как среди мужчин, так и среди женщин, и составляет 50% и 71% всех смертей от насильственных причин для мужчин и женщин соответственно [5].

Российская Федерация входит в число стран с наиболее неблагоприятной суицидологической ситуацией. Если в начале 90-х гг. количество самоубийств в России составляло 26 на 100 тыс. населения, то к концу 2000 г. составило уже 39,3. Затем индекс стал снижаться, и составлял 32 в 2005 г., 30 в 2006 и 29 в 2007 г. [6]. Интенсивный показатель смертности от суицидов в г. Смоленске в 1994-1995 гг. составлял 38 на 100 тыс. населения, а к концу 2005 г. снизился до 32. Количество суицидальных попыток превысило это число почти в 6 раз [11].

Суицидальная попытка является существенным фактором риска рецидива суицидального поведения, который высок в первый год (и особенно в первые 6 месяцев) после попытки, а каждая 10-ая попытка заканчивается летальным исходом. [4]. По данным Ганнелл и Френкел, риск повторной суицидальной попытки в 20-30 раз выше в первый год после первой [3].

За последние десятилетия в мире отмечается увеличение количества людей пожилого возраста. По оценкам ООН, население мира в возрасте 60 лет и старше насчитывало в 2000 году 600 млн. человек, что почти втрое превышало численность этой возрастной группы в 1950 году (205 млн. человек). В 2009 г. она превысила 737 млн. человек, а к 2050 г. составит более 2 млрд. человек, ещё раз утроившись за период времени в 50 лет. В 2009 г. удельный вес населения 60 лет и старше в среднем по миру составлял 10,8%. По данным Всероссийской переписи населения 2010 г. в России проживало 47,5 млн. чел. в возрасте 50 лет и старше, из которых 61% составляли женщины. С 2002 по 2010 г. общая численность пожилых в этой возрастной группе увеличилась на 5,3 млн. человек, а их доля в общей численности населения повысилась на 4% для мужчин и на 5% для женщин.

Уровень самоубийств, среди людей пожилого и старческого возраста приблизительно в три раза выше, чем среди молодых людей в возрасте от 15 до 24 лет. Эта тенденция характерна для обоих полов, но более выражена у мужчин [2]. По данным ВОЗ на 2012 год количество лиц пожилого возраста в странах с низким и средним уровнем дохода, покончивших жизнь самоубийством составило около 6,2% человек в возрасте 55 лет, около 5% человек в возрасте 70 лет. Среди лиц в возрасте от 55 до 65 лет показатель составлял 6,2% и 5,9% соответственно, а в возрастном периоде от 65 до 70 лет составлял около 5,2%. Среди лиц пожилого возраста от 70 до 75 лет, показатель снижался до 3,7% человек. Количество суицидальных попыток превышает эти цифры в 15-20 раз [5]. Поздний возраст – это время утрат: социального статуса, близких людей, соматического здоровья [1]. Пожилые люди более чувствительны и ранимы, у них легче наступает дезорганизация нервной деятельности, вследствие чего снижаются адаптивные возможности. Присоединение депрессивных расстройств у лиц пожилого возраста определяет значительную суицидальную активность с высокой степенью летальности [9].

Целью исследования явилось совершенствование оказания психиатрической помощи пациентам геронтопсихиатрического стационара, обнаруживающим суицидальное поведение при различных нозологических формах психической патологии. Для этого в ходе исследования изучались суицидальные попытки, совершенные лицами пожилого возраста, вырабатывалась тактика ведения больных в постсуицидальном периоде, оптимизировались методы диагностики суицидального риска, разрабатывались способы психологической и социальной реабилитации, а также меры профилактики суицидальных проявлений у обследуемых. В рамках данного исследования изучались клинико-психопатологические особенности внутренних форм суицидального поведения, определялись факторы и степень суицидального риска, их связь с соответствующим спектром психических расстройств. Составлен психологический портрет суицидентов геронтопсихиатрического отделения с учетом динамики суицидального поведения в пре- и постсуицидальном периодах.

Методика

Осмотрено 62 пациента в возрасте от 55 до 75 лет включительно, поступивших в Смоленскую областную клиническую психиатрическую больницу, согласившихся на участие в исследовании. Обследование проводилось в течение 48 ч. после госпитализации, что в случае совершения суицидальной попытки соответствовало раннему постсуицидальному периоду. Основную группу (31 пациент) составили лица в возрасте от 55 до 75 лет (17 мужчин и 14 женщин), которые поступили в психиатрический стационар в связи с совершенной суицидальной попыткой или имевшие суицидальные попытки в прошлом, а также госпитализированные в психиатрический стационар по основному заболеванию с наличием суицидальных мыслей или намерений независимо от наличия или отсутствия суицидального поведения ранее. Группу сравнения составили пациенты, у которых в анамнезе и на момент госпитализации не выявлено суицидального поведения или суицидальной настроенности. Группы были сравнимы по полу,

возрасту и нозологии. Определение «суицидальная попытка» соответствовала критериям ВОЗ (Bille-Brahe U., 1998). Не обследовались пациенты с выраженной деменцией.

Нозологическая структура изучаемых групп была представлена по МКБ 10 и распределена в порядке убывания по частоте встречаемости: органические психические расстройства, аффективные расстройства, синдром зависимости от алкоголя, расстройства адаптации и шизофренического спектра.

Клинические методы исследования включали сбор анамнестических данных и описание психического статуса больного. Для определения выраженности, доминирования и характеристик помыслов, желаний и планов, связанных с суицидом использовалась шкала суицидального мышления (SSI), состоящая из 19 пунктов, по которым проводится оценка суицидальных наклонностей больного по трехбалльной шкале. Шкала Монтгомери-Асберга (MADRS) использовалась для оценки выраженности депрессии. Суммарный балл от 0 до 15 означал отсутствие депрессии, от 16 до 25 – легкая депрессия, 26-30 – умеренная депрессия, а свыше 30 расценивался как тяжелая депрессия [17]. Таким образом, клинически выраженная депрессия констатировалась, если суммарный балл составлял более 15. Для уточнения уровня суицидальных идей использовался опросник депрессии Бека (пункт суицидальность) (Beck Depression Inventory, Suicide Item; BDI). Стремление к реализации суицидальных мыслей и замыслов, а также степень уверенности в летальности метода суицидальной попытки оценивались по шкале суицидальных интенций Пирса (Pierce Suicide Intent Scale, Pierce, D.W., 1977). Для верификации диагноза использовались инструментальные методы исследования (электроэнцефалография, магнитно-резонансная томография). Результаты обследования с помощью оценочных шкал регистрировались в специально разработанных картах клинко-психопатологического обследования суицидентов пожилого возраста.

При обработке материала, полученного в ходе исследования, использовались методы описательной статистики, методы статистического наблюдения и факторный анализ. Все признаки, подлежащие изучению, измерены в номинальной шкале. Для статистического анализа признаков использовались абсолютные и относительные показатели (проценты). Статистическая обработка проводилась при помощи электронных таблиц программы Microsoft Office Excel.

Результаты исследования и их обсуждение

Контингент обследуемых распределился поровну между жителями сельской и городской местности. Основную группу представили 54,8% мужчин и 45,2% женщин. Средний возраст женщин в основной группе составил $62 \pm 6,2$, а мужчин $62,7 \pm 8,1$ лет и был сопоставим с группой сравнения. Впервые поступили в психиатрический стационар, в связи с совершённой суицидальной попыткой 67,7% пациентов, из них 48,4% были госпитализированы в недобровольном порядке. Повторно поступило по основному заболеванию, с суицидальной попыткой в анамнезе, 11 пациентов (35,5%), из них 13% пациентов поступили в стационар в связи с совершенной суицидальной попыткой. Наличие алкогольного опьянения зарегистрировано лишь у 5,9% обследованных. У 30,6% суицидентов в анамнезе имелся подтверждённый диагноз синдрома зависимости от алкоголя. Анализ медицинской документации и данные опроса позволили выявить 22 пациента основной группы (71%), имеющих тяжёлую соматическую патологию в виде стабильной и нестабильной стенокардии, артериальной гипертензии, хронического бронхита острого и хронического нарушения мозгового кровообращения. В группе сравнения этот показатель составил 66,3%. Ввиду нахождения больных в условиях стационара и приема антипсихотических препаратов, а также последствий перенесенной суицидальной попытки, ухудшается течение хронической соматической патологии.

Анализ психометрических шкал выявил наличие симптомов тревожно-депрессивного синдрома. Количество баллов по шкале MADRS от 20 до 39 баллов набрали 64,5% суицидентов, что соответствует клинически значимой умеренной или выраженной депрессии. Объективные признаки подавленности наблюдались у 90,3% и лишь 54,8% респондентов ощущали подавленность субъективно. Около половины респондентов испытывали трудности включения в активную деятельность. Каждый второй отмечал внутреннее напряжение и испытывал проблемы со сном, а $\frac{2}{3}$ контингента больных эпизодически или постоянно высказывали пессимистические и суицидальные мысли. Наличие тревоги выявлено у 58% пациентов, что подтверждает преобладание тревожно-депрессивной симптоматики. Эти данные соответствуют мнению авторов, что ведущими суицидоопасными синдромами в инволюционном возрасте, следует считать депрессивный, депрессивно-ипохондрический, депрессивно-параноидный [14], а наиболее суицидоопасный – тревожно-депрессивный [15, 16]. Это указывает на необходимость психофармакотерапии и психокоррекции в первую очередь аффективных нарушений у

суицидентов пожилого возраста с учетом особенностей структуры и течения депрессии, для предотвращения рецидивов суицидального поведения. Таким образом, основной стратегией предотвращения суицида среди пожилых людей является эффективное лечение депрессии с сочетанным использованием фармакологических и психологических методов [16].

Количество баллов от 10 до 25 по шкале SSI соответствующее умеренному и повышенному суицидальному риску набрали 64,5% суицидентов. Испытывали желание совершить повторную суицидальную попытку 38,7% больных. Шкала Бека (пункт суицидальность) показала, что 74,2% пациентов посещали суицидальные мысли, которые они не собирались осуществлять, а 16% хотели бы покончить с собой. Анализ результатов шкалы суицидальных интенций Пирса выявил, что более половины (64,5%) респондентов были уверены в летальности способа совершенной попытки.

Изучение способов суицидальных попыток выявило статически значимое ($p < 0,005$) преобладание самоотравлений, как способа суицидальной попытки (рис. 1) и составило 35,49%. Редко избирались самоутопления и электротравмы (соответственно по 5,9%). Промежуточные позиции заняли такие способы ухода из жизни, как саморанения в виде самопорезов (25,8%), самоповешения (19,3%) и падения с высоты (13%).

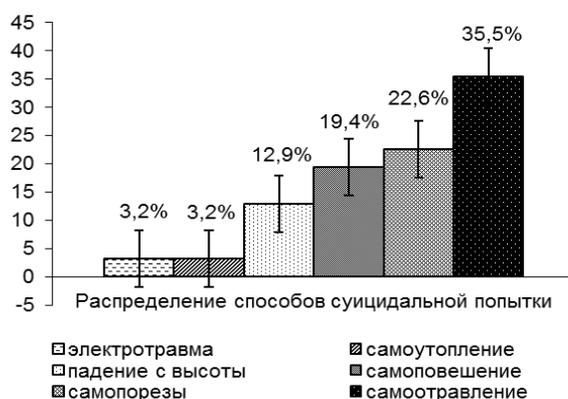


Рис. 1. Распределение контингента по способу суицидальной попытки

Выбор способа суицидальной попытки имел гендерные различия. Женщины в половине всех случаев прибегали к самоотравлениям (50,4%), как правило, лекарственными препаратами. Мужчины приблизительно с одинаковой частотой совершали самоотравления (23,4%), самоповешения (23,5%), и самопорезы (29,4%). Падение с высоты, как способ суицидальной попытки выбрали 21,4% женщин и всего 5,9% мужчин. Электротравмы и самоутопления регистрировались только у мужчин (рис. 2). В целом, мужчины выбирали более жестокие и травмирующие способы суицида, что нередко приводило к осложненному постсуицидальному периоду и требовало оказания медицинской помощи в условиях общесоматического стационара. Чаще суицидальные попытки совершались в вечернее и ночное время (71%), что, вероятно, связано с нарастанием симптомов тревоги и депрессии во второй половине дня, в структуре аффективных расстройств экзогенно-органической и сосудистой природы.

Таким образом, подробные сведения о способе суицида позволяют спрогнозировать динамику и степень выраженности суицидального риска.

Мотивы суицидальных попыток распределились следующим образом: протест или месть выступали как мотив суицидальной попытки в 13% случаев, призыв или поиск сострадания – в 35,5%, избегание страдания или наказания – в 9,7%, а отказ от жизни – 32,2% случаев. Как мужчины, так и женщины, в половине случаев, критически оценивали совершенный ими суицидальный акт. Несмотря на то, что в половине случаев встречались критический и манипулятивный типы постсуицида, гендерный анализ остальных случаев позволил выявить некоторые различия. У 22,6% женщин наблюдался манипулятивный вариант постсуицида, что зачастую приводило к повторным суицидальным актам.

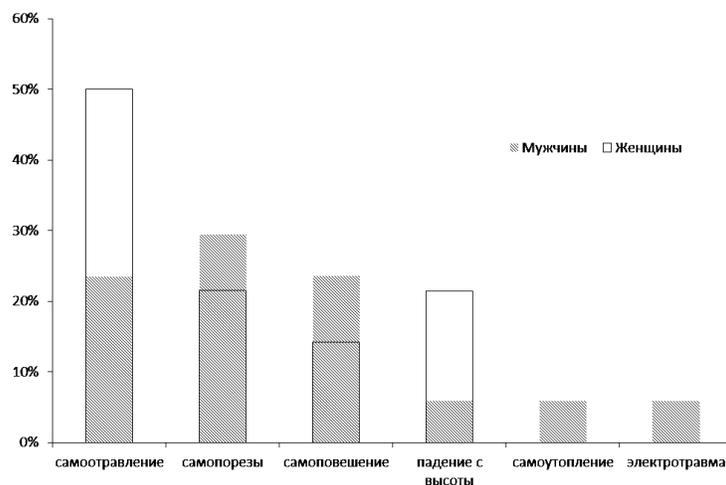


Рис. 2. Распределение способов суицидальной попытки по полу

Напротив, аналитический вариант был нехарактерен для женщин и составил всего 3,2% случаев. У мужчин аналитический и манипулятивный типы встречались одинаково часто (по 9,7%), а у 6,4% мужчин определялся суицидально-фиксированный тип постсуицида (рис. 3).

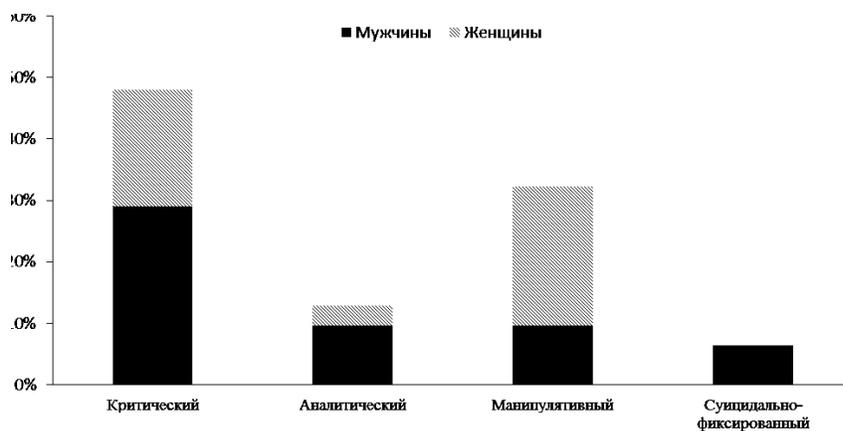


Рис. 3. Распределение вариантов постсуицида по полу

Заключение

Таким образом, несмотря на то, что суицидальное поведение в пожилом возрасте встречается одинаково часто у мужчин и женщин, не зависит от места проживания, суицидальный риск значительно выше у мужчин. К факторам, усугубляющим его степень можно отнести наличие тяжелой соматической патологии и синдрома зависимости от алкоголя. Среди психической патологии пожилого возраста, наиболее суицидоопасными можно назвать органические психические и аффективные расстройства. В структуре аффективных нарушений особое значение имеют симптомы депрессии и тревоги. Последняя, в сочетании с чувством внутреннего напряжения и дискомфорта, нарастанием диссомнии, может явиться пусковым механизмом перехода внутренних форм суицидальности в суицидальный акт. Повышенный суицидальный риск у психически больных пожилого возраста коррелирует с высоким процентом наличия уверенности суицидентов в летальности способа самоубийства и желания совершить повторную суицидальную попытку. Полученные данные позволяют улучшить профилактику и диагностику суицидального поведения в изученной возрастной группе.

Литература

1. Амбрумова А. Г. Психология самоубийства // Социальная и клиническая психиатрия. – 1996. – Т.6, №4. – С. 14-20.
2. Вассерман Д. Напрасная смерть: причины и профилактика самоубийств. – Москва: Смысл, 2005. – 310 с.
3. Ваулин С.В. Терапия суицидального поведения // Врач. – 2011. – №14. – С. 72-74.
4. Ваулин С.В., Алексеева М.В. Факторы, определяющие тактику и стратегию оказания помощи лицам, совершившим суицидальную попытку // Психическое здоровье. – 2009. – №7. – С. 21-28.
5. Лапицкий М. А., Ваулин С. В. Суицидальное поведение. – Смоленск: СГМА, 2000. – 156 с.
6. Лапицкий М.А., Ваулин С.В. Анализ суицидального поведения (геронтологический аспект) // Геронтопсихиатрия на рубеже XXI века (современное состояние и перспективы развития): Сборник тезисов научно-практической конференции. Москва, 25-26 сентября 1997 г. – С. 38-39.
7. Лапицкий М.А., Ваулин С.В. Психопатологическая характеристика лиц, госпитализированных в психиатрические стационары в связи с суицидальной попыткой // Социальная и клиническая психиатрия. – 1997. – Т. 7, №1. – С. 128-129.
8. Лапицкий М.А., Войцех В.Ф., Яковлева С.В., Ваулин С.В. Суицидальные отравления. Эпидемиологические и клинико-токсикологические аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – Т. 14, №1. – С. 28-33.
9. Сравнительная характеристика суицидентов, госпитализированных в психиатрический стационар в 1994 и 2004 годах // Материалы XIV съезда психиатров России. Москва, 2005 г. – С. 435.
10. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Анализ качества оказания суицидологической помощи в сети специализированных психиатрических учреждений // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. – №7. – С. 23-27.
11. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Оценка суицидального риска при госпитализации в психиатрический стационар // Психическое здоровье. – 2012. – №4. – С. 33-36.
12. Цыганков Б.Д., Ваулин С.В. Суициды и суицидальные попытки (клиника, диагностика, лечение). – Смоленск: СГМА, 2012. – 256 с.
13. Akiskal H.S. Factors associated with incomplete recovery in primary depressive illness // Journal Clinical Psychiatry. – 1982. – V.43, N3. – P. 266-271.
14. Girard C. Age, gender and suicide // American Sociological Review. – 1993. – V.58, N5. – P. 553-574.
15. Guelfi G. D. L'evaluation clinique standardisee en psychiatrie, psychopathologie generale. Depression, anxiete et anxiodepression. – Oxford (UK): Health Services Research Unit Oxford University, 1993. – 440 p.
16. Gunnell D, Frankel S. Prevention of suicide: aspiration and evidence // British Medical Journal. – 1994. – N308. – P. 1227-1233.
17. Hawton K, Catalan J. Attempted suicide: a practical guide to its nature and management. 2nd edition. – Oxford: Oxford University Press, 1987. – 564 p.
18. Preventing suicide // A global imperative. – Geneva: World Health Organization, 2014. – P. 14-51.

Информация об авторах

Ваулин Сергей Викторович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sv_vaulin@mail.ru

Алексеева Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: mvalexeeva@yandex.ru

Решедько Леонид Алексеевич – аспирант кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФДПО ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bestrezen@yandex.ru

ОБЗОРЫ

УДК 616.37-002

ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ© Скутова В.А.¹, Данилов А.И.², Феоктистова Ж.А.²¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2²Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: острый панкреатит является актуальной проблемой неотложной абдоминальной хирургии. В течение последних лет в России отмечается возрастание заболеваемости острым панкреатитом. В структуре экстренной хирургической патологии данное заболевание занимает 3 место, уступая острому аппендициту и патологии желчного пузыря, и составляет до 10-16%. По данным литературы, определено около 140 факторов, способных привести к развитию острого панкреатита. У 15-30% больных регистрируются тяжелые деструктивные формы острого панкреатита. Инфицирование очагов панкреонекроза отмечается в 40-50% случаев. Летальность при тяжелом панкреатите составляет 25-40%. До 80% причин смерти пациентов с острым деструктивным панкреатитом обусловлены инфекционными осложнениями брюшной полости и забрюшинного пространства, системными инфекционными осложнениями.

Ключевые слова: острый панкреатит, этиология, диагностика, лечение

ACUTE PANCREATITIS: CURRENT PROBLEMS IN THE DIAGNOSIS AND COMPLEX TREATMENTSkutova V.A.¹, Danilov A.I.², Feoktistova Zh.A.²¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia, 194100, Lithuanian St., 2²Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: acute pancreatitis is a topical problem of emergency abdominal surgery. In recent years, an increase in the incidence of acute pancreatitis has been recorded in Russia. In the structure of emergency surgical pathology of the disease is ranked the 3rd position, behind acute appendicitis and gallbladder disease, and up to 10-16%. According to the literature, it identified about 140 factors that can lead to the development of this disease. In 15-30% patients severe destructive forms of acute pancreatitis are identified. Infection of pancreatic necrosis foci is noted in 40-50% cases. Mortality rate in severe pancreatitis is 25-40%. Up to 80% causes of death in patients with acute destructive pancreatitis are caused by infectious complications of the abdominal cavity and retroperitoneal space and systemic infectious complications.

Key words: acute pancreatitis, aetiology, diagnosis, treatment

Введение

Острый панкреатит (ОП) является актуальной проблемой неотложной абдоминальной хирургии. В течение последних лет в России отмечается возрастание заболеваемости ОП до 80 случаев на 100000 населения. В структуре экстренной хирургической патологии данное заболевание занимает 3 место, уступая острому аппендициту и патологии желчного пузыря, и составляет до 10-16%. У 15-30% больных регистрируются тяжелые деструктивные формы ОП. Инфицирование очагов панкреонекроза отмечается в 40-50% случаев. Летальность при тяжелом панкреатите составляет 25-40%. До 80% причин смерти пациентов с острым деструктивным панкреатитом (ОДП) обусловлены инфекционными осложнениями брюшной полости и забрюшинного пространства, системными инфекционными осложнениями [1-3].

В странах Европы и США показатели заболеваемости ОП и летальности занимают более низкий уровень и в течение последних 5 лет остаются стабильными. Для сравнения, ежегодно в США регистрируется около 17 случаев острого панкреатита на 100000 населения. Число госпитализированных пациентов достигает 100000 в год, из них в 20% клинических наблюдений патологический процесс имеет тяжелый, деструктивный характер. Согласно данным

Американской гастроэнтерологической ассоциации у 1/5 пациентов развиваются тяжелые формы заболевания. Летальность среди госпитализированных пациентов с осложненными формами заболевания достигает 10-30% [1].

Многими исследователями отмечается тенденция к увеличению доли тяжёлых, деструктивных форм ОП, сопровождающихся шоком, полиорганной недостаточностью и требующих проведения комплексных мероприятий интенсивной терапии в условиях специализированных отделений (15-30% пациентов). Неблагоприятным в социальном отношении фактом является преобладание населения трудоспособного возраста среди пациентов с ОП [1, 2].

Этиология острого панкреатита

Этиология ОП является установленной у 3/4 пациентов, 20-25% наблюдений включают идиопатический панкреатит. По данным литературы, определено около 140 факторов, способных привести к развитию данного заболевания. Выделяют: острый алиментарный и алкогольный панкреатит, острый билиарный панкреатит (желчнокаменная болезнь, холедохолитиаз), острый травматический панкреатит (при тупой травме живота, послеоперационный панкреатит при интраоперационном повреждении поджелудочной железы, после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии) и ОП, вызванный иными факторами (аутоиммунные процессы, лекарственные препараты (метилдопа, 5-аминосалицилаты, азатиоприн, циметидин, фуросемид, метронидазол, стероидные и нестероидные гормоны, меркаптопурин), инфекционные заболевания (эпидемический паротит, вирусные гепатиты, цитомегаловирус, бактериальные и грибковые инфекции), васкулиты, аллергические факторы, эндокринные нарушения, врождённые или приобретенные нарушения жирового обмена (гиперлипидемия), заболевания других органов (гастроудоденит, дуоденостаз, дуоденальные дивертикулы, заболевания большого дуоденального сосочка, пенетрация язв, опухоли гепатопанкреатодуоденальной области), острые и хронические нарушения кровообращения с расстройствами микроциркуляции (ишемический панкреатит при распространенном атеросклерозе, тромбозе или аневризме брюшного отдела аорты, шоке), острые отравления и другие) [1-4].

В странах Европы и США наиболее частым является ОП билиарной этиологии, установленный в 45-60% наблюдений. В Российской Федерации билиарное происхождение ОП определяется в 32-45% наблюдений. При этом ведущими патогенетическими механизмами являются нарушение оттока панкреатического секрета и развитие внутритротоковой гипертензии.

Алкогольно-алиментарная этиология выявляется у 35% больных в России и у 13-20% в Западной Европе. В США хронический алкоголизм как причина панкреатита установлен у 67-75% пациентов. Алкогольный панкреатит возникает при ежедневном приеме 120 г алкоголя в течение 2-6 лет. Алкоголь способствует повышению внешней секреции поджелудочной железы (ПЖ) за счет увеличения содержания свободной соляной кислоты, повышения уровней секретина, панкреозимина, гистамина с развитием спазма сфинктера Одди, отёком слизистой большого дуоденального сосочка. Возрастание давления в главном панкреатическом протоке приводит к активизации ферментов поджелудочной железы. Прямое воздействие алкоголя меняет функцию ацинарных клеток, приводит к повышенному синтезу белков, сгущению панкреатического сока, повышению концентрации солей кальция, образованию белковых сгустков, нарушающих отток секрета. Таким образом, ведущими факторами патогенеза ОП алкогольной этиологии являются панкреатическая гиперсекреция, внутритротоковая гипертензия, токсическое воздействие алкоголя на ПЖ, повышение вязкости панкреатического сока, нарушение функционирования печени [1-3].

Все причины поражения ацинарных клеток ПЖ можно объединить в 3 группы: преацинарные факторы (поражения сосудов), обусловленные атеросклерозом, портальной гипертензией, общими расстройствами кровообращения (гипоксия, ацидоз); ацинарные факторы (алкоголь, вирусы, травма ПЖ, метаболические нарушения); постацинарные факторы (нарушение функций большого дуоденального сосочка, общего желчного протока, протока ПЖ и др.).

ОП является полиэтиологическим заболеванием, возникающим как следствие повреждения ацинарных клеток ПЖ, гиперсекреции панкреатического сока и затруднения его оттока с развитием острой гипертензии в панкреатическом протоке с последующим запуском каскада реакций, включающего активацию ферментов ПЖ, лизосомальных ферментов, затем ферментопосредованную активацию калликреин-кининовой системы с образованием гистамина, серотонина, брадикинина и их тканевых эффектов. На фоне нарушений микроциркуляции, системного воспалительного ответа, гипоксии макрофаги, мононуклеары, нейтрофилы продуцируют цитокины. Цитокины, ферменты, метаболиты увеличивают проницаемость кишечной стенки, способствуют транслокации кишечной флоры, поступлению токсинов в

кровоток, депонированию их в различных тканях и органах (почках, легких, печени, головном мозге, сердце, кишечнике и т.д.), вызывая впоследствии полиорганную дисфункцию. Течение заболевания и дальнейший прогноз для пациентов с ОП находятся в зависимости от различных факторов: этиологии, активности, агрессивности и степени выраженности патологического процесса, возраста пациента, наличия у него сопутствующих тяжелых заболеваний, их компенсации, сроков и эффективности лечебно-диагностических мероприятий и других причин [1-4].

Классификация острого панкреатита и его осложнений

Основу современной клинической классификации ОП составляют внутрибрюшные и системные осложнения с учетом фазового развития воспалительного и некротического процесса с оценкой распространенности и характера поражения ПЖ, забрюшинного пространства и брюшной полости. Выделяют острый интерстициальный (отечный) панкреатит, острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз) стерильный, острый деструктивный панкреатит (панкреонекроз) инфицированный.

По характеру некротического поражения: 1) жировой, 2) геморрагический, 3) смешанный.

По распространенности поражения: 1) интерстициальный отек железы, 2) мелкоочаговый (объем поражения поджелудочной железы по данным УЗИ и КТ < 30%, 3) крупноочаговый 30-50%, 4) субтотальный 50-75%, 5) тотальный некроз > 75%).

По локализации поражения: 1) с поражением головки, 2) тела, 3) хвоста, 4) всех отделов ПЖ.

К осложнениям ОП местного характера относят следующие:

I. В доинфекционную фазу заболевания: 1) парапанкреатический инфильтрат, 2) ферментативный (абактериальный) перитонит, 3) асептическая флегмона забрюшинной клетчатки, 4) аррозивное кровотечение (внутрибрюшное и в желудочно-кишечный тракт), 5) стерильная псевдокиста.

II. В фазу инфицирования: 1) панкреатогенный абсцесс (забрюшинных клетчаточных пространств, брюшной полости), 2) септическая флегмона забрюшинной клетчатки (парапанкреатической, параколической, паранефральной, тазовой), 3) фибринозно-гнойный перитонит, 4) внутренние и наружные панкреатические, 5) желудочные и кишечные свищи, 6) аррозивное кровотечение (внутрибрюшное и в желудочно-кишечный тракт), 7) инфицированная псевдокиста.

Осложнения системного характера: 1) панкреатогенный шок при стерильном панкреонекрозе и его местных осложнениях, 2) инфекционно-токсический (септический) шок при инфицированном панкреонекрозе его местных осложнениях, 3) полиорганная недостаточность.

Диагностическая и лечебная тактика основывается на верифицированной степени тяжести состояния пациента. Классификация, принятая в Атланте в 1992 г., была пересмотрена в 2012 г. Использование данной классификации многим клиницистам представлялось неоптимальным. Специалистами из 49 стран была разработана новая «детерминантная» классификация, базирующаяся на фактических местных и системных параметрах тяжести состояния применительно к ОП (табл. 1). Локальная детерминанта тяжести: присутствует ли (пери)панкреатический некроз, стерильный или инфицированный. Системная детерминанта: имеется ли органная дисфункция, транзиторная либо персистирующая. В зависимости от сочетания детерминант устанавливается тяжесть состояния пациента и прогноз течения заболевания, дополнительно вводится 4 критическая степень тяжести [5, 6].

Диагностика острого панкреатита

Диагноз ОП может быть установлен при наличии 2-х из следующих 3-х критериев: 1) интенсивная постоянная боль в эпигастральной области, часто иррадиирующая в спину, часто сопровождающаяся тошнотой и рвотой и требующая назначения наркотических анальгетиков, 2) более чем 3-кратное повышение уровня липазы (или амилазы) крови, 3) характерные для ОП изменения по данным трансабдоминального ультразвукового исследования (УЗИ), контрастной компьютерной томографии (КТ) или реже магнитно-резонансной томографии (МРТ). Использование методов визуализации необходимо у пациентов с небольшим увеличением уровня энзимов. Концентрации панкреатических ферментов не коррелируют с тяжестью заболевания.

В соответствии с Атлантскими критериями диагноз ОП должен быть верифицирован в течение 48 часов после госпитализации пациента. В процессе сбора анамнеза необходимо определить предшествующую желчекаменную болезнь, употребление алкоголя и лекарственных препаратов, а также перенесенные ранее вирусные инфекции [6, 7].

Таблица 1. Классификация панкреатита

Степень тяжести	Классификация Атланта 1992 г.	Пересмотренная классификация Атланта 2012 г.	Детерминантная классификация
Легкая	Отсутствует органная недостаточность или местные осложнения	Отсутствует органная недостаточность, местные или системные осложнения	Отсутствует некроз поджелудочной железы и органная недостаточность
Средняя		Транзиторная органная недостаточность (<48 ч.) и/или местные или системные осложнения без персистирующей органной недостаточности (>48 ч.)	Стерильный панкреатический или перипанкреатический некроз и/или транзиторная органная недостаточность (<48 ч.)
Тяжелая	Местные осложнения и/или органная недостаточность (ЖКТ-кровотечения > 500 мл/24 ч.; шок (САД ≤ 90 мм рт. ст.); РаО ₂ ≤ 60 мм рт. ст.; креатинин ≥ 194,5 мкмоль/л)	Персистирующая органная недостаточность (>48 ч.); недостаточность одного органа или полиорганная недостаточность (не менее 6-8 баллов по шкале Маршалла)	Инфицированный панкреатический или перипанкреатический некроз или персистирующая органная недостаточность (>48 ч.)
Критическая			Инфицированный панкреатический или перипанкреатический некроз и персистирующая органная недостаточность (>48 ч.)

Объективная оценка тяжести заболевания и прогнозирование его дальнейшей динамики имеют чрезвычайно важное значение в лечении больных ОП, так как это определяет возможность выделить группу пациентов, нуждающихся в мероприятиях интенсивной терапии в условиях специализированных отделений, а также требующих проведения неотложного хирургического вмешательства. При несвоевременном оказании неотложной помощи пациентам с ОП имеется тенденция к резкому возрастанию летальности при осложненных формах заболевания.

Балльная оценка тяжести заболевания на основании интегральных шкал физиологического состояния больного ОП (Ranson, BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis), APACHE II-III) позволяет повысить точность прогнозирования исхода заболевания, развития тяжелых форм, а также постнекротических осложнений до 70-80%. Многопараметрическая система Ranson (24 ч. для получения полного объема информации) считается «золотым стандартом» диагностики тяжелого панкреатита в зарубежных клиниках. При значениях шкалы Ranson более 4 баллов развитие ОП имеет осложненный характер. Использование указанных систем в России ограничено в связи с низкой оснащенностью большинства лечебных учреждений [8].

При поступлении пациента в клинику необходимо выполнение комплекса лабораторных исследований, включающего: клинический анализ крови, биохимический анализ крови (амилазу/липазу, глюкоза, альбумин, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, креатинин, мочевины, электролиты, С-реактивный белок), коагулограмму, анализ газов артериальной крови (при сатурации < 95% или тахипноэ). Для идентификации некроза и инфицирования ткани ПЖ в настоящее время доступно для применения большое количество биохимических маркеров (прокальцитонин, С-реактивный белок, кальций, ИЛ-10, ИЛ-18, глюкоза, фосфолипаза А2, карбоксипептидаза, трипсиноген и др.), а также данные бактериологического анализа биоматериала, полученного при тонкоигльной пункции забрюшинного пространства под контролем УЗИ или КТ [6].

УЗИ является наиболее доступным, скрининговым инструментальным методом исследования органов брюшной полости, в том числе поджелудочной железы. Современное УЗИ-оборудование, имеющее компьютерную цифровую обработку изображения, позволяет на высоком визуальном уровне оценить состояние поджелудочной железы, билиарной системы, выявить парапанкреатические изменения, наличие свободной жидкости в брюшной полости, исключить

другую абдоминальную патологию. В качестве альтернативного метода выявления желчекаменной болезни и холедохолитиаза может быть использовано эндо-УЗИ [3, 9, 10].

КТ с контрастным усилением необходима для верификации диагноза и осложнений, распространенности патологического процесса, определения степени тяжести состояния пациента. Чувствительность и специфичность КТ в значительной степени колеблется в зависимости от стадии заболевания и составляет 80-90%. Используемые при КТ параметрические шкалы позволяют оценить степень панкреатических и перипанкреатических воспалительных изменений (шкала Balthazar), экстрапанкреатические осложнения (шкала мезентериального отека и перитонеальной жидкости, шкала экстрапанкреатических воспалительных изменений) (табл. 2). Выполнение КТ в качестве скринингового метода при поступлении пациента в стационар только для определения степени тяжести не рекомендуется. Ранняя КТ (в течение 72 ч. от начала заболевания) не позволяет верно оценить состояние ПЖ, наличие возможных осложнений. Ранняя КТ показана только для дифференциальной диагностики ОП, исключения других угрожающих жизни патологий [11].

Таблица 2. Индекс тяжести панкреатита по Balthazar-CTSI (CT Severity Index), определенный при проведении компьютерной томографии

Степень А	нормальная поджелудочная железа – 0 баллов
Степень В	увеличение размеров поджелудочной железы, локальное или диффузное – 1 балл
Степень С	воспалительные изменения в парапанкреатической клетчатке – 2 балла
Степень D	предыдущие изменения и единичное жидкостное образование – 3 балла
Степень E	2-х и более жидкостных образования/газ в поджелудочной железе/ парапанкреатической клетчатке – 4 балла

Лечение острого панкреатита

Основными направлениями в лечении пациентов с ОП являются ранняя активная инфузионная терапия, адекватная анальгезия, коррекция электролитных и метаболических нарушений, оксигенация, поддерживающее лечение и мониторинг с целью раннего выявления и контроля местных и системных осложнений. Для проведения мероприятий комплексного лечения пациенты с ОП средней и тяжелой степени тяжести должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии.

Эндотоксикоз является основным звеном в развитии клинической картины ОП, поэтому ведущая роль в лечении принадлежит активной (агрессивной) инфузионной терапии. Инфузионная терапия максимально эффективна в первые 12-24 ч. от начала заболевания; целями ее, помимо детоксикации, являются восстановление гемодинамики, регидратация, коррекция электролитных нарушений.

Важное значение, особенно на ранних этапах лечения пациентов с ОП, имеет адекватная анальгезия. В настоящее время отсутствуют серьезные рандомизированные исследования, определяющие наиболее эффективные анальгетики при ОП. При значительной выраженности боли рекомендовано парентеральное введение наркотических анальгетиков [7, 12].

Российские рекомендации включают применение октреотида или антиметаболитов (5-фторурацил) для блокирования функции ПЖ в течение первых 5 дней. Однако согласно европейским многоцентровым рандомизированным исследованиям клиническая эффективность октреотида в отношении исхода или прогрессирования панкреатита не является доказанной.

Также в России в лечении ОП иногда используются ингибиторы протеаз (контрикал), медикаментозный эффект которых при ОП также не доказан в сравнении с плацебо [2, 7].

Применение антибактериальных и фунгицидных препаратов при ОП с профилактической целью при отечном ОП и стерильном панкреонекрозе не показано. Выбор антибактериального препарата при ОП основывается на наличии широкого спектра действия и способности к селективному проникновению в ткань поджелудочной железы через гематопанкреатический барьер. При деструктивных формах панкреатита применяются антибиотики с умеренной активностью (препараты, концентрация которых превышает МПК для многих возбудителей при панкреонекрозе) – защищенные пенициллины широкого спектра (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим),

цефалоспорины IV поколения (цефепим) и высокой активностью (препараты создают концентрации в ткани ПЖ, значительно превышающие МПК для большинства возбудителей при панкреонекрозе) – фторхинолоны (пefлоксацин, цiproфлoксацин), карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем), комбинированная антибактериальная терапия цефалоспорины III-IV поколения с метронидазолом. Следует отметить, что аминогликозиды, аминопенициллины и цефалоспорины I поколения не создают минимальной подавляющей концентрации в ткани ПЖ для большинства возбудителей после внутривенного введения. При поражении ПЖ, оптимально внутривенное ведение антибактериальных препаратов [2].

Длительность антибактериальной терапии определяется сроком полного регресса симптомов системной воспалительной реакции. Целенаправленная антибактериальная терапия также необходима при наличии очагов внепанкреатической инфекции (холангит, катетер-инфекции, пневмонии, инфекции мочевыводящих путей и т.д.) [13, 14].

Важную роль в лечении ОП имеет раннее энтеральное питание, позволяющее предотвратить нарушение функции кишечного барьера с транслокацией бактериальной флоры из желудочно-кишечного тракта, атрофию энтероцитов, иммуносупрессию. Голодание усиливает темпы липолиза, вызывает развитие гиподиспротеинемии, метаболического ацидоза, усугубляет дегенеративные изменения в ПЖ. При легком ОП питание через рот следует вводить после купирования боли и диспепсических явлений. При тяжелых формах ОП предпочтительнее осуществлять нутритивную поддержку в ранние сроки заболевания через назоеюнальный зонд, нежели переводить пациента на полное парентеральное питание. Полное парентеральное питание приемлемо только в случаях непереносимости энтерального питания пациентом (увеличение уровней амилаз- и липаземии, стойкий парез кишечника, диарея, аспирация) [13, 14].

Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, срочную эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) – в течение 24 ч. следует проводить у пациентов с билиарным панкреатитом, сопровождающимся клиникой холангита. ЭРХПГ в течение 72 ч. выполняется при подозрении на обтурацию общего желчного протока конкрементом (определяющийся методами неинвазивной визуализации конкремент общего желчного протока, дилатация общего желчного протока, желтуха). При этом выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия с литоэкстракцией (ЭПСТЛТ). При невозможности выполнения ЭРХПГ с ЭПСТЛТ минимально инвазивным методом является наружное дренирование общего желчного протока. Окончательное хирургическое лечение (холецистэктомия) должно быть выполнено в той же госпитализации, если это возможно, или отсрочено, не позднее чем через 2-4 нед. после выписки.

В соответствии с современными представлениями, при ОДП рекомендовано использование мини-инвазивных методов санации и дренирования. Пациентам со стерильным панкреонекрозом при наличии ферментативного перитонита и оментобурсита может быть выполнена лапароскопическая санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки. При инфицированном панкреонекрозе выполняются плановые санации и дренирования гнойно-септических очагов, некрсеквестрэктомии пункционно под УЗИ и рентгенологическим контролем, посредством минидоступов, лапароскопически [14].

Заключение

Заболевания ПЖ являются одними из наиболее распространенных поражений органов пищеварения. Причины поражения ПЖ многообразны и охватывают различные категории населения. Важным социальным фактором является большое количество среди пациентов с панкреатитом людей молодого и среднего трудоспособного возраста.

В последние годы исследователями большое внимание уделяется разработке новых критериев оценки тяжести состояния пациента, созданию новых модификаций классификации ОП. Также рассматриваются новые алгоритмы диагностических и лечебных мероприятий. В основе лечения лежат комплексные методы: активная инфузионная терапия, антимикробная химиотерапия с использованием препаратов с высоким уровнем проникновения через гемато-панкреатический барьер, ранняя энтеральная нутритивная поддержка, малоинвазивные хирургические методы лечения.

Длительные нарушения функции поджелудочной железы могут приводить к развитию хронических изменений, проявляющихся в виде хронического кальцифицирующего панкреатита, хронического воспалительного панкреатита или хронического обструктивного панкреатита, что

обуславливает необходимость в грамотном ведении пациентов с факторами риска поражения поджелудочной железы.

Литература

1. Скутова В.А., Абросимов С.Ю., Чайковский Ю.Я. Острый деструктивный панкреатит как актуальная проблема urgentной абдоминальной хирургии // Вестник СГМА. – 2011. – №1. – С. 68-70.
2. Скутова В.А., Абросимов С.Ю., Касумьян С.А., Чайковский Ю.Я. Вопросы лечебно-диагностической тактики и прогнозирования септических осложнений при остром деструктивном панкреатите // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Т.14, №4. – С. 351-357.
3. Соколова О.В., Гудемович В.Г., Диомидова В.Н., Петрова О.В. Острый панкреатит в раннем послеоперационном периоде: причины, особенности течения, профилактика // Вестник Чувашского университета. – 2012. – №3. – С. 498-507.
4. Власов А.П., Бардина И.В., Начкина Э.И. Патогенетические основы прогнозирования острого панкреатита // Фундаментальные исследования. – 2011. – №5. – С. 28-36.
5. Фирсова В.Г., Паршиков В.В., Градусов В.П. Острый панкреатит: современные аспекты патогенеза и классификации // Современные технологии в медицине. – 2011. – №2. – С. 127-134.
6. Саганов В.П., Гунзынов Г.Д., Хитрихеев В.Е., Санжиев Б.Ц. Острый панкреатит: лабораторные методы исследования // Вестник Бурятского государственного университета. – 2011. – №12. – С. 81-85.
7. Паршиков В.В., Фирсова В.Г. Острый панкреатит: современные подходы к консервативному лечению // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т.5, №2. – С. 478-485.
8. Janisch N.H. Advances in management of acute pancreatic // Gastroenterology clinics of North America. – 2016. – V.45, N1. – P. 1-8.
9. Lankisch P.G., Apte M., Banks P.A. Acute pancreatitis // The Lancet. – 2015. – V.386, N9988. – P. 85-96.
10. Thoeni R. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment // Radiology. – 2012. – V.262, N3. – P. 751-764.
11. Baker S. Diagnosis and management of acute pancreatitis // Critical care and resuscitation. – 2004. – N6. – P. 17-27.
12. Brivet F., Emilie D., Galanaud P. The parisian study group on acute pancreatitis: Pro- and antiinflammatory cytokines during acute severe pancreatitis. An early and sustained response, although unpredictable of death // Critical care medicine. – 2009. – V.27, N7. – P. 749-755.
13. Ivauen W. Acute pancreatitis: Conservative therapy // Therapeutische Umschau. – 2008. – N5. – P. 112-116.
14. Vege S., Fletcher J., Talukdar R., M. Sarr. Peripancreatic collection in acute pancreatitis: correlation between computerized tomography and operative findings // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – V.6, N34. – P. 4291-4296.

Информация об авторах

Скутова Валерия Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры общей хирургии с курсом эндоскопии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: skutova.valery@yandex.ru

Данилов Андрей Игоревич – ассистент кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dr.DanAndr@yandex.ru

Феоктистова Жанна Алексеевна – лаборант-исследователь научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: feoktistova.anna85@mail.ru

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 618.2-07+396.6

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ В ДОРЕВОЛЮЦИОННОЙ РОССИИ: ОТ ТРАДИЦИОННЫХ ПРАКТИК К МЕДИЦИНСКОМУ ЗНАНИЮ

© **Мицюк Н.А., Покусаева В.Н.**

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 219014, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: цель статьи состояла в изучении трансформации проведения беременности под влиянием развития научного знания во второй половине XIX-начале XX в. Основными источниками явились дореволюционные научные, научно-популярные издания по акушерству, «истории болезни», женские нарративы.

Рационализация репродуктивного поведения к началу XX в. выразилась в сокращении числа деторождений, повышении возраста первой беременности, широком распространении средств контрацепции. Вследствие развития научного знания происходила медикализация состояния беременности представительниц высших слоев общества. Особую значимость приобретало «экспертное» знание, носителями которого становились профессиональные врачи и акушерки. Беременность ими стала рассматриваться не как естественное состояние, а как особая патология женского организма, требовавшая врачебного контроля и вмешательства. Врачебный патронаж беременных, сдача анализов, чтение специальной медицинской литературы, новый рацион питания, особые приспособления для сохранения красоты тела, подготовка к родам, новые манипуляции с собственным телом отражали трансформацию повседневности беременных. Наметился процесс коммерциализации материнства. Роженицы из интеллигентных классов с подозрением относились к стационарным родам, предпочитая домашние роды.

Ключевые слова: медикализация беременности, история родов, история акушерства, роженица

CONDUCT OF PREGNANCY IN PRE-REVOLUTIONARY RUSSIA: FROM TRADITIONAL PRACTICE TO MEDICAL KNOWLEDGE

Mitsyuk N.A., Pokusaeva V.N.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: the purpose of the article was to study the transformation of the conduct of pregnancy under the influence of scientific knowledge in the second half of the 19th beginning of the 20th century. The main sources were the pre-revolutionary scientific, popular scientific publications on obstetrics, "medical history", female narratives.

Rationalization of reproductive behavior by the beginning of 20th century consisted in reduce the number of childbirths, increase of age of first pregnancy, widespread dissemination of contraception. Practices related to pregnancy, more subjected to medicalization. The special significance acquired "expert" knowledge of the professional doctors and midwives. They did not consider pregnancy as a natural condition, but as a special pathology of the body, requiring medical supervision and intervention. Medical patronage of pregnant, testing, reading special medical literature, the new diet, special adaptations to preserve the beauty of the body, preparation for childbirth, new manipulation of one's own body reflect the transformation of everyday life of the pregnant noblewomen in the direction of medicalization. Women in labor from intelligent classes were suspicious of stationary childbirth, preferring home birth.

Key words: medicalization of pregnancy, history of childbirth, history of obstetrics, parturient

Введение

Состояние беременности не только значительный опыт в жизни женщины, но и важнейшая кросскультурная практика в истории человечества. Трансформация проведения беременности и подготовки к родам иллюстрирует значимые процессы как в истории медицины, так и в социально-экономической, духовной сфере жизни общества. Результатом развития медицинских знаний в области акушерства, гинекологии, эмбриологии, гигиены в XIX в. стало их активное внедрение в повседневную жизнь общества. Происходила институционализация поведения роженицы, которая всё меньше ориентировалась на традиции и обычаи, всё больше доверяя

экспертному знанию, которое представляли дипломированные врачи, акушеры. Социальная и культурная история беременности и родов вызывает устойчивый интерес зарубежных историков медицины [32-34], которые обращают внимание не только на развитие медицинских знаний в данной области, но и на процесс медиализации состояния беременности, на характер проведения беременности, поведения роженицы, взаимодействия врача и «пациента». В отечественной историографии темы, связанные с историей деторождения, скорее, представлены в исследованиях историков повседневности, исторических антропологов и гендерных историков [1, 6, 21, 22], которые мало известны историкам медицины [26].

Методика

Следуя подходам социальной истории медицины [35], историко-антропологическому, социально-конструктивистскому, цель представленной работы состоит в изучении трансформации поведения беременности со второй половины XIX до начала XX в. в связи с развитием медицинского знания. Актуальными методами явились дискурсивный анализ, биографический, метод истории повседневности, метод анализа нарративных текстов, а также метод сбора акушерского анамнеза в исторической ретроспективе. В центре исследовательского интереса – представительницы интеллигентных слоев российского общества, так как именно в данной социальной прослойке происходила рецепция научных идей в отношении образа жизни и поведения беременных. Основными источниками исследования явились дореволюционные научные, научно-популярные издания по акушерству, репродуктивному здоровью и гигиене, «истории болезни», женские нарративы (дневники, воспоминания), на страницах которых авторы описывали собственный опыт беременности.

Результаты исследования

Формирование материнского культа в России на протяжении второй половины XIX в., популяризация «сознательного материнства», рост числа «детоцентристских» семей, распространение популярной медицинской литературы неминуемо оказывали влияние на традиционных практиках проведения беременности и подготовки к родам. Происходил процесс медиализации беременности. Под медиализацией в данной статье (термин введен в научный оборот в социальную историю медицины под влиянием социологического и историко-философского дискурсов в 1970-е гг. [29, 36]) подразумевается процесс «втягивания» всё большего числа женщин в сеть медицинского обеспечения [3] и развитие медицинского контроля над их репродуктивным поведением [27].

Анализ количества детей в интеллигентных семьях горожан показывает, что на протяжении XIX в., особенно со второй половины, происходит существенное сокращение числа деторождений в жизни женщины, а вслед за ним и возраста первой беременности. Столичный врач В.Н. Бензенгр, занимаясь медицинской статистикой, указывал на то, что в среднем на одну дворянку приходилось 4 деторождения [2], в то время, как по данным дореволюционного врача Д.Н. Жбанкова, плодовитость женщины из семей сельского духовенства составляла 9,8 детей на одну женщину [13]. Развитие научных представлений о зачатии, появление искусственных средств, ограничивших деторождение, их свободная продажа в России также способствовали сокращению числа беременностей в жизни интеллигентных женщин [20]. Для просвещённой части дворянства идеологическим обоснованием целесообразности сокращения деторождений стала популярная в Европе идея «социального неомальтузианства», согласно которой контроль над рождаемостью является важным условием благосостояния общества [11]. Сокращение числа деторождений в жизни женщин отражалось на медицинской терминологии. В медицинских отчетах родильных отделений начала XX в. к «многоразавшим» стали относить рожавших более двух раз.

Сокращение числа беременностей, активное развитие гинекологии и акушерства приводят к существенным изменениям традиционного поведения рожениц и оказывают влияние на ведение беременности. В начале XX в. в научно-популярной литературе появлялось все больше работ на тему гигиены беременных. Рекомендации авторов были рассчитаны на женщин из высших слоев общества. Автор классического учебника по акушерству Н.И. Побединский отмечал, что «женщины достаточного класса при доброй воле легко могут соблюдать все вышеуказанные предписания» [23]. Впервые в медицинских изданиях беременность трактовалась как важный период в жизни женщины, который требует особого поведения, использования специальных гигиенических средств, а также сосредоточения сил, знаний и эмоциональных переживаний.

Эгодокументы, принадлежавшие женщинам второй половины XIX-начала XX в., демонстрируют повышенное внимание авторов к самому процессу протекания беременности. «Новые матери»

стремились быть экспертами в вопросах ухода за детьми и их воспитания. Накануне родов, например, дворянка Е.Н. Половцова вела подготовку к деторождению, словно готовилась к сдаче экзамена в университет, «дни напролет штудировав» книги по гигиене детского возраста, по уходу за новорожденными (Отдел рукописей Российской национальной библиотеки (ОР РНБ). Ф. 601. Оп. 1. № 56. Л. 68об).

Одной из первых сложностей, с которой сталкивались женщины, было определение самого факта беременности. Практика гинекологического консультирования была мало распространена. Для дворянок врачебные осмотры столь интимного характера являлись унизительной процедурой, к которому они прибегали в исключительных случаях. Диагностика беременности («доказательства беременности»), несмотря на развитие акушерских знаний, в подавляющем большинстве оставалась традиционной. Женщины в исключительных случаях обращались к врачу для подтверждения состояния беременности. Врачи выделяли «сомнительные» (тошнота, расстройство пищеварения, непереносимость запахов, извращение вкуса, невралгии, ослабление слуха и зрения, головокружение), «вероятные» (остановка месячных, увеличение объема живота и размера матки и др.), «верные» (прослушивание сердцебиения плода и его шевеление) и «положительные» признаки беременности [31]. Во врачебной среде существовал особый термин, обозначавший нервные расстройства беременных, – «родильно-лихорадочное состояние» (термин «токсикоз беременных» вошел в употребление только в 1910-е гг.). В то же время основными признаками для подавляющего большинства женщин являлись отсутствие регул и ухудшение общего самочувствия (тошнота, нервные срывы, головные боли и пр.). Между тем задержка менструаций была частым явлением в их жизни. Вследствие специфики женской одежды, состоявшей в ношении туго затянутого корсета, а также субтильной комплекции дворянок регулы могли пропадать (состояние аменореи) или задерживаться без явных на то причин. Для врачей остановка менструации также не являлась абсолютным признаком беременности, о чем они писали: «Как известно, менструации могут исчезнуть при душевных возбуждениях, простуде, чрезмерных напряжениях, бледной немочи и при многих тяжелых заболеваниях» [28].

Гинекологи приводили многочисленные мифы своих пациенток относительно признаков наступления беременности [9]. К «явным» свидетельствам пациентки относили также внезапную женскую полноту, сыпь на лице и теле, появление особых пятен на коже. Тяжелое душевно-психическое состояние, проявлявшееся в повышенной раздражительности, смене настроения, сонливости, тоже приписывали к признакам беременности. «А я раздражена, зла, браню попусту детей, сержусь на всех. Что это? Опять беременна?» – размышляла дворянка (Российский государственный архив литературы и искусства (РГАЛИ). Ф. 142. Оп. 1. Д. 383. Л. 31).

Встречались и противоположные случаи. Задержку и нарушение менструационного цикла женщины списывали на какую-либо болезнь, не считая себя беременными. Дворянки обращались к докторам с просьбами восстановить их здоровье, отказываясь верить в своё новое положение. Врачи отмечали, что «женщины более достаточного класса... долго не верят в существование беременности и остановку регул, всегда готовы приписать какой-нибудь другой причине» [14]. Врач Е.С. Дрентельн, специализировавшаяся на акушерстве и гинекологии, приводила пример из своей практики: 43-летняя первородящая женщина до наступления родов не подозревала о своей беременности, «считая, что у нее просто, вследствие возраста, прекратились регулы и явилась в теле полнота» [12].

Нередко на страницах дневников и писем дворянки сообщали о «ложной тревоге» (Научно-исследовательский отдел рукописей Российской государственной библиотеки (НИОР РГБ). Ф. 12. Оп. 1. Д. 2. Л. 63-63об). Даже российские императрицы, окруженные штатом самых лучших врачей, нередко ошибались в определении собственной беременности. Например, Мария Федоровна, жена императора Александра III, прежде чем действительно забеременеть, несколько раз сталкивалась с феноменом «ложной беременности» [4]. Александра Федоровна, супруга Николая II, в надежде на рождение наследника настолько уверовала в свою беременность (пятую по счету), что была потрясена, когда на девятом месяце доктор диагностировал ее отсутствие [7]. Ее ложная беременность сопровождалась всеми признаками настоящей беременности (отсутствовали регулы, рос живот, чувствовались шевеления плода).

О распространенности «ложной беременности» сообщали врачи. Акушер-гинеколог Н. Марков наблюдал этот феномен в анамнезе нескольких своих пациенток. Он заметил, что данная аномалия чаще встречается у интеллигентных женщин, «одаренных истерической или вообще нервной организацией, склонных к психическим аффектам и самовнушению» [19]. Он полагал, что зачастую «ложная беременность» появляется у бездетных женщин, «влюбленных до безумия» в беременность, патологически стремящихся стать матерями.

Лучшие акушеры и гинекологи не гарантировали беременности раньше четвертого месяца, отмечая, что «даже самый опытный акушер может ошибиться» [9]. Причина столь позднего

определения беременности состояла в том, что для врачей самым «верным» признаком были прослушиваемые сердцебиения плода, что можно было успешно сделать на 3–5-м месяце беременности при помощи стетоскопа. При этом акушеры не доверяли рассказам самих женщин, которые утверждали о наличии шевелений плода («уверения самой женщины, что она чувствует движение, не имеют решающего значения» [23]).

В 1910 г. в научном сообществе российских акушеров и гинекологов прозвучала революционная идея в сфере диагностики беременности – использовать рентгеновские лучи [8, 15]. Однако обоснованная акушерами теоретическая возможность применения подобного диагностического способа не имела в дореволюционной России практического применения.

Как и современницы, женщины начала XX в. вели отсчет срока беременностей от даты начала последних регул («рубашечного»), прибавляя к ней 9 месяцев и 7 дней, в то время этот способ назывался «метод Негели». На страницах женских журналов, популярной медицинской литературы нередко публиковались календари беременности, позволявшие установить приблизительную дату родов. Существовал другой способ подсчетов, не практикуемый сегодня: от начала последней менструации отнимали 3 месяца, затем прибавляли год и 7 дней. Беременные женщины считали все подсчеты приблизительными, поэтому нередко называли предположительную дату родов в терминах «в начале», «в середине» или «в конце» того или иного месяца. Частым явлением был неправильный отсчет беременности и, как следствие, определение даты предстоящих родов. Это объяснялось тем, что женщины не имели практики фиксировать собственные менструационные циклы, в связи с чем осложнялась как диагностика беременности, так и установление предполагаемой даты родов. В связи с этим дворянки нередко за месяц до предстоявших родов заботились о призывании акушерки, подготовке родильного помещения.

Матерей позапрошлого столетия не мог не волновать вопрос об определении пола будущего новорожденного. Известно, что императрица Александра Федоровна, которая длительное время не могла родить наследника, имела внушительную папку бумаг с всевозможными рецептами того, как зачать мальчика (Российский государственный исторический архив (РГИА). Ф. 472. Оп. 66. Д. 686). Существовали как традиционные, так и научные способы. Считалось, что особое влияние на пол ребенка оказывают возраст родителей, их умственные способности, характер питания, эмоциональный настрой отца и матери накануне зачатия и даже в первое время беременности. Следует отметить, что большинство врачей были убеждены, что пол ребенка формируется в первый месяц после зачатия. В свете этого образ жизни родителей становился особенно актуальным. Сильное расстройство женского самочувствия считалось признаком рождения мальчика. Еще одним из доказательств появления на свет мальчика была форма живота, которая выражалась в «возвышении правой стороны», в то время как для девочки – левой. Пол ребенка пытались определить по внешнему виду беременной. Считалось, что мальчик появится на свет в том случае, если женщина в положении хорошо выглядит. Опытные врачи пытались определить пол ребенка через прослушивание плода. Считалось, что учащенное сердцебиение – признак девочки. Однако они часто ошибались. Так, после прослушивания плода врач сообщил Е.Н. Половцовой о рождении девочки: «По количеству ударов и по звуку Попова предположила, что будет девочка» (ОР РНБ. Ф. 601. Оп. 1. № 56. Л. 60об)2. Но в итоге родился мальчик.

Внутриутробное развитие плода стало рассматриваться многими дамами в положении, как важная часть развития и даже воспитания ребенка. В источниках личного характера встречаются сообщения о том, что дворянки, задумываясь о беременности и предстоящем грудном вскармливании, проводили определенные манипуляции со своим телом: «Я помню, с ранней молодости я старалась отвыкнуть от того, чтобы спать ничком, потому что думала, что во время беременностей это будет неудобно, обмывала грудь холодной и грубой мочалкой, чтобы приготовить ее к кормлению и т.д.» [25]. В моду входила гимнастика («гимнастика Лоренца», «дыхание по системе Мюллера»). Впервые врачи доказывали важность «целесообразных гимнастических упражнений», среди них дыхательные упражнения на открытом воздухе и приседания. В конце беременности для профилактики трещин сосков, вызванных грудным вскармливанием, практиковалось прикладывание к груди грубого холста, а также «гигроскопической ваты», пропитанной спиртом или простой водкой; ежедневные обмывания груди холодной водой или щеткой с мылом, крепким чаем; обработка на ночь кожи сосков чистым борным вазелином. Врачи также рекомендовали ежедневно делать массаж сосков, состоящий в их вытягивании, дабы укрепить и сделать устойчивей к предстоящему кормлению [17, 31]. Описание подобных процедур встречается в женских дневниках. В частности, Е.Н. Половцова сообщала: «Накануне делала груди подкранной водой по 5 мин. Груды чешутся меньше, чем за неделю назад. Соски длинные. Неприятного чувства, если тянуть не особенно сильно, – нет» (ОР РНБ. Ф. 601. Оп. 1. № 56. Л. 56об).

В противовес традиционным представлениям на повседневную жизнь беременной («целый день лежать на кушетке, не двигаться, усиленно питаться»), вестернизированные врачи на страницах периодических изданий стали пропагандировать активный образ жизни дам в положении, доказывая его благотворное влияние на здоровье женщин. Популяризатором здорового образа жизни беременных была врач М.М. Волкова, посвятившая этой теме не одну из своих работ («Половая гигиена женщины». «Беседы с женщинами о здоровье». «Мать и дитя». «Беседы о том, как надо охранять здоровье женщины, начиная с детства и кончая периодом увядания»), а также врач В.Н. Жук (автор многочисленных работ, но огромную популярность имел его труд «Мать и дитя»). Одним из существенных аргументов врачей в пользу активного образа жизни дам в положении была профилактика рождения ребенка большого размера: «... женщине часто бывает трудно разродиться – страдает и мать, погибает часто ребенок» (Первый женский календарь на 1908 г. / сост. П.Н. Ариян. СПб., 1909. С. 312). Беременным дворянкам предписывалось совершать регулярные и частые пешие прогулки.

В конце XIX в. популярность возымели особые диеты для беременных. Рекомендовалось употреблять в пищу больше растительной пищи, меньше жирной, жареной. Если раньше употребление спиртных напитков (различных вин) дамами в положении никто не ограничивал, то теперь врачи настоятельно требовали от матерей полного отказа от них. В моду входили таблицы примерного рациона питания для беременных, где была расписана калорийность, состав продуктов, необходимых для правильного развития плода и сохранения материнской красоты. Популярной была «диета Проховника», которой необходимо было придерживаться на последнем месяце беременности. Утром рекомендовалось выпивать чай или кофе с сухарями; в обед – мясо, рыбу, яйцо, салат, сыр (по желанию); вечером – на выбор тот же набор продуктов, что и в обед с добавлением хлеба и масла. В течение дня разрешались фрукты (виноград, яблоки) и даже вино. Строго запрещались вода, суп, картофель, мучные блюда, сахар, груши [23].

Врачи обосновали важность психического состояния беременной женщины, считая, что негативные эмоции непременно отразятся на здоровье и характере будущего ребенка [9]. В данной области наблюдалось единство представлений в научной и традиционной медицине. В научной литературе существовал особый термин – «нравственная гигиена беременной», которая предписывала женщинам бороться со злостью, гневом, ненавистью, завистью. Будущей матери необходимо было «с любовью думать о своем внутриутробном плоде, оберегать его и, так сказать, воспитывать еще до рождения» (Первый женский календарь на 1912 г. / сост. П.Н. Ариян. СПб., 1913. С. 27).

Существенные изменения происходили в одежде беременных. Если одежда крестьянских женщин имела функциональные удобства, оберегала их репродуктивное здоровье, то одежда горожанок и прежде всего дам высшего света, оказывала крайне негативное влияние на их способность к деторождению. Врачи требовали «принести в жертву все те требования моды, которые не совместны с ее положением» [9]. Отечественные доктора, подобно своим западным коллегам, ополчились на модный атрибут женской одежды – корсет, которые нередко носили даже 10-12-летние девочки [14, 16]. Возникшее в конце XIX в. «Русское общество охранения здоровья женщин» обратилось в Министерство народного просвещения с инициативой запретить ношение корсетов ученицами средних и высших учебных заведений. мода входила в противоречие с требованиями гигиены. Врачи писали о том, что корсеты являются причиной многочисленных хронических заболеваний внутренних органов, что из-за их постоянного ношения грудь и соски становятся плоскими, в результате чего многие дамы после родов не способны самостоятельно кормить грудью, что корсет отрицательно влияет на регулы, задерживая их, нарушая естественный цикл. Гинекологи свидетельствовали, что у большинства женщин, носящих корсеты, матка находилась в ненормальном положении, отклонившись в ту или иную сторону. Это приводило к бесплодию, патологиям при беременности и родах, болезненности менструаций, выпадению матки. Ущерб репродуктивному здоровью наносили распространенные в дамском туалете тесемки, поддерживающие юбки. Эти на первый взгляд безвредные приспособления сдавливали внутренние органы, обостряя опасность возникновения всевозможных заболеваний. Короткие рукава и открытый лиф дамского платья, глубокое декольте также оказывали негативное воздействие на женское здоровье.

Некоторые врачи (В.А. Руднева-Кашеварова), желая поддержать дам в положении, допускали ношение ослабленных корсетов вплоть до начала пятого месяца беременности. На Западе для любительниц тонких талий, находящихся в положении, появились «корсеты-реформ». Они в меньшей степени стесняли женскую фигуру, были сделаны из более мягких тканей и по многим своим признакам напоминали бандажи.

В продаже отсутствовала специальная одежда для беременных, в связи с чем дворянки шили одежду на заказ. Врачи рекомендовали обзаводиться платьями короче тех, которые привыкли

носить дамы: «Особенно предостерегаем беременных от ношения длинных со шлейфами платьев» [14]. М. Манасина указывала, что в качестве одежды для беременных отлично подходят платья «polonaise», если над ними провести важную манипуляцию – сделать широкими в талии. С.А. Толстая в воспоминаниях повествовала о том, как Л.Н. Толстой самостоятельно заказывал ей платье, выбирая при этом особый фасон.

Среди одежды для беременных появлялись новые приспособления, главная цель которых состояла в сохранении красоты женской фигуры. Женщинам рекомендовалось носить «нагрудники», прообразы современных бюстгалтеров. Еще в 1870-х гг. известная врач М. Манасина в своем популярном руководстве описывала несложную технику изготовления элементарного «нагрудника» [18]. Вместо корсетов и лиффов, плотно сжимавших женское тело, беременным в конце XIX в. рекомендовалось носить новинку европейской швейной промышленности – «бюстенгалтеры» («бюстодержатели»), или, как они именовались в провинциальных газетах, – «грудодержатели» (Реклама // Смоленский вестник. 1903. № 25. С. 4). Прежде чем войти в повсеместное употребление, бюстгалтеры изначально рекомендовалось носить беременным и кормящим женщинам «для поддержания молочных желез» и «чтобы не испортить красоты бюста». Врачи также настойчиво рекомендовали женщинам в положении носить «свободный лифчик», который, в отличие от «грудодержателей», был длинным, вплоть до женской талии. Он состоял из двух клиновидных кусков ткани и надевался поверх белья. Он также был предназначен для поддержания груди.

С особым трепетом дворянки относились к сохранению упругости кожи, предотвращению растяжек и профилактике отвисания живота. В конце XIX в. дамы стали использовать прообразы современных бандажей – «набрюшники». В медицинской литературе иногда их называли «поясом Юноны», «широким брюшным поясом». Первоначально «набрюшники» привозились и выписывались из-за границы. Однако с ростом их популярности стали появляться отечественные экземпляры. Реклама «набрюшников» размещалась на страницах как столичной, так и провинциальной прессы. Ввиду дефицита и высокой цены бандажи часто перепродавали из одной семьи в другую, их перешивали, чинили. По примеру покупок бандажей нередко шли на заказ новые. Княжна С. Волконская писала родственнице: «Я там просила прислать старый бандаж княгини. Е.В. Грюнберг сказала, что если ей дадут старый, то она сделает новый так, что не нужно будет примерять» (ГАСО. Ф. 108. Оп. 1. Д. 10. Л. 104). Далеко не всем по карману было приобретение новейших текстильных изобретений, поэтому бандажи нередко изготавливались из доступного в каждом хозяйстве материала. В частности, бандаж мог быть изготовлен из бинтов, а также вязаной материи. Е.Н. Половцова на последнем месяце беременности сообщила, что часто бинтовала низ живота для его поддержания (ОР РНБ. Ф. 601. Оп. 1. № 56. Л. 150). Однако акушеры критиковали самодельные бандажи («круглые подвязки»), считая, что они из-за неправильных форм и материалов затрудняют кровообращение и советовали добавлять «боковые ластики, идущие от чулок к краю бандажа» [23]. «Набрюшники» рекомендовалось носить уже с шестого месяца беременности, в особенности если речь шла о многорожавших женщинах. Для предотвращения растяжек («напряженности кожи на животе») дворянки прибегали к обмыванию кожи горячей водой, натиранию ее маслом или вазелином, раствором буры, миндальным маслом, смесью одеколона, глицерина и воды.

Новым фактом супружеской жизни «идейных» дворянских семей явилось возникновение живого интереса со стороны будущих отцов к периоду беременности своих жен. Супружеская пара Половцовых на всем протяжении беременности Екатерины Николаевны по инициативе мужа вела дневниковые записи, где фиксировала свое физическое и эмоциональное состояние, количество сна, характер пищи, сопутствующие беременности мысли (ОР РНБ. Ф. 601. Д. 55. Л. 1-14). «Идейность» супругов выражалась в совместном чтении медицинской и педагогической литературы, в строжайшем соблюдении всех рекомендаций врачей. Примером нового типа взаимоотношений между супругом и беременной женой явились Федор Михайлович и Анна Григорьевна Достоевские. Анна Григорьевна отмечала трепетное отношение супруга к ее беременности, сравнивая его с заботой матери [10].

В России на всем протяжении XIX в. отсутствовала система ведения беременности специалистами. Определенные изменения в отношении дворянок к собственной беременности наблюдались с конца XIX в. Известный в России акушер-гинеколог, приват-доцент С.С. Холмогоров обратил внимание на все возрастающую тенденцию обращения к врачам дам в положении с просьбой «помочь им доносить до срока и родить живого» [30]. Внутриутробное развитие плода, состояние будущей роженицы стало привлекать внимание как самих женщин в положении, так и их близкое окружение. Замужние женщины стремились обзавестись знакомством с квалифицированным гинекологом или акушером. В его профессиональном участии они видели залог успешного течения беременности. Как правило, эту функцию на себя брали врачи, которые принимали первые роды у дворянок или их родственниц. При возникновении

новой беременности женщины посещали врачей, переписывались с ними для получения ответов на волнующие вопросы. Подобные консультативные практики во многом напоминали современный патронаж беременных, с той лишь разницей, что они были доступны исключительно состоятельным семьям и не имели системного характера, то есть полностью зависели от воли пациенток. Консультативная помощь могла осложниться тем, что частнопрактикующие врачи проживали в крупных городах, в то время как беременные дворянки могли находиться в усадьбе. Характер осмотра беременной во многом напоминал современные гинекологические осмотры. Врач осуществлял «специальные исследования»: наружные, внутренние и комбинированные. Главная цель проводимых манипуляций состояла в получении максимальных сведений о характере предстоящих родов. Среди типичных вопросов, которые гинеколог задавал своей пациентке при составлении анамнеза, были возраст, число первых беременностей, болезни детского возраста, месячные, течение предшествующих беременностей, родов и послеродового периода, время появления первых движений плода [23]. Кроме этого, врач уточнял дату последней менструации и даже время «плодотворного совокупления». Далее доктор проводил скрупулезный осмотр живота (размер, форма), определял положение плода, при помощи стетоскопа прослушивал сердцебиение, осматривал грудные железы, измерял форму таза. Учитывая интимность процедур, которые нередко были в новинку пациенткам, дамы в положении стремились посещать женщин-врачей.

Частичный патронаж могли осуществлять семейные доктора. Об этом свидетельствуют обнаруженные истории болезней дворянок. Лечащий врач фиксировал различные стороны протекания беременности своей пациентки: время наступления, характер самочувствия, принимаемые лекарственные средства, особенности родового процесса, перенесенные заболевания. В условиях затруднения регулярных гинекологических осмотров врачи рекомендовали своим пациенткам заводить специальный «дневник беременности». В нем женщина должна была фиксировать все, что с ней происходило за 9 месяцев (характер питания, самочувствие, прогулки, впечатления и др.) (ОР РНБ. Ф. 601. Оп. 1. № 56. Л. 5-6). Предложенные врачами дневники по многим характеристикам напоминали современные карты беременных, с той лишь разницей, что вести их должны были не специалисты, а сами дамы в положении.

С развитием частной медицины в моду входили различные формы диагностики здоровья беременной. В начале XX в. в столичных городах появились химико-бактериологические лаборатории, услугами которых могли воспользоваться состоятельные дамы. Беременные дворянки все чаще практиковали сдачу анализов мочи. В то время эта процедура была недешевой. Стоимость общего анализа мочи в среднем составляла 10 р. В частности, в известном семействе Юсуповых представительницы женского пола регулярно отправляли анализы в престижные столичные лаборатории (доктора химии Пеля, доктора А.П. Шмита, Д.М. Цвета и др.) (Российский государственный архив древних актов (РГАДА). Ф. 1290. Оп. 2. Д. 3517. 29л).

В начале XX в. все больше врачей подчеркивали важность организации государственного патронажа беременных. Акушеры и гинекологи стали приводить убедительные доводы в пользу того, что заботу о матерях и младенцах необходимо начинать с момента наступления беременности. Врачебный патронаж, по их мнению, должен был выражаться в профессиональном ведении беременности и дородовых консультациях. В частности, члены Всероссийского попечительства об охране материнства и младенчества полагали, что «попечение о ребенке должно начинаться еще до появления его на свет в убежищах для матерей, продолжаться в родильных домах и убежищах, а отсюда переходить в ясли и консультации» (РГИА. Ф. 767. Оп. 1. Д. 129. Л. 15). Отдельные деятели Попечительства выступали в пользу введения систематического контроля над женским репродуктивным здоровьем начиная с возраста ранней юности [24]. Впервые на практике поддержка женщин в предродовом периоде стала оказываться частными и общественными благотворительными организациями (в Воспитательных обществах, в организациях «Капля молока») [5].

Заключение

Со второй половины XIX в. происходила рационализация репродуктивного поведения интеллигентных женщин, которая выразилась в сокращении числа деторождений и повышении брачного возраста. В изучаемый период было опубликовано значительное количество работ научно-просветительского характера, авторы которых пропагандировали новое отношение к беременности. Вследствие развития научного знания происходила медиализация состояния беременности представительниц высших слоев общества. Особую значимость приобретало «экспертное» знание, носителями которого становились профессиональные врачи и акушерки. Беременность ими стала рассматриваться не как естественное состояние, а как особая патология женского организма, требовавшая врачебного контроля и вмешательства. Медиализация

состояния беременности выразилась в появлении новых средств определения беременности (прослушивание стетоскопом, гинекологические осмотры и возможность применения рентгеновских лучей), в распространении особой диеты питания, в сдаче анализов, в использовании гигиенических средств, телесных манипуляций, направленных на подготовку к родам и лактации. Наметился процесс коммерциализации материнства. Новшеством становился врачебный патронаж беременных и дородовые консультации, которые явились привилегией для состоятельных родителей, стремившихся осуществлять уход за детьми в тандеме с «экспертами». Однако в отличие от стран Западной Европы в России в проведении беременности сохранялись консервативные (традиционные) практики, которые выражались в определении пола, в образе жизни беременной, в вере в приметы, в табуировании вида женщин в положении, ограничении их передвижений, безразличном отношении к признакам шевеления плода, продолжительном ношении корсетов. Подавляющее большинство рожениц из интеллигентных классов с подозрением относились к стационарным родам, предпочитая домашние роды.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда (РГНФ): проект № 14-31-01217 «Субкультура материнства в дворянской среде пореформенной России: антропологический и исторический подходы»; проект № 16-01-00136 «Репродуктивное поведение, родильные и акушерские практики в России XVI-XXI вв.: медико-антропологический и историко-этнологический анализ».

Литература

1. Белова А.В. Организация родов и родовспоможения в дворянской среде России XVIII–середины XIX века // Вестник Тверского государственного университета. – Серия: История. – 2014. – №2. – С. 29-48.
2. Бензенгр В.Н. К антропологии женского населения Москвы и Центральной России. – М.: б/и, 1879. – 53 с.
3. Болезнь и здоровье: новые подходы к истории медицины / Под ред. Ю. Шлюмбама, М. Хагнера, И Сироткиной. – СПб.: ЕУСПб, Аллетейа, 2008. – 323 с.
4. Боханов А. Николай II. – М.: Молодая гвардия, 1997. – 567 с.
5. Бруханский Б.П. Борьба с детской смертностью в России и роль Попечительства об охране материнства и младенчества в этой борьбе. – Пг.: б/и, 1913. – 40 с.
6. Веременко В.А. Организация акушерской помощи дворянкам в России во второй половине XIX–нач. XX в. // Вестник ЛГУ им. А.С. Пушкина. – 2011. – Т.4, №3. – С. 138-144.
7. Витте С.Ю. Воспоминания. Царствование Николая II. – Т.2. – М.: Изд. соц-экон. лит., 1960. – 539 с.
8. Воллосович А.М. Наблюдения в области гинекологической рентгенотерапии. – Петроград: тип. «Орбита», 1915. – 20 с.
9. Дерикер В.В. Физиологическая история женщины. – СПб.: Тип. Гогенфельдена, 1873. – 380 с.
10. Достоевская А.Г. Воспоминания. – М.: Худ. лит., 1981. – 541 с.
11. Дрекслер К. Как предупредить беременность у больных и слабых женщин. – СПб.: Изд-во Свет, 1910. – 128 с.
12. Дрентельн Е.С. Этюды о природе женщины и мужчины. – М.: Изд. Брейтигама, 1908. – 285 с.
13. Жбанков Д.Н. К вопросу о плодовитости замужних женщин // Врач. – 1889. №13. – С. 308-317.
14. Жук В.Н. Мать и дитя. Гигиена в общедоступном изложении. – СПб.: Изд-во В.И. Губинского, 1906. – 1116 с.
15. Зарецкий С.Г. Рентгенотерапия в гинекологии и акушерстве. – СПб.: К.Л. Риккер, 1912. – 248 с.
16. Конради Е.И. Исповедь матери / Соч. в 2 т. Т.1. – СПб.: Тип. А. Пороховщикова, 1899. – 672 с.
17. Либов Б.А. К вопросу о заболевании грудных сосков в послеродовое время, об уходе за ними и о лечении их. – СПб.: Тип. Я. Трей, 1898. – 16 с.
18. Манасейна М. О воспитании детей в первые годы жизни. – СПб.: Тип. Я. Трей, 1870. – 203 с.
19. Марков Н. Четыре последовательных ложных беременности у одной и той же женщины // Журнал акушерства и женских болезней. – 1911. – №9. – С. 1204-1209.
20. Мицюк Н.А. Средства контрацепции в повседневной жизни дворянок на рубеже XIX-XX веков // Вестник Тверского государственного университета. – Серия: История. – 2014. – №2. – С. 49-68.
21. Мицюк Н.А., Пушкарева Н.Л. Домашние роды в российских дворянских семьях (конец XIX–нач. XX в.) // Этнографическое обозрение. – 2015. – №5. – С. 167-183.
22. Мухина З.З., Пушкарева Н.Л. Дородовой период жизни крестьянки пореформенной России // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – Серия: История. – 2012. – №22. – С. 161-168.
23. Побединский Н.И. Краткий курс акушерства. – М.: Т-во А. Левенсон, 1918. – 320 с.

24. Сулима А.Ф. Общественное попечение о матерях и детях // Гигиена и санитарное дело. – 1916. – №3–4. – С. 140-152.
25. Сухотина-Толстая Т.Л. Дневник. – М.: Современник, 1979. – 559 с.
26. Танаков А.И. Династия Романовых: акушерский анамнез (часть II: от Екатерины II до Александры Федоровны) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – №4. – С. 94-104.
27. Тёмкина А.А. Медиализация репродукции и родов: борьба за контроль // Журнал исследований социальной политики. – 2014. – №3. – С. 321-336.
28. Фишер-Дюккельман А. Женщина как домашний врач. – М.: Изд-во Аскарханова, 1903. – 556 с.
29. Фуко М. Рождение клиники. – М.: Смысл, 1998. – 309 с.
30. Холмогоров С.С. Привычный выкидыш и привычные преждевременные роды // Журнал акушерства и женских болезней. – 1900. – №10. – С. 1212-1218.
31. Friedrich S. Учебник по акушерству. – СПб.: Изд. К. Риккерта, 1909. – 367 с.
32. Gelis J. History of Childbirth: Fertility, Pregnancy and Birth in Early Modern Europe. – Boston: Northeastern University Press, 1991. – 267 p.
33. Kuxhausen A. From the Womb to the Body Politic: Raising the Nation in Eighteenth-Century Russia. – Madison: University of Wisconsin Press, 2013. – 242 p.
34. Leavitt J.W. Brought to Bed. Childbearing in America 1750-1950. – Oxford: Oxford University Press, 1986. – 304 p.
35. Porter R. The Patient's View: Doing Medical History from Below // Theory and Society. – 1985. – N14. – P. 175-198.
36. Rosen G. From Medical Police to Social Medicine: Essays on the History of Health Care. – New York: Neale Watson Academic Publications, 1974. – 241 p.

Информация об авторах

Мицюк Наталья Александровна – кандидат исторических наук, докторант Института этнологии и антропологии им. Н.Н. Миклухо-Маклая РАН, старший преподаватель кафедры философии, биоэтики, истории медицины и социальных наук ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Mitsyuk.N@yandex.ru

Покусаева Вита Николаевна – доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ***УДК 615.1***КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ И РАЗРАБОТКА НАПРАВЛЕНИЙ ОПТИМИЗАЦИИ
ИНФОРМАЦИОННОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ АПТЕК****© Спичак И.В., Пасечникова М.А.***Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Россия, 308015, Белгород, ул. Победы, 85*

Резюме: с целью исследования и совершенствования информационной деятельности аптек разработан методический подход к проведению экспресс-анализа потенциала фармацевтической информационной среды региона, в пределах которой она осуществляется. Методический подход включает разработку модели фармацевтической информационной среды, изучение моделирующей и внутренней сферы, SWOT-анализ, разработку программы оптимизации региональной фармацевтической информационной среды. Проанализирована заболеваемость населения Белгородской области, его обращаемость в аптеки. Осуществлена оценка регионального фармацевтического рынка и рынка фармацевтических информационно-справочных систем, участия консалтинговых групп специалистов. Проведено социологическое исследование посетителей аптек. Предложен методический подход к проведению экспертизы информационной ёмкости аптечной организации. В результате исследования определены возможности и угрозы для развития фармацевтической информационной среды Белгородской области, ее сильные и слабые стороны; сформирована программа ее оптимизации.

Ключевые слова: фармацевтическая информация, фармацевтическая помощь, фармацевтическая информационная среда, информационная деятельность аптеки

**COMPREHENSIVE ANALYSIS AND DEVELOPMENT OF TRENDS OF THE PHARMACIES
INFORMATION ACTIVITY OPTIMIZATION****Spichak I.V., Pasechnikova M.A.***Belgorod National Research University, Russia, 308015, Belgorod, Pobedy St., 85*

Summary: in order to study and improve information activities of pharmacies the methodical approach to the express analysis of potential of the regional pharmaceutical information environment, within which it is carried out, was worked out. The methodical approach includes development of the model of pharmaceutical information environment of the region, study of modeling and internal sphere, SWOT-analysis, development of the program of pharmaceutical information environment optimization. Morbidity of the population of Belgorod region, its help-seeking behavior is analyzed. The regional pharmaceutical market, the market of pharmaceutical information systems as well as participation of consulting groups of experts are evaluated in the paper. The case study of pharmacies' visitors is conducted. The methodical approach to the examination of pharmacy information capacity is offered. As a result, opportunities and threats for the development of pharmaceutical information environment of Belgorod region, its strengths and weaknesses are identified; its optimization program is formed.

Key words: pharmaceutical information, pharmaceutical care, pharmaceutical information environment, pharmacy information activities

Введение

На сегодняшний день происходит интенсивное развитие информационной сферы, совершенствование и обновление технологий [2, 11, 15]. В связи с этим, с целью повышения конкурентоспособности и улучшения имиджа аптечным организациям необходимо поддерживать высокий уровень оказания информационно-консультационных услуг [1, 7, 14]. Целесообразным является поиск современных способов совершенствования информационной деятельности аптеки,

ее комплексное изучение на новом уровне, с учетом информационной среды, в пределах которой находится аптечная организация.

Целью исследования является экспресс-анализ потенциала фармацевтической информационной среды региона.

Методика

Исследование проведено с применением логического, системного, структурного анализа, методов стратегического управления (SWOT-анализ), наблюдения; экономико-математических (контент-анализ, сравнения, группировки, ранжирования), социологических методов (экспертных оценок, анкетирование, интервьюирование).

Для реализации цели разработан методический подход, включающий 5 этапов: 1) разработка модели фармацевтической информационной среды (ФИНС); 2) исследование факторов моделирующей сферы ФИНС региона; 3) оценка факторов внутренней сферы; 4) SWOT-анализ факторов влияния на ФИНС; 5) формирование программы оптимизации ФИНС региона (рис. 1).

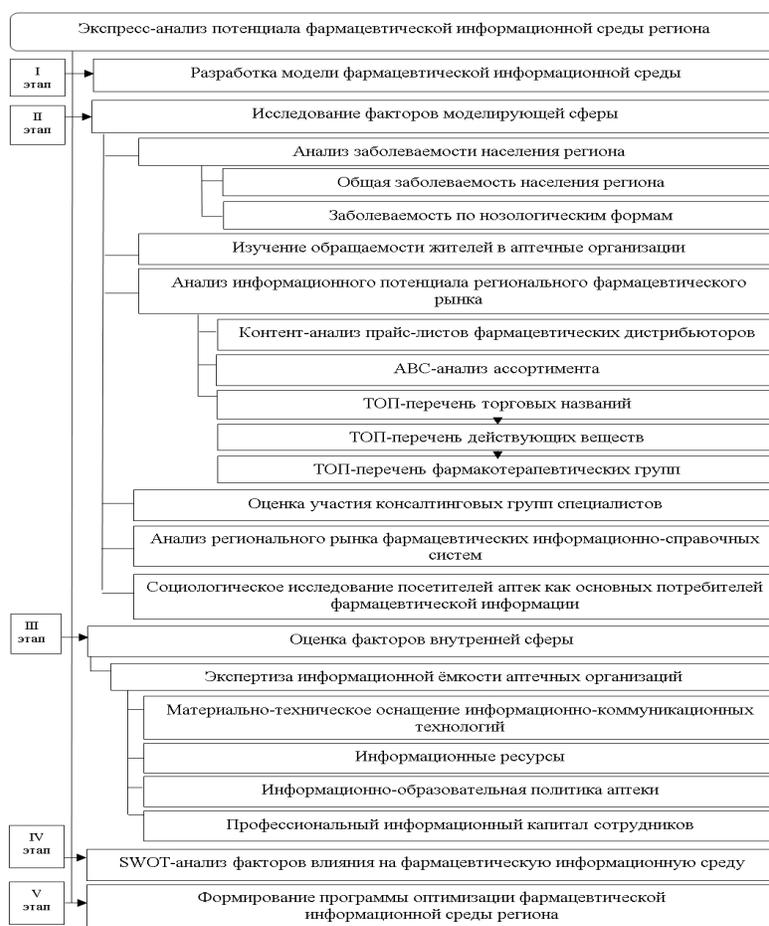


Рис. 1. Методический подход к проведению экспресс-анализа потенциала фармацевтической информационной среды региона

Результаты исследования

В рамках первого этапа исследования с применением системного подхода разработана модель ФИНС, включающая, на наш взгляд, 3 сферы влияния различных факторов на фармацевтическую информацию (ФИ): глобальную, моделирующую и внутреннюю (рис. 2).

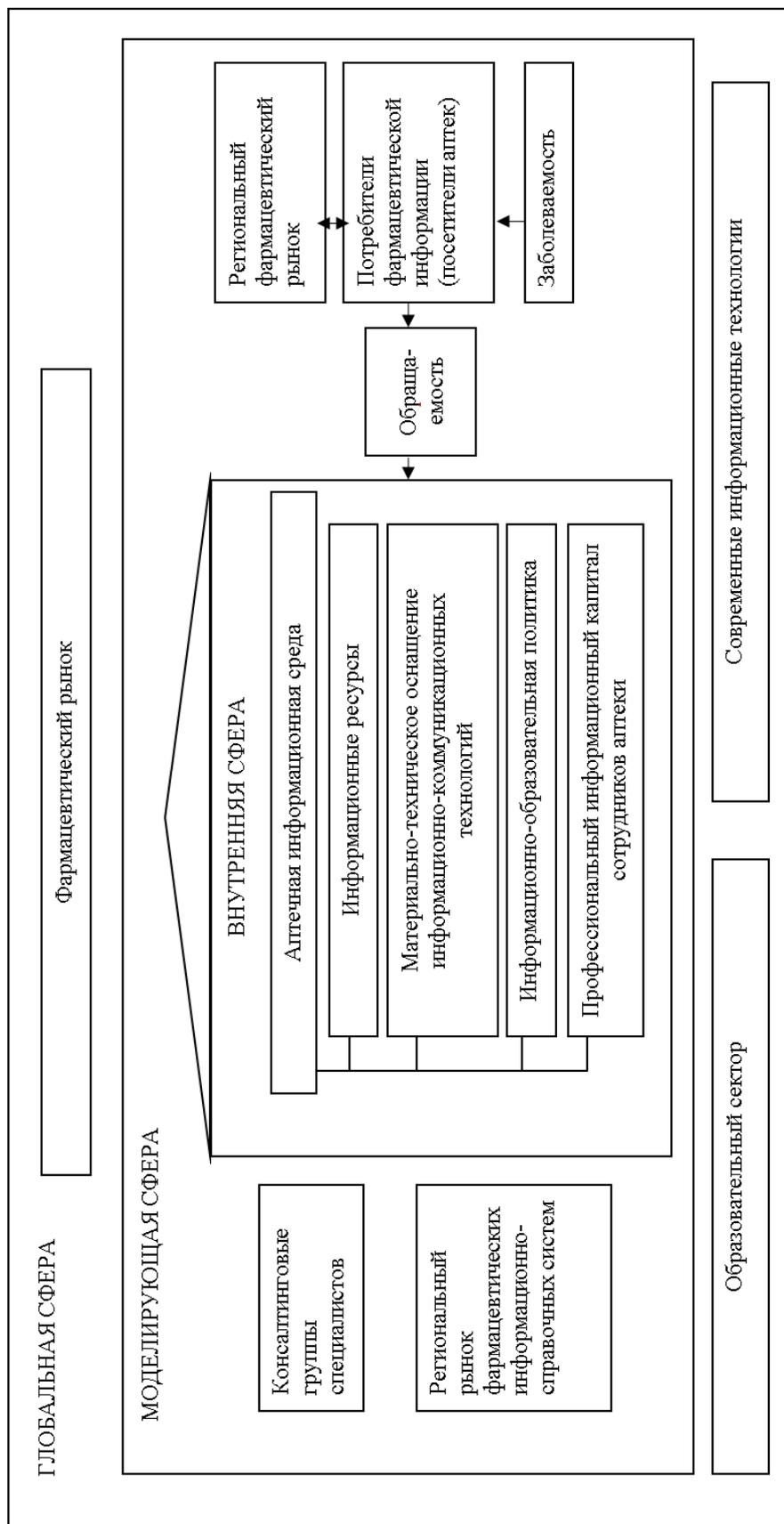


Рис. 2. Модель фармацевтической информационной среды

Глобальная сфера представлена фармацевтическим рынком, современными информационными технологиями, образовательным сектором. Моделирующая сфера постоянно находится в динамике; ее состояние зависит от включения определенных факторов в ее состав и их взаимодействия, т.е. от ее модели. К ним относятся: информационные потребности посетителей аптечных организаций (АО), информационный потенциал регионального фармацевтического рынка, консалтинговые группы специалистов, региональный рынок фармацевтических информационно-справочных систем. Внутреннюю сферу ФИНС целесообразно рассматривать с позиции АО. По нашему мнению, для ее характеристики целесообразно ввести понятие «информационная ёмкость аптеки» – это максимальное количество профессиональной информации, которое может быть предоставлено в аптечной организации потребителям: населению, медицинским специалистам, коллегам, в зависимости от имеющихся ресурсов.

Структура информационной ёмкости включает материально-техническое оснащение информационно-коммуникационных технологий, информационные ресурсы, информационно-образовательную политику аптеки, профессиональный информационный капитал сотрудников.

Экспресс-анализ предполагает ускоренную оценку регионального потенциала ФИНС, поэтому изучение факторов глобальной сферы не проводится ввиду длительности и сложности реализации процесса аптечными работниками. В связи с этим, на втором этапе предполагается исследование факторов моделирующей сферы. Методический подход апробирован на примере фармацевтической информационной среды Белгородской области.

В рамках исследования моделирующей сферы проанализирована заболеваемость жителей Белгородской области за период с 2006 по 2014 гг. как фактор формирования информационных потребностей населения. Установлено, что средний темп прироста общей заболеваемости составляет 1,2%. В структуре классов болезней лидирующее положение занимают: болезни органов дыхания (31,9%), системы кровообращения (8,3%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (7,4%) и др. Наиболее высокий среднегодовой темп прироста характерен для класса «Некоторые инфекционные и паразитарные болезни» (5,2%). Среди отдельных, наиболее распространенных, нозологических форм преобладают: болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением (2,2%); гастрит, дуоденит, функциональные расстройства желудка (2,2%); миопия (1,9%). В результате анализа динамики заболеваемости по данным нозологическим формам за период 2006-2014 гг. наблюдается устойчивая тенденция к ежегодному росту показателей. Заболеваемость напрямую влияет на количество обращений населения за медицинской помощью в лечебно-профилактические учреждения, а также за фармацевтической помощью в АО. В связи с появлением заболевания у пациента возникает потребность в информации о данной нозологической форме и о методах ее лечения.

На следующем этапе исследования моделирующей сферы с применением метода наблюдения изучена обращаемость 1000 жителей г. Белгорода, свидетельствующая о характере и направленности востребованной ФИ. В результате исследования установлены основные причины посещения АО: заболевания различных органов и систем (53,3%); симптомы и недомогания (40,7%); косметологические, трихологические и стоматологические проблемы (6%). При этом наиболее распространенными являются: болезни системы кровообращения (22,7%), инфекционные и паразитарные заболевания (22,1%) – в группе выявленных нозологий; головная боль (15,7%), простуда (14,5%), насморк и гиповитаминоз (по 13,3%), – среди симптомов и недомоганий; акне (16,7%), сухость кожи (13,3%), потемнение эмали зубов (11,7%) – в структуре стоматологических, косметологических, трихологических проблем. При обращении в аптеку посетителями в большей степени востребованы лекарственные препараты (ЛП) безрецептурного отпуска (57,5%), лидирующее положение среди которых занимает Терафлю (28%).

Далее проанализирован информационный потенциал регионального фармацевтического рынка. С целью определения ЛП повышенного спроса, в информации о которых заинтересовано население в большей степени, проведен анализ продаж крупной компании-дистрибьютора АО НПК «КАТРЕН». Исследование реализовано в двух направлениях: определение спроса на лекарственные средства в денежном и натуральном выражении.

В результате определения спроса населения на лекарственные средства (ЛС) в денежном выражении выделены 558 ТОП-позиций торговых наименований (ТН) ЛП и биологически активных добавок (БАД), относящихся к 397 действующим веществам, 218 фармакотерапевтическим группам (ФТГ) согласно фармакологическому указателю и 14 классам по АТХ-классификации. В ходе анализа спроса в натуральном выражении выявлены 338 ТОП-ТН, 270 действующих веществ, 156 фармакологических групп ЛС, 14 классов по АТХ-классификации.

В рамках изучения моделирующей сферы проведена оценка участия консалтинговых групп в ФИНС посредством анализа образовательного потенциала региона в области предоставления ФИ уже работающим фармацевтическим специалистам. В Белгородской области в качестве мощного

информационно-образовательного центра выступает фармацевтический факультет ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» – место проведения научных и профессиональных мероприятий, повышения квалификации, сертификации специалистов.

Далее проанализирован региональный рынок фармацевтических информационно-справочных систем. В области популярностью пользуется программа «Аналит: Фармация»; доступны федеральные сервисы www.analogi-lekarstv.ru, www.apteka.ru, www.poisklekarstv.ru, www.pharmacevtika.ru, www.analit.net, www.apteki.su. Однако данные ресурсы направлены преимущественно, на поиск ЛП в аптеках региона. Информационная составляющая представлена только инструкциями по применению. Вместе с тем, к сервисам поиска подключено незначительное количество АО области.

Проведено социологическое исследование посетителей аптек как основных потребителей ФИ. В результате сформирован портрет посетителя АО – это женщина среднего или пенсионного возраста (по 28%), состоящая в браке (57%), имеющая высшее образование (54%), работающая (47%). При появлении первых симптомов заболевания направляется в аптеку (79%). В случае посещения врача (21%) не получает весь необходимый объем ФИ на приеме, как правило, из-за недостатка времени у медицинского специалиста (52%). При этом информационными потребностями остаются: сведения о приеме препаратов (56%), возможностях применения ЛС в разных возрастных группах (33,3%) и др. Основными источниками информации для нее становятся друзья, знакомые, родственники (63%). В связи с этим нуждается в достоверной информации, предоставляемой аптечными работниками (68,3%). В целом, доверяет фармацевтическим специалистам (59,7%). При этом считает консультацию провизора необходимой дополнительной фармацевтической услугой в аптеке. Однако во время общения с аптечным специалистом может испытывать дискомфорт при обозначении проблем (36%), особенно в присутствии других посетителей (34%).

С целью изучения внутренней сферы ФинС впервые разработан методический подход к проведению экспертизы информационной ёмкости аптеки (Иём), предполагающий количественную оценку ее составляющих: материально-технического оснащения информационно-коммуникационных технологий, информационных ресурсов, информационно-образовательной политики АО, профессионального информационного капитала сотрудников. Информационная ёмкость вычисляется по формуле:

$$\text{Иём} = \text{МТО ИКТ} + \text{ИР} + \text{ИОП} + \text{ПИК}, \quad \text{где}$$

Иём – информационная ёмкость аптеки,

МТО ИКТ – материально-техническое оснащение информационно-коммуникационных технологий,

ИР – доступные информационные ресурсы,

ИОП – информационно-образовательная политика аптеки,

ПИК – профессиональный информационный капитал сотрудников.

С целью определения каждого компонента Иём разработаны экспертные листы, содержащие критерии и диапазон оценок. Экспертный лист по профессиональному информационному капиталу (ПИК) аптечного работника имеет особенности – включает 3 блока: самооценка сотрудников аптеки, тест для определения их профессиональной компетентности, многоаспектная оценка профессиональных и личностных характеристик сотрудников аптеки заведующими.

Все параметры экспертных листов оцениваются заведующими по 5-балльной шкале, затем определяется среднее значение факторов-компонентов Иём.

Максимальное значение Иём может составлять 20 баллов. Разработана шкала ее оценки: 17,0-20,0 баллов – высокий уровень; 13,0-16,9 баллов – средний уровень; 9,0-12,9 баллов – уровень ниже среднего; 5,0-8,9 баллов и ниже – низкий уровень. Количественная оценка Иём дает возможность проводить ее мониторинг: отслеживать ее состояние в динамике, сравнивать значения в различные периоды времени, сопоставлять их с другими аптеками. Это позволяет принимать руководству АО управленческие решения с целью совершенствования информационной деятельности.

Методические рекомендации для проведения экспертизы информационной ёмкости внедрены в деятельность АО Белгородской области, что подтверждается актами об использовании предложения. В ходе апробации методического подхода на примере 20 аптек аптечных сетей г. Белгорода определены основные компоненты Иём и ее суммарное значение, составившее 12,1 баллов, что свидетельствует о низком информационном потенциале АО.

На следующем этапе в соответствии с методическим подходом к проведению экспресс-анализа потенциала ФИНС сформирована SWOT-матрица изученных факторов с целью выявления возможностей и угроз формированию и развитию ФИНС (табл.).

Таблица. Матрица SWOT-анализа

О Благоприятные возможности	Т Угрозы
<ul style="list-style-type: none"> - приоритетное обращение населения в аптеку за ФИ; - доверие пациентов фармацевтическим работникам; - заинтересованность пациентов в получении информационных услуг в аптеках, в т.ч. посредством инновационных технологий; - удовлетворенность населения информацией, предоставляемой фармацевтическими специалистами; - наличие фармацевтического факультета НИУ «БелГУ» как информационно-образовательного центра; - активное участие консалтинговых групп специалистов Белгородской области в информационном обмене 	<ul style="list-style-type: none"> - рост общей заболеваемости населения; - высокий уровень заболеваемости в Белгородской области по сравнению с другими субъектами Центрально-Черноземного экономического района; - рост частоты и разнообразие причин обращений в аптеку; посещение населением аптечной организации без назначения врача; - широкий ассортимент ЛП на региональном фармацевтическом рынке; - информационный дефицит, возникающий у населения, в т.ч. после посещения врача; - ненадежность используемых населением источников информации о ЛС; - неразвитость рынка фармацевтических информационно-справочных систем в Белгородской области
S Сильные стороны	W Слабые стороны
<ul style="list-style-type: none"> - оснащенность всех аптек компьютерами и обеспеченность доступом в Интернет; - наличие ПО для автоматизированного учета товародвижения; - наличие в аптеках необходимой информации для посетителей на вывесках и в торговых залах, рекламных материалов; - актуализация фармацевтических знаний и навыков сотрудников аптек на конференциях, семинарах, тренингах 	<ul style="list-style-type: none"> - низкая информационная емкость АО; - низкий профессиональный информационный капитал аптечных работников; - неудовлетворенные информационные потребности фармацевтических специалистов, значительная информационная нагрузка; - отсутствие современных технологий предоставления ФИ в аптеках (интернет-сайтов, инфоматов, «бегущих» информационных строк и др.); - отсутствие в аптеках периодических изданий; - отсутствие алгоритмов оказания фармацевтической помощи, стандартов предоставления информационно-консультационных услуг в большинстве аптек; - отсутствие условий для предоставления консультационных услуг в аптеках (большой поток посетителей, отсутствие информационных отделов, провизоров-информаторов и др.); - отсутствие практики проведения информационных семинаров для посетителей аптек; - ненадежность системы обучения сотрудников внутри аптеки; - недостаточный мониторинг знаний работников аптеки; - безынициативность аптечных специалистов при предоставлении ФИ; - отсутствие анонимности в процессе предоставления ФИ посетителям аптеки

В результате проведенного анализа разработана программа оптимизации фармацевтической информационной среды региона, включающая 6 векторов действий с детальной проработкой каждого направления: 1) организационное обеспечение информационной деятельности аптек; 2) мониторинг информационной деятельности АО; 3) повышение качества информационного обеспечения посетителей аптек; 4) совершенствование кадрового потенциала АО региона; 5) формирование региональной нормативно-правовой базы оказания фармацевтической помощи и предоставления информационно-консультационных услуг; 6) развитие современных технологий предоставления фармацевтической информации.

Обсуждение результатов исследования

В соответствии с литературными данными установлено, что значительное количество исследований посвящено вопросам предоставления ФИ. Так, разработана стратегия информатизации в сфере оказания лекарственной помощи населению, предполагающая формирование подходов к созданию единого фармацевтического информационного пространства [10]. Осуществлен ситуационный анализ его состояния и предложена модель его формирования [9]. Разработаны пути модернизации системы управления фармацевтической помощью с использованием информационно-коммуникационных технологий [13].

Российскими учеными проведено изучение аспектов предоставления ФИ как важной составляющей системы формирования потребительской лояльности [3, 4, 5, 8]. Рассмотрена информационная среда аптечной организации и предложены методы оптимизации ее функционирования [6]. Разработаны алгоритмы и стандарты оказания фармацевтической информационно-консультационной услуги, система оценки ее качества [12]. Однако комплексного изучения информационной деятельности аптеки с позиции фармацевтической информационной среды в современных условиях на региональном уровне не проводилось. В связи с этим, предложенные технологии мониторинга и управления информационной деятельностью аптек на основе подходов стратегического управления, системного анализа, фармакоэкономики, маркетинговых исследований имеют научную новизну.

Заключение

Таким образом, в результате исследования проведен анализ информационной деятельности аптечных организаций с учетом особенностей воздействия факторов фармацевтической информационной среды, в пределах которой она реализуется. Для этого разработан методический подход, включающий формирование модели фармацевтической информационной среды, изучение моделирующей и внутренней сферы, SWOT-анализ, разработку программы оптимизации региональной фармацевтической информационной среды. Выявлены негативные тенденции развития фармацевтической информационной среды, оказывающие влияние на обмен фармацевтической информацией. С целью устранения обозначенных проблем разработана «Программа оптимизации фармацевтической информационной среды Белгородской области на период 2016-2017 гг.».

Результаты исследования могут быть использованы аптечными организациями, органами управления фармацевтической деятельностью для мониторинга и контроля информационно-консультационной деятельности с целью повышения ее качества в регионе, своевременного реагирования на изменения фармацевтической информационной среды и формирования направлений ее развития.

Методический подход к проведению экспресс-анализа потенциала фармацевтической информационной среды региона и программа ее оптимизации реализуются в Белгородской области, что подтверждено актами об использовании предложения.

Литература

1. Гарифуллина Г.Х., Муслимова Н.Н. Оказание информационных услуг в аптеке // МедФармВестник Поволжья. – 2012. – №25. – С. 5-6.
2. Губский С.М., Пенкин Ю.М., Тарханов С.В. Информационные технологии в современной организации аптечного бизнеса // Провизор. – 2008. – №2. – С. 40-44.
3. Дрёмова Н.Б. Дополнительные услуги в современных аптеках // Аптечный бизнес. – 2007. – №7. – 14.03.2016. URL: <http://www.lawmix.ru/medlaw/11835>
4. Егорова С.Н., Яровиков Г.С., Акберов О.З. Информационный лист посетителя: оценка эффективности выкладки в аптеке // Новая аптека. – 2012. – №2. – С. 44-47.
5. Ежова Т.В., Мошкова Л.В. Рекламно-информационная деятельность аптек: состояние и перспективы // Новая аптека. – 2009. – №12. – С. 40-44.
6. Ежова Т.В. Теоретические и методические основы управления информационной средой аптечных организаций: Дис. ... докт. фарм. наук. – М., 2012. – 314 с.
7. Кирщина И.А., Солонина А.В., Шумиловских Е.В. Оптимизация обслуживания населения при отпуске лекарственных средств // Новая аптека. – 2010. – №10. – С. 22-27.

8. Лагуткина Т.П. Теоретические и методологические основы разработки системы интегрированных маркетинговых коммуникаций на фармацевтическом рынке России: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. – М., 2004. – 44 с.
9. Мироненкова Ж.В. Методологические основы создания фармацевтической информационной сети для формирования единого информационного пространства в сфере лекарственного обращения: Автореф. дис. ... докт. фарм. наук. – Пермь, 2006. – 41 с.
10. Мошкова Л.В., Гришин А.В. Развитие информационных технологий в системе организации лекарственного обеспечения // Фармация. – 2000. – №5-6. – С. 12-14.
11. Павлова В.В. Аптеки в единой системе медицинской информации // Новая аптека. – 2011. – №11. – С. 44-45.
12. Федина Е.А. Основы системы качества фармацевтических информационно-консультационных услуг. Часть 1 // Новая аптека. – 2007. – №10. – С. 70-78.
13. Шакирова Д.Х., Кулькова М.В. Использование информационных технологий для оптимизации процессов оказания лекарственной помощи больным туберкулезом // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – №3. – С. 79.
14. Шаленкова Е.В., Кононова С.В. Результаты оценки отношения к консультированию и профессиональным знаниям в среде современных фармацевтических специалистов // Новая аптека. Эффективное управление. – 2011. – №8. – С. 66-70.
15. Goundrey-Smith S. Information Technology in Pharmacy. – London: Springer-Verlag, 2013. – P. 1-2.

Информация об авторах

Спичак Ирина Владимировна – доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета, заведующая кафедрой управления и экономики фармации ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет. E-mail: spichak@bsu.edu.ru

Пасечникова Мария Александровна – аспирант кафедры управления и экономики фармации ФГАОУ ВПО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет. E-mail: mariya.zhuravel@mail.ru

ОБЗОРЫ

*УДК 614.27:343.53***ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФАЛЬСИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ****© Аксенова-Сорохтей Ю.Н.¹, Новиков В.Е.², Пожилова Е.В.², Барановская Е.А.¹, Климкина Е.И.²**¹*Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Россия, 236016, Калининград, ул. Александра Невского, 14*²*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 2014019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

Резюме: фальсификация лекарственных средств (ЛС) является одной из глобальных проблем в современном мире. Фальсифицированные ЛС в разных странах составляют от 1% до 30% фармацевтического рынка. Доля фальсифицированных ЛС в России может достигать 12%. В статье рассматриваются фармацевтические и юридические аспекты этой проблемы. Анализируются возможные варианты производства фальсификатов ЛС, пути их распространения на фармацевтическом рынке и основные причины. Отмечается особая актуальность решения этой проблемы в России. Обсуждаются уже существующие в мировой и российской практике меры защиты рынка от фальсификатов ЛС, предложен ряд конкретных мер противодействия их созданию и распространению. Разнообразие причин, способствующих фальсификации ЛС, требует проведения комплексных мер по выявлению и предотвращению их поступления на фармацевтический рынок. Необходимо научиться выявлять фальсифицированную продукцию на всех этапах продвижения ЛС от производителя до потребителя. Обосновывается необходимость системного подхода при разработке мер борьбы с фальсификацией фармацевтической продукции с участием государственных органов контроля качества ЛС, правоохранительных органов, лечебно-профилактических учреждений, фармацевтических компаний, общественных организаций, при активном участии самих граждан.

Ключевые слова: лекарственные средства, фальсифицированные лекарственные средства, фармацевтический рынок, эффективность и безопасность лекарственных средств, защита прав пациентов, уголовная ответственность

PHARMACEUTICAL AND LEGAL ASPECTS OF FALSIFICATION OF MEDICINES

Aksenova-Sorokhtey J.N.¹, Novikov V.E.², Pozhilova E.V.², Baranovskaya E.A.¹, Klimkina E.I.²¹*Immanuel Kant Baltic Federal University, Russia, 236016, Kaliningrad, A. Nevsky St., 14*²*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

Summary: falsification of drugs is one of the global problems in the modern world. Counterfeit drugs in different countries comprise 1% to 30% the pharmaceutical markets. The share of counterfeit drugs in Russia can reach 12%. This article considers pharmaceutical and juridical aspects of this problem. We analyze possible options of production of counterfeit drugs, the main reasons and the ways of their distribution in the pharmaceutical market. Special relevance of the solution of this problem in Russia is noted. We discuss the measures of protection of the market from counterfeits which already exist in world and Russia and offer concrete measures of counteraction to their creation and distribution. A variety of the reasons promoting falsification of drugs needs complex measures for identification and prevention of their coming to the pharmaceutical market. It is necessary to learn how to reveal illegal production at all stages of the drug advance from a producer to a consumer. We substantiate the necessity of systemic approach to the development of measures for struggle against falsification of pharmaceutical production with participation of state authority of drug quality control, law-enforcement agency, treatment-and-prophylactic institutions, pharmaceutical companies, civic organizations with active participation of citizens.

Key words: drugs, false medicines, the pharmaceutical market, efficiency and safety of medicines, protection of the rights of patients, criminal liability

Введение

Одной из широко обсуждаемых проблем XXI в. стала фальсификация лекарственных средств, которая по степени вреда, наносимого здоровью и жизни людей, превратилась в глобальную проблему для всего человечества. Проблема фальсификации лекарственных средств (ЛС) актуальна сегодня во всем мире. Ни одно государство не имеет универсальной защиты своих граждан и фармацевтического бизнеса от посягательства фальсификатов лекарственных средств (ФЛС). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до 1% ЛС, имеющих на фармацевтическом рынке развитых стран, являются фальсифицированными. Возрастая до 10% в глобальном масштабе, в некоторых районах Африки, Азии и Латинской Америки ФЛС могут составлять до 30% фармацевтического рынка [43], обеспечивая последнему, с точки зрения прибыльности, третье место после продажи оружия и наркотиков. ВОЗ оценивает долю фальсифицированных лекарственных средств в России на уровне 12% от общего числа препаратов, а сам объем российского рынка ФЛС, по некоторым экспертным оценкам, составляет около 20 млрд. руб. [37].

Лекарственные вещества в основной своей массе представляют собой высокоактивные соединения, способные взаимодействовать в организме с биологическими субстратами и существенно изменять биохимические и физиологические процессы [8, 9, 14, 19, 20]. Их применение направлено на этиологические факторы и патогенетические механизмы формирования патологических процессов при различных заболеваниях [16, 17, 18, 28]. Поэтому производство и применение в медицинской практике разрешается только тех ЛС, которые в доклинических и клинических исследованиях доказали свою терапевтическую эффективность и безопасность, прошли процедуру государственной регистрации и разрешены для применения по определенным показаниям. Такие препараты на всех этапах производства и реализации подвергаются контролю качества со стороны государственных регуляторных органов в соответствии с действующим законодательством. Фальсифицированная фармацевтическая продукция не проходит предусмотренный для зарегистрированных ЛС контроль при ее производстве и реализации, поэтому применение ФЛС может стать причиной серьезных негативных последствий для здоровья человека.

Целью публикации явились анализ состояния проблемы фальсификации лекарств на российском фармацевтическом рынке и обсуждение мер противодействия созданию и распространению фальсификатов ЛС.

Фальсифицированные лекарственные средства

Фальсифицированные лекарственные средства часто расцениваются как поддельные и контрафактные. С юридической точки зрения понятия «фальсификат», «контрафакт» и «подделка» имеют определенные различия, но для обычного потребителя ЛС они идентичны. Под поддельным понимается лекарственное средство, произведенное с изменением его состава при сохранении внешнего вида, и часто сопровождается ложной информацией о его составе. Контрафактным считается лекарственное средство, производство и дальнейшая реализация которого осуществляется под чужими индивидуальными признаками (товарным знаком, наименованием или местом происхождения) без разрешения патентодержателя, что является нарушением прав интеллектуальной собственности [42].

По определению ВОЗ «фальсифицированным (контрафактным) лекарственным средством является продукт, преднамеренно и противоправно снабженный этикеткой, неверно указывающей подлинность препарата и (или) изготовителя». Фальсифицированные (контрафактные) лекарственные средства – это лекарственные средства, действительное наименование или происхождение которых намеренно скрыто. Вместо этого неправомерно использовано обозначение зарегистрированного продукта с его торговой маркой, упаковкой и другими признаками. В большинстве случаев эти лекарства неэквивалентны оригинальным препаратам по качеству, эффективности и безопасности [43]. Но даже если они соответствуют по качеству и другим показателям оригинальным препаратам, их производство и распространение осуществляется без надзора соответствующих органов.

В Российской Федерации фальсифицированным считается лекарственное средство, которое признается таковым Росздравнадзором после тщательной проверки с опубликованием соответствующей информации на сайте Росздравнадзора. Со дня публикации обращение ФЛС должно быть прекращено с изъятием из торговой сети и помещением в карантинную зону отдельно от других лекарств.

Фальсификации подвергаются как оригинальные препараты, так и воспроизведенные ЛС (дженерики). Среди фальсификатов могут быть препараты как с точным оригиналу составом, так и

с отличающимися от оригинала ингредиентами, без активных ингредиентов, с недостаточным содержанием активного ингредиента или с поддельной упаковкой. Фальсифицированные ЛС, реализуемые на фармацевтическом рынке, в зависимости от условий их производства можно разделить на следующие группы.

1. Препараты, в которых отсутствуют все ингредиенты зарегистрированного ЛС. Это так называемые «плацебо» (пустышки), которые вообще не содержат действующих веществ. При их производстве вместо активного действующего вещества используются нейтральные компоненты (тальк, мел, вазелин и т.п.) и натуральные красители (свекла, морковь и т.д.). Компоненты размешивают до достижения совпадения с цветовой гаммой оригинального препарата. Такие медикаменты достаточно редки. Этим способом могут подделываться таблетки и мягкие лекарственные формы (мази, гели).

2. Препараты, содержащие в своем составе отличные от оригинала ингредиенты, о которых ничего не сказано на упаковке. Это препараты-имитаторы. В таких «лекарствах» используются более дешевые и менее эффективные, чем в подлинном лекарственном средстве активные компоненты. В них действующее вещество порой заменяется дешевым ингредиентом с совершенно иным терапевтическим эффектом. Чаще всего упаковку дешевого препарата заменяют на упаковку более дорогого. Например, на флакон с физиологическим раствором наклеивается этикетка от популярного анальгетика. Эта группа подделок наиболее опасна. Ее применение не дает ожидаемого терапевтического эффекта.

3. Лекарства, содержащие в своем составе ингредиенты, происхождение и количество которых отличается от обозначенного на упаковке. Это «измененные лекарства». Они содержат то же самое действующее вещество, что и зарегистрированный препарат-прототип, но менее активное или в другой (обычно меньшей) дозе. При проверке содержание компонентов лекарства будет полностью соответствовать указанной. Например, под названием препарата известной фармацевтической фирмы может выпускаться препарат с более дешевыми ингредиентами другого производителя. Большого вреда больному такой препарат не нанесет, но резко снизится терапевтический эффект от его применения.

4. Препараты-копии – наиболее распространенная в России (до 90% от общего числа фальсифицированных ЛС) и самая качественная группа подделок ЛС, выпускаемых обычно подпольными производствами. В них содержатся те же действующие вещества и в тех же количествах, что в зарегистрированных прототипах. И все же подобные препараты являются подделкой. Их производство нелегально, может существенно отличаться от технологии производства у законного производителя и правил качественной производственной практики (GMP). Неизвестно происхождение субстанции препарата-копии, неизвестен истинный производитель, отсутствует гарантия контроля качества. Эта группа фальсифицированных ЛС наиболее полно соответствует законодательному определению – «лекарственные средства, имеющие состав, установленный при их государственной регистрации, но выпущенные нелегальным производителем, отличным от производителя, указанного на потребительской упаковке».

Последние два варианта подделок это наиболее трудно определяемые ФЛС. Зачастую отличить такие подделки ЛС от оригинала можно только в специализированной химической лаборатории. По оценкам экспертов, потенциально опасны для здоровья абсолютно все фальсификаты, поскольку они не подвергаются предусмотренному для легальной фармацевтической продукции контролю качества [4, 33, 40].

Фальсификаты лекарственных средств в России

По данным Министерства здравоохранения России, доля прямого фальсификата ЛС в 2015 г. составила 0,01% от общего числа всех ЛС [2]. Однако ряд экспертов подвергают эти данные сомнению, полагая, что Россия, вместе с Китаем, уже вышли на первое место в мире по производству и обороту ФЛС, обогнав Индию, Турцию и Бразилию, традиционно считавшихся основными и производителями, и потребителями ФЛС [1]. В результате проверок Росздравнадзора в 2014 г. было изъято из оборота более 2 млн. упаковок фальсифицированных ЛС, в 2015 г. – 1523 серии лекарственных средств, не отвечающих установленным требованиям по качеству (0,8% от общего объема серий, поступивших в обращение), что эквивалентно 2,4 млн. упаковок [12, 34].

В соответствии со Стратегией национальной безопасности Российской Федерации [39], одним из важнейших направлений обеспечения национальной безопасности является укрепление здоровья населения РФ. Применительно к сфере лекарственных средств, обеспечивающих последнее, стратегическими целями национальной политики является совершенствование вертикальной системы контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, а также

создание условий для развития отечественной фармацевтической отрасли, преодоление ее сырьевой и технологической зависимости от зарубежных поставщиков, доступность качественных, эффективных и безопасных ЛС. Сегодня в России разрабатываются и внедряются лекарственные препараты в соответствии с последними достижениями фармакологии и молекулярной биологии [10, 11, 32]. Установлен ряд молекулярных мишеней, ассоциированных с развитием значимых заболеваний человека [22, 24, 29, 31], что позволяет предлагать новые перспективные направления поиска лекарственных средств [21, 23, 25] и разрабатывать эффективные методы фармакотерапии [13, 27, 30, 38]. Такая работа многих тысяч людей, занимающихся благородным трудом, связанным с изучением, разработкой, производством, распределением и применением лекарственных средств, дискредитируется отдельными недобросовестными производителями, а порой и откровенно преступными сообществами, внедряющими на фармацевтический рынок ФЛС.

Фальсифицированные ЛС представляют большой риск для здоровья населения, поскольку их содержание может быть опасным для организма человека. Их использование не дает должной эффективности лечения или вообще может быть бесполезным. Но самое опасное заключается в том, что ФЛС способны вызывать непредсказуемые побочные реакции организма или даже приводить к смерти, когда в них обнаруживаются высокотоксичные вещества. Достаточно часто ФЛС и их упаковки представляются на высоком уровне и выглядят идентично оригиналам лекарственных средств. Доступность современного оборудования, в том числе полиграфического, позволяет выпускать подделки столь высокого качества, что внешне отличить фальсификат от настоящего лекарства практически невозможно. Потому выявить фальсификат удастся только путем тщательных лабораторных исследований, проведенных специализированными организациями.

Показателен в этом смысле пример выявления Росздравнадзором фальсификата популярного лекарственного средства против аллергии «Кларитина» [6]. Определить фальсификат специалистам ведомства помогло пристальное изучение текста инструкции по медицинскому применению ЛС, а также рисунка на упаковке с препаратом (рис. 1).

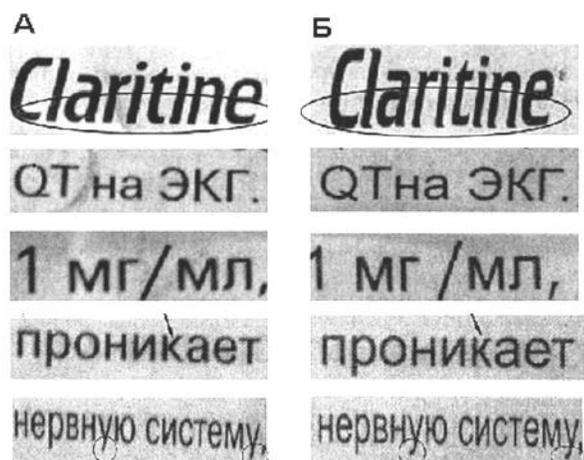


Рис. 1. Признаки подделки препарата «Кларитин». В торговом наименовании на английском языке в оригинальном препарате (А) в нижней части края букв «l», «t» «n» прямые, без изгибов; в фальсифицированном препарате (Б) – имеют плавные изгибы. В разделе инструкции «Фармакологические свойства» в оригинальном препарате (А) в аббревиатуре «QT» «хвостик» в букве «Q» не пересекает «Q»; в фальсифицированном препарате (Б) – пересекает (перечеркивает) полностью. В разделе инструкции «Состав» в оригинальном препарате (А) в обозначении дозировки лоратадина в сиропе «1 мг/мл» нет пробела между косой чертой и «мг»; в фальсифицированном препарате (Б) – есть пробел. По всему тексту инструкции в оригинальном препарате (А) у буквы «к» верхняя часть прямая; в фальсифицированном препарате (Б) – у буквы «к» верхняя часть с изгибом. По всему тексту инструкции в оригинальном препарате (А) у буквы «у» нижняя часть прямая, без изгиба; в фальсифицированном препарате (Б) – у буквы «у» нижняя часть с изгибом

Подделываются практически все лекарственные препараты, имеющие рынок сбыта. Анализ показал, что 67% фальсифицированных лекарств приходится на отечественные препараты, 31% – на зарубежные, 2% – на препараты производства стран СНГ. В России фальсифицируются лекарственные препараты почти всех фармакотерапевтических групп. Однако лидируют в структуре подделок антибиотики, на долю которых приходится почти половина всех выявляемых фальсификаций. Большая часть контрафактной продукции производится в самой России. Если в развитых странах основная масса фальшивых ЛС приходится на импорт, то в России около 60% фальшивок собственного производства. Остальная часть фальсифицированных ЛС попадает в страну из Азии и стран ближнего зарубежья. Распространяются ФЛС на потребительском рынке лекарств по следующим каналам [40]:

- через фирмы «однодневки», с использованием фальсифицированных документов (лицензии на осуществление фармацевтической деятельности, сертификатов качества (соответствия));
- с помощью рекламы в СМИ с последующей консультацией по телефону и пересылкой товара покупателю почтовой связью или курьером;
- через легальные фармацевтические организации путем сговора с их сотрудниками или путем предъявления им фальсифицированных документов;
- через Интернет, путем создания незаконных веб-сайтов с последующей пересылкой товара покупателю почтовой связью или курьером;
- через сотрудников лечебно-профилактических учреждений, в том числе врачей.

Одной из причин распространения контрафактной продукции в России является неконтролируемый рост фармацевтического рынка, огромное количество посредников на этапе продвижения препаратов от производителя к потребителю. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке функционирует большое число субъектов, участвующих в процессе доведения лекарств до потребителя. Их количество соответствует примерным цифрам: 7000 предприятий оптовой торговли, 19 600 аптек, более 50 000 аптечных пунктов, киосков, магазинов, аптечных автофургонов. Такое обилие перекупщиков ЛС способствует продаже контрафактной продукции, так как контролирующим органам трудно проследить столь длинную цепочку продвижения ЛС, и на каждом этапе возможна легализация фальсификата. Определенное значение в распространении ФЛС имеют вопросы нравственности участников фармацевтического рынка [15, 26].

Борьба с фальсификацией лекарственных средств

Ключевым моментом борьбы с фальсифицированными лекарственными средствами является факт их выявления. Ответственность за выявление фальсифицированных ЛС лежит, прежде всего, на федеральном органе исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере обращения лекарственных средств, и на территориальных органах [33, 42]. Во многих странах разработаны жесткие меры борьбы с фальсификацией ЛС. В США торговля ФЛС наказывается штрафом до 200 млн. долл. или пожизненным заключением, как в Индии. В ЕС штраф за продажу поддельных лекарств превышает 300 тыс. евро, а срок тюремного заключения составляет 10 лет [40].

Одной из мер по борьбе с ФЛС в нашей стране стало внесение в 2014 г. в Уголовный кодекс РФ статьи 238.1. «Обращение фальсифицированных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и оборот фальсифицированных биологически активных добавок» [41], санкции по которой, в зависимости от части указанной статьи, составляют от трех до двенадцати лет лишения свободы. Кроме указанной статьи Уголовный кодекс РФ содержит еще как минимум три статьи, предусматривающие ответственность, в том числе и за производство фальсифицированных лекарственных средств [33]:

- ст. 171 «Незаконное предпринимательство» предусматривает ответственность за производство без специального разрешения (лицензии) фальсифицированных лекарственных средств;
- ст. 180 «Незаконное использование товарного знака» предусматривает ответственность за выпуск в обращение фальсифицированных лекарственных средств (при условии, что легальный производитель зарегистрировал товарный знак);
- ст. 238 «Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности» предусматривает ответственность за выпуск в обращение фальсифицированных лекарственных средств.

Первое уголовное дело по факту обращения фальсифицированных лекарственных средств (п. «а» ч.2 ст. 238.1 УК РФ) в России было возбуждено в 2015 г. следственными органами Следственного комитета по Московской области. По данным следствия, группа лиц по предварительному сговору осуществляла на территории Подмосковья закупку, фасовку и сбыт фальсифицированных ЛС. В роли организатора выступил местный житель Люберецкого района, который придумал и разработал всю преступную схему. В состав группы входила специалист-технолог, которая непосредственно контролировала работу на производстве. Лекарственные вещества на территорию Московской области ввозились из Китая. Производственные цеха и склад располагались в районах Подмосковья. Имелись свои типографии, в которых печатались инструкции, фольга, а также упаковки для лекарственных препаратов с целью придания продукту товарного вида. В ходе проведенной сотрудниками Главного управления экономической безопасности и противодействия коррупции (ГУЭБиПК) МВД России проверочной закупки на фармацевтическом складе в городе Люберцы было изъято 2 коробки по 540 упаковок лекарственных препаратов «Кларитин» в каждой. Согласно справке об исследовании товара, указанные лекарственные средства являются фальсифицированными [3]. На сегодняшний день данное уголовное дело находится в стадии судебного разбирательства [7].

Оценивая наметившиеся тенденции в борьбе с ФЛС как положительные, тем не менее, следует отметить, что выявление и пресечение оборота ФЛС не должно осуществляться только путем ужесточения санкций. Необходима системная работа и активное взаимодействие всех заинтересованных служб. Так, Росздравнадзор при проведении проверки качества ЛС, вызывающих сомнение в их подлинности, осуществив сравнительный анализ данного лекарственного препарата с оригинальным и установив, что он действительно является фальсификатом, направляет в МВД России и ГУЭБиПК МВД России всю информацию об изъятии ФЛС и о тех организациях, которые участвуют в их поставке. В свою очередь, сотрудники Росздравнадзора привлекаются для проведения лабораторных исследований изъятых сотрудниками правоохранительных органов лекарственных препаратов. Представляется, что еще больше синхронизировать работу двух ведомств в борьбе с правонарушениями при обращении ЛС и медицинских изделий позволит разработанное в настоящее время Соглашение о взаимодействии Росздравнадзора и ГУЭБиПК МВД России [35].

Правоохранительным органам, в процессе выявления и пресечения распространения ФЛС, необходимо взаимодействовать с самими гражданами, которые непосредственно являются потребителями ЛС, а также с общественными организациями, которые защищают права пациентов, такими, как, например, «Лига защиты пациентов» и т.д. Такое взаимодействие активно осуществляется за рубежом. Так, еще в 1986 г. в США был принят закон, который позволяет гражданам подать иск в суд от имени правительства о мошеннических действиях коммерческих организаций и получать за это вознаграждение в размере до 30% от суммы, которую государство взыщет с нарушителей. Абсолютное большинство исков было подано в отношении фармацевтических компаний за реализацию ФЛС и рекомендации к применению препаратов при незарегистрированных показаниях, завышение цен и другую незаконную деятельность [5].

Большую известность получил судебный процесс в отношении фармацевтической компании «TAP Pharmaceutical Products», инициированной ее сотрудником – вице-президентом по маркетингу, подавшим иск о мошеннических действиях компании-работодателя, выраженных в подкупе врачей для увеличения объема продаж производимого препарата «Lipron», в завышении оптовых цен на ЛС и незаконном получении дополнительных государственных выплат в рамках реализации программы государственного страхования «Medicare». Ущерб, причиненный государству действиями фармкомпаний, составил 145 млн. долл. США. Под угрозой свертывания федеральной программы страхования, компания выплатила государству штраф в размере 885 млн. долл. (т.е. в 6 раз превышающий сумму причиненного ущерба). При этом 95 млн. долл. (10,7%) из этой суммы было выплачено сотруднику, подавшему на компанию судебный иск от имени правительства США. По оценкам экспертов, за 15 лет фармацевтические компании США заплатили 12 млрд. долл. в виде штрафов за различные нарушения, при этом около половины всех судебных разбирательств были инициированы добровольными информаторами [40].

В России взаимодействие граждан с правоохранительными органами почти не осуществляется. Основной причиной такой негативной ситуации служит недоверие к правоохранительным органам. Большинство граждан убеждены, если отсутствует реально причиненный ущерб здоровью, никто заниматься данным нарушением не будет, поэтому и нет смысла тратить свое время и силы. В результате происходит распространение ФЛС в латентной форме.

Прямую заинтересованность в выявлении ФЛС должны проявлять легальные фармацевтические производители. Они могут столкнуться с проблемой юридической и моральной ответственности за распространение ФЛС, т.к. в их обязанности входит обеспечение гарантии качества и

безопасности своего продукта, включая защиту производимого ЛС от фальсификации. Появление на рынке поддельного ЛС может на многие годы подорвать репутацию фармацевтической компании, выпускающей официально зарегистрированный оригинальный препарат.

Министерством здравоохранения РФ, в целях защиты рынка от ФЛС, был подготовлен проект поправок в закон «Об обращении лекарственных средств» [42], предусматривающий маркировку ЛС с помощью специальных меток. Разрабатывается концепция «Федеральной государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки». Предполагается, что данные метки позволят автоматически идентифицировать ЛС на всем пути от производителя до конечного потребителя. Систему мониторинга ведомство предлагает вводить поэтапно: с 1 января 2017 г. – только для дорогих лекарств, входящих в программу «Семь нозологий», с 2018 г. – для ЛС, входящих в перечень жизненно необходимых и важнейших, а с 2019 г. – для всех остальных. За производство и продажу лекарств без маркировки авторы законопроекта предлагают предусмотреть административное наказание [4].

Примечательно, что законопроект Минздрава не конкретизирует тип метки: можно применять как двухмерный штрих-код, так и радиочастотную RFID-метку. Последние дороже в производстве, но читаются с существенно большего расстояния, их целесообразнее использовать для маркировки дорогих ЛС. Использование же RFID-метки, стоимость которой может составлять от 6 до 10 руб. в зависимости от ее сложности и функционала, для маркировки ЛС низкой ценовой категории, очевидно, может привести к заметному удорожанию последних. Оценить общие инвестиции в создание такой системы на фармацевтическом производстве пока не представляется возможным. Стоимость маркировки будет также зависеть и от технологии, которую утвердит Минздрав. Производитель может наносить на упаковку уникальный код, который считывается только в аптеке при продаже конечному потребителю, но возможен и вариант нанесения маркировки на групповую упаковку для отслеживания перевозки. По мнению некоторых экспертов, если наносить коды на групповую упаковку, это приведет к увеличению персонала и вызовет дополнительные расходы, а само оборудование для маркировки обойдется в 3-5 млн. руб. на производственную линию [4].

Предполагать, что маркировка лекарственных средств однозначно защитит граждан и фармацевтический рынок от распространения ФЛС, на данный момент достаточно сомнительно. Маркировка – это, скорее, способ индивидуализации или идентификации ЛС, но не защиты его от фальсификации, ибо гарантии, что преступное сообщество не сможет подделывать и данную маркировку, нет. Кроме того, введение этой системы идентификации ЛС приведет к определенным затратам аптечных организаций, что, несомненно, будет способствовать повышению стоимости ЛС для граждан в условиях и так постоянно происходящего их удорожания.

Заключение

Разнообразие причин, способствующих фальсификации лекарственных средств, требует проведения комплексных мер по выявлению и предотвращению их поступления на фармацевтический рынок. Необходимо научиться выявлять фальсифицированную продукцию на всех этапах продвижения ЛС от производителя до потребителя, для чего ориентировать легальных производителей на применение методов контроля качества ЛС, позволяющих идентифицировать каждую произведенную серию. Потребителям необходимо проявлять бдительность, производителям – заниматься распространением информации об отличительных признаках оригинальной продукции, ее возможной стоимости, а также укорачивать цепочку дистрибьюторов, работающих с препаратами.

Меры, принимаемые государством по борьбе с ФЛС, должны иметь системный характер. Если будет введена маркировка ЛС, то затраты на ее применение должны осуществляться не только за счет производителей или фарморганизаций, осуществляющих розничную торговлю ими, но и с помощью мер государственной поддержки. Назрела необходимость создания эффективной, прозрачной, специализированной информационной системы, которая позволит всем участникам фармацевтического бизнеса, лечебно - профилактическим учреждениям и контролирующим органам получать достоверную и оперативную информацию о подлинности и качестве ЛС. Эффективность борьбы с ФЛС во многом определяется компетентностью и профессионализмом сотрудников лабораторий Росздравнадзора. В этой связи следует проводить их систематическое повышение квалификации по новейшим лабораторным методам исследования качества ЛС в рамках Меморандума о взаимопонимании между Федеральной службой по надзору в сфере

здравоохранения и Фармакопейной конвенцией США, который продлен на очередной трехлетний срок [36].

Эффективными мерами по борьбе с производством и распространением фальсифицированных лекарственных средств являются уголовные и административные расследования с целью выявления источников производства и каналов легализации. Правоохранительные органы должны незамедлительно реагировать на все сообщения участников фармацевтического рынка и рядовых потребителей, касающиеся ФЛС или недоброкачественных лекарственных средств, так как создается непосредственная угроза здоровью и жизни граждан, а их защита и охрана является первоочередной задачей государства.

Литература

1. Беляков А.В. Пояснительная записка к проекту ФЗ «О внесении изменений в Уголовный кодекс Российской Федерации». <http://www.abelyakov.ru/info/>
2. Волчкова Н. Важно для каждого. Как обеспечить страну современными лекарствами? // Научная политика. – 2015. – №50. – <http://www.poisksnews.ru/theme/science-politic/>
3. В Московской области возбуждено первое в России уголовное дело по факту обращения фальсифицированных лекарственных средств. <http://sledcom.ru/news/item/>
4. Дамидова А. Минздрав пометит лекарства // Газета Вedomosti № 3943 от 21.10.2015. – <http://www.vedomosti.ru>
5. Дугин И. Стук быстрее звука // Фармацевтический вестник. – 2016. – №7 (836). – С. 26.
6. Как Росздравнадзор нашел фальсификат популярного лекарства от аллергии. – <http://doctorpiter.ru/reports/89/>
7. Московский областной суд. Судебная практика по уголовному делу №22К-7511/2015. – <http://www.mosoblsud.ru/>
8. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Антигипоксанты: возможные механизмы действия и клиническое применение // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – №4. – С. 43-57.
9. Левченкова О.С., Новиков В.Е. Возможности фармакологического прекондиционирования // Вестник РАМН. – 2016. – Т.71, №1. – С. 16-24.
10. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Ботулева Н.Н. Влияние фармакологического и гипоксического прекондиционирования на устойчивость организма к острой гипоксии // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №11. – С. 452-455.
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 3-12.
12. Мурашко М.А. Контрафакт не пройдет // Фармацевтический вестник. – 2015. – №1(830). – С. 2.
13. Новиков В.Е. Возможности фармакологической нейропротекции при черепно-мозговой травме // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т.7, №2. – С. 1500-1509.
14. Новиков В.Е., Дикманов В.В., Марышева В.В. Влияние нового производного триазиноиндола на функциональное состояние ЦНС животных в условиях нормоксии и гипоксии // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т.75, №9. – С. 7-10.
15. Новиков В.Е., Елизарьев Е.А. Нравственные аспекты фармацевтической помощи // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №1. – С. 79-81.
16. Новиков В.Е., Илюхин С.А. Влияние гипоксена на эффективность кислоты ацетилсалициловой при остром воспалении // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №4. – С. 32-35.
17. Новиков В.Е., Илюхин С.А., Пожилова Е.В. Влияние метапрота и гипоксена на развитие воспалительной реакции в эксперименте // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 63-66.
18. Новиков В.Е., Климкина Е.И. Влияние гипоксена на морфо-функциональное состояние печени при экзогенной интоксикации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т.72, №5. – С. 43-45.
19. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние веществ с ноотропной активностью на окислительное фосфорилирование в митохондриях мозга при острой черепно-мозговой травме // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1997. – Т.60, №1. – С. 59-61.
20. Новиков В.Е., Ковалева Л.А. Влияние ноотропов на функцию митохондрий мозга в динамике черепно-мозговой травмы в возрастном аспекте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1998. – Т.61, №2. – С. 65-68.

21. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Влияние амтизола на резистентность организма к острой гипоксии в поздний период прекондиционирования // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Т.141, №20. – С. 130-134.
22. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Гипоксией индуцированный фактор как мишень фармакологического воздействия // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т.11, №2. – С. 8-16.
23. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Новые направления поиска лекарственных средств с антигипоксической активностью и мишени для их действия // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2013. – Т.76, №5. – С. 37-47.
24. Новиков В.Е., Левченкова О.С. Митохондриальные мишени для фармакологической регуляции адаптации клетки к воздействию гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 28-35.
25. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Роль митохондриального АТФ-зависимого калиевого канала и его модуляторов в адаптации клетки к гипоксии // Вестник СГМА. – 2014. – Т.13, №2. – С. 48-54.
26. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Климкина Е.И. Нравственное воспитание в медицинском образовании в современных условиях // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2014. – Т.13, №1. – С. 76-78.
27. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Левченкова О.С. Перспективы применения ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2015. – Т.13, №3. – С. 9-17.
28. Пожилова Е.В. Влияние антигипоксантов на развитие каррагенин-индуцированного воспаления // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова – 2014. – №4. – С. 61-67.
29. Пожилова Е.В., Новиков В.Е. Роль фактора адаптации к гипоксии в развитии опухолей // Вестник СГМА. – 2015. – Т.14, №3. – С. 16-20.
30. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Регуляторная роль митохондриальной поры и возможности ее фармакологической модуляции // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №3. – С. 13-19.
31. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Левченкова О.С. Активные формы кислорода в физиологии и патологии клетки // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2015. – Т.14, №2. – С. 13-22.
32. Пожилова Е.В., Новиков В.Е., Новикова А.В. Фармакодинамика и клиническое применение препаратов на основе гидроксипиридина // Вестник СГМА. – 2013. – Т.12, №3. – С. 56-66.
33. Препьялов А.В. Фальсифицированные лекарственные средства на рынке Российской Федерации // Ремедиум. – 2006. – №3. – С. 6-15.
34. Росздравнадзор принял участие в работе Общественного конгресса «Противодействие контрафакту и фальсификату». <http://www.roszdravnadzor.ru/news/>.
35. Росздравнадзор проводит анализ лекарственных средств, изъятых у злоумышленников в ходе уголовных дел по фактам подделки ряда препаратов. – <http://www.roszdravnadzor.ru/spec/news/>
36. Росздравнадзор и Фармакопейная конвенция США продлили Меморандум на три года // Российская фармацевтика. <http://pharmappractice.ru/>.
37. Рост фальсификата на фармакологическом рынке РФ. <http://tass.ru/obschestvo/>
38. Тургенева Л.Б., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Лечение воспалительных заболеваний пародонта мексидолом // Патогенез. – 2011. – Т.9, №3. – С. 67.
39. Указ Президента РФ от 31.12.2015 №683 «О Стратегии национальной безопасности Российской Федерации» // Справочная правовая система «Консультант Плюс». <http://www.consultant.ru>
40. Файзрахманов Н.Ф. Расследование оборота фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств, биологически активных добавок: Дис... канд. юрид. наук. – Москва, 2013. – 276 с.
41. Федеральный закон от 13.06.1996 №63-ФЗ «Уголовный кодекс Российской Федерации» (ред. от 30.12.2015) // Справочная правовая система «Консультант Плюс». <http://www.consultant.ru>
42. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств» // Справочная правовая система «Консультант Плюс». <http://www.consultant.ru>
43. Pharmaceuticalcrime. <http://www.interpol.int/Crime-areas/Pharmaceutical-crime/The-dangers>

Информация об авторах

Аксенова-Сорохтей Юлия Николаевна – кандидат юридических наук, доцент кафедры предпринимательского права Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта. E-mail: juliajaksenova@gmail.com

Новиков Василий Егорович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Пожилова Елена Васильевна – преподаватель кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nau@sgma.info

Барановская Елена Анатольевна – кандидат экономических наук, доцент кафедры предпринимательского права Балтийского федерального университета им. Иммануила Канта. E-mail: juliajaksenova@gmail.com

Климкина Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Elena-klm@mail.ru

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

УДК 616-084

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ СЕЛЬСКИХ ЖИТЕЛЕЙ РЕСПУБЛИКИ АДЫГЕЯ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРВОГО ЭТАПА ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ© Самородская И.В.¹, Болотова Е.В.², Тимофеева Ю.К.³, Тхитлянов Э.А.³¹Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины, Россия, 101990, Москва, Петроверигский переулок, 10²Кубанский государственный медицинский университет, Россия, 350063, Краснодар, ул. Седина, 4³Красногвардейская ЦРБ, Россия, 385300, Республика Адыгея, с. Красногвардейское, ул. Больничная, 15

Резюме: изучалась частота факторов риска (ФР) хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и отдельных ХНИЗ среди сельского населения Красногвардейского района, прошедших 1-й этап диспансеризации с учетом этнических особенностей. В пилотное исследование методом простого случайного отбора включено 111 человек, прошедших диспансеризацию с января по июль 2015 г. (67 женщин и 44 мужчины; 59 адыгов и 52 русских; средний возраст 53,2±1,5 лет; среди адыгов – 45,2±2,0 лет; среди русских – 62,2±1,7 лет). Выполнен объем обследования, входящий в 1-й этап диспансеризации согласно приказу МЗ РФ №36ан от 03 февраля 2015 г. Согласно результатам анкетирования, нерациональное питание (НП) выявлено у 82% обследованных, низкая физическая активность (НФА) – у 74,8%, избыточная масса тела и ожирение – у 75,7%, артериальная гипертензия (АГ) – у 45,9%, гиперхолестеринемия – у 19,8%, гипергликемия – у 0,9%, курение – у 3,6%, злоупотребление алкоголем – у 1,8%; достоверных различий между русскими и адыгами не выявлено. При оценке распространенности очень высокого риска по шкале SCORE с учетом возраста и пола, национальность не имела значимого влияния, статистически значимым фактором оказался только возраст (коэфф. В 1,1; 95% ДИ 1,05-1,14 на каждый год жизни). Имелись значимые различия в доле адыгов (33,9%) и русских (59,6%; $p=0,007$), исключенных из оценки риска по шкале SCORE. Наше исследование показало, что существует необходимость разработки и реализации профилактических программ в сельской популяции с учетом гендерных и этнических характеристик жителей в данном регионе.

Ключевые слова: диспансеризация, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания, сельская популяция, русские, адыги

HEALTH STATUS OF RESIDENTS IN RURAL COMMUNITIES OF ADYGHEA ON RESULTS OF THE FIRST STAGE OF PREVENTIVE MEDICAL EXAMINATIONSSamorodskaya I.V.¹, Bolotova E.V.², Timopheeva J.K.³, Tkhilianov E.A.³¹Governmental Research Centre for Preventive Medicine, Russia, 101990, Moscow, Petroverigsky Lane, 10²Kuban State Medical University, Russia, 350063, Krasnodar, Sedina St., 4³Krasnogvardeyskaya Central Regional Hospital, Russia, 385300, Republic of Adyghea, Krasnogvardeiskoye Village, Bolnichnaya St., 15

Summary: studied risk factors (FR) for chronic non-communicable diseases (CNCD) and certain chronic diseases among rural populations of Krasnogvardeisky region who undergone the first stage of preventive medical examinations with regard to ethnic characteristics. Randomized pilot study included 111 individuals who undergone medical examinations from January to July, 2015. There were 67 women and 44 men. Among them, 59 were Adyghees and 52 were Russians. The mean age of respondents was 53.2±1.5 years. In Adyghees it was 45.2±2.0 years and in Russians it was 62.2±1.7 years. A set of investigations specified in the order # 3 released by the Ministry of Public Health of the Russian Federation on 03-Feb-2015, that is mandatory for the first stage of preventive examinations, was performed in all respondents included into the study. According to the study results, unhealthy diet (UD) was detected in 82% of patients, low physical activity (LPA) was found in 74.8%, overweight and obesity in 75.7%, arterial hypertension (AH) in 45.9%, hypercholesterolemia in 19.8%, hyperglycemia in 0.9%, smoking in 3.6 per cent, regular heavy drinking in 1.8%. No significant differences were found between Russians and Adyghees. A SCORE scale was used to assess the prevalence of very high risk for CNCD with regard to age and gender. Ethnicity of the respondents was not statistically significant. Age was the

only one statistically significant factor for CNCD (odds 1.1; 95% CI 1.05-1.14 for each year of life). There were significant differences in the proportion of Advghes (33.9%) and Russians (59.6 per cent; $p=0.007$) excluded from the SCORE scale assessment. Our study confirms the need for the development and implementation of prevention programs in rural areas with regard to gender and ethnic characteristics of the residents.

Key words: clinical examination, risk factors, chronic non-communicable diseases, rural population, russians, adyghes

Введение

Глобальная угроза хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) является актуальной проблемой общественного здравоохранения [3]. К началу XXI в. Россия вернулась по продолжительности жизни на уровень развитых стран начала XX в. [10]. Основными причинами смертности в настоящее время стали ХНИЗ, к которым относятся болезни системы кровообращения (БСК), онкологические, хронические бронхолегочные заболевания и сахарный диабет (СД). Более половины смертей от ХНИЗ (57%) в структуре смертности Российской Федерации (РФ) занимают БСК [8], факторы риска (ФР) развития которых хорошо изучены и поддаются коррекции. Это, так называемые, модифицируемые ФР – дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение, гипергликемия, избыточная масса тела / ожирение, низкая физическая активность (гиподинамия) и злоупотребление алкоголем [6]. Поэтому, своевременное выявление и коррекция отдельных ФР и их сочетаний при проведении диспансеризации взрослого населения [7], несомненно, повлекут за собой улучшение показателей здоровья населения [6]. Роль первичного звена особенно велика в сельском здравоохранении. Так, по данным Росстата (2003-2009 гг.) и статистическим данным ВОЗ [12], ожидаемая продолжительность жизни сельского населения оказалась ниже, чем городского на 2,6 года, а смертность – почти на 20% выше.

Учитывая, что сельское население Республики Адыгея довольно значительно и многонационально, а система расселения характеризуется высокой плотностью [2], изучение закономерностей и ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний на конкретной территории с учетом этнических особенностей представляет особый интерес. Так, по Республике Адыгея в 2009 году смертность в сельской местности составила 14,5 умерших на 1000 человек населения, что на 3,6% выше среднего показателя по республике, и на 6,6% выше, чем в городе [4]. В частности, в Красногвардейском районе Республики Адыгея, представленным сельским населением (численность которого составляет 31,2 тыс. человек по данным Росстата на январь 2015г), смертность от БСК неуклонно растет. По данным годовых отчетов по Красногвардейскому району, в 2013 г. смертность от БСК составила 8,94 на 1000 населения, в 2014 г. – 9,82 на 1000 населения, за первое полугодие 2015 г. – 3,60 на 1000 человек населения. В настоящее время издан Приказ Министерства здравоохранения РФ от 3 февраля 2015 г. №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения», но детального анализа результатов диспансеризации на основании персонифицированных данных на территории Республики Адыгея не проводилось, что обуславливает актуальность проведенного пилотного исследования. Поэтому целью нашего исследования явилось изучение частоты ФР ХНИЗ и отдельных ХНИЗ среди сельского населения Красногвардейского района, прошедших 1-й этап диспансеризации в соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 36ан от 03 февраля 2015 г. с учетом этнических особенностей.

Методика

Исследование выполнено на базе 2-х терапевтических участков аула Хатукай Красногвардейского района Республики Адыгея. Общая численность прикрепленного населения составляет 5081 человек (адыги – 22,3%, русские – 73,9%, другие национальности – 3,8%). Число мужчин – 2412 человек (47,4%), женщин – 2669 человек (52,5%).

В данное пилотное исследование методом простого случайного отбора включено 111 человек, прошедших диспансеризацию с января по июль 2015 г. В соответствии с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации №36ан от 03 февраля 2015 г. «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» диспансеризации подлежат взрослые (18 лет и старше): работающие и неработающие граждане, обучающиеся в образовательных организациях по очной форме. Первый этап диспансеризации включал опрос (анкетирование), направленный на выявление ХНИЗ и ФР их развития (Приложение 1 Приказа №36ан); антропометрию (измерение роста стоя, массы тела, окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ), расчет индекса массы тела (ИМТ); измерение артериального давления (АД);

определение уровня общего холестерина (ОХС) крови экспресс-методом (допускался лабораторный метод); определение уровня глюкозы крови экспресс-методом; определение суммарного сердечно-сосудистого риска (для граждан в возрасте до 65 лет); оценка наличия следующих ХНИЗ: хроническая болезнь почек (ХБП), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе, гипертоническая болезнь/симптоматическая АГ, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ишемическая болезнь сердца (ИБС).

Оценка наличия ФР развития ХНИЗ, патологических состояний и заболеваний, повышающих вероятность развития ХНИЗ, проводилась в соответствии с вопросами №17-29 анкеты для лиц в возрасте до 75 лет, и №8, 18-23 анкеты для лиц в возрасте 75 лет и старше, представленных в Приложении №2 Приказа. У граждан в возрасте от 21 до 39 лет рассчитывали относительный суммарный сердечно-сосудистый риск, у граждан в возрасте от 40 до 65 лет при отсутствии выявленных заболеваний, связанных с атеросклерозом, рассчитывали абсолютный суммарный сердечно-сосудистый риск по шкале SCORE [9].

Анализ проведен на основании выкопировки данных из амбулаторных карт пациентов, внесенных в таблицу Excel с последующим импортом в программу SPSS 20.0. При выполнении статистического анализа оценивались средние значения количественных показателей (M), стандартная ошибка (m); частота распространенности признаков. Сравнение средних выполнялось с помощью параметрического критерия Стьюдента для непарных выборок, различия в частоте качественных показателей оценивались с помощью критерия χ^2 . Вычислялись значения p, 95% ДИ (доверительный интервал), проводился однофакторный анализ и коррекция сравнения распространенности показателей с помощью уравнения логистической регрессии с учетом пола, возраста и национальной принадлежности. Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты исследования

За анализируемый период диспансеризацию прошли 111 человек, из них 67 женщин и 44 мужчины. Несмотря на то, что в группах русских и адыгов, прошедших диспансеризацию, были определенные различия в соотношении мужчин и женщин, статистически значимых различий по полу не выявлено ($p=0,16$) (табл. 1).

Таблица 1. Этнический и гендерный состав граждан прошедших диспансеризацию.

Пол	Адыги		Русские	
	абс	%	абс	%
Мужчины	27	45,8	17	32,7
Женщины	32	54,2	35	67,3
Итого	59	100	52	100

Средний возраст прошедших диспансеризацию составил $53,2 \pm 1,5$ лет; среди адыгов – $45,2 \pm 2,0$ лет; среди русских – $62,2 \pm 1,7$ лет. Различия были статистически значимы ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Из таблицы следует, что прошедшие диспансеризацию в молодом и среднем возрасте (до 56 лет) представлены почти полностью адыгами (38,7% от общего числа прошедших диспансеризацию или 72,8% от числа прошедших диспансеризацию адыгов). Распределение ФР ХНИЗ среди обследуемых представлены на рис. 1.

Таблица 2. Возрастной и этнический состав граждан прошедших диспансеризацию

Возраст	Адыги		Русские	
	абс.	%	абс.	%
18-25 лет	6	10,2	0	0,0
26-35 лет	12	20,3	0	0,0
36-45 лет	16	27,1	7	13,5
46-55 лет	9	15,3	6	11,5
56-65 лет	7	11,9	21	40,4
>65 лет	9	15,3	18	34,6
Итого	59	100	52	100

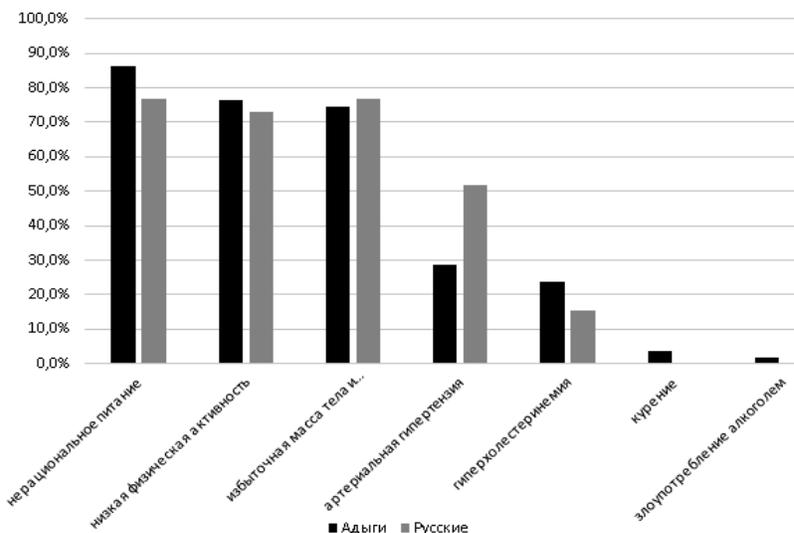


Рис. 1. Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди русских и адыгов

По результатам анкетирования 82% обследованных питаются нерационально (среди адыгов – 86,4%, среди русских – 76,9%; $p=0,193$), в том числе среди мужчин адыгов – 92,6% и среди русских 88,2% ($p=0,6$); среди женщин адыгеек – 81,2% и среди русских женщин 71,4% ($p=0,5$). Недостаточно потребляют овощи и фрукты 74,5% опрошенных, преимущественно адыги (79,3% против 69,2% русских; $p=0,226$); в том числе среди мужчин адыгов – 88,9% и среди русских мужчин 70,6% ($p=0,12$); среди женщин адыгеек – 71,0% и среди русских женщин – 68,6% ($p=0,8$). Избыточное потребление соли выявлено у каждого третьего (36,0% от общего числа обследованных), статистически значимых различий между русскими и адыгами не выявлено ($p=0,770$); у мужчин адыгов – 40,6% и среди русских 41,2% ($p=0,9$); у женщин адыгеек – 34,4% и у русских женщин – 31,4% ($p=0,9$); 37,3% адыгов и 34,6% русских ответили, что досаливают уже приготовленную пищу, не пробуя ее. Из числа обследованных, у 30 человек выявлен факт избыточного потребления сахара (27,0%). Среди русских несколько чаще, по сравнению с адыгами (30,8% против 23,7%), различия статистически не значимы ($p=0,405$); в том числе среди мужчин адыгов – 25,9% и среди русских – 35,3% ($p=0,5$); среди женщин адыгов – 21,9% и среди русских женщин – 28,6% ($p=0,5$).

ИМТ $>25,0$ кг/м² и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) выявлены у 75,7% обследованных (44 человека адыгов – 74,6% и 40 русских – 76,9%); в том числе среди женщин адыгов – 12,5% и среди русских женщин – 8,6% ($p=0,6$). Среди мужчин адыгов – 14,8% и среди русских мужчин 11,8% ($p=0,7$). Ожирение различной степени имели 11,7% осмотренных (8 человек адыгов – 13,6% и 5 русских – 9,6%). Средний ИМТ среди адыгов составил $27,2 \pm 0,6$ кг/м², среди русских – $27,4 \pm 0,5$ кг/м² ($p=0,8$). Индекс ОТ/ОБ в обеих группах был сопоставим и составил среди адыгов – $0,84 \pm 0,01$, а среди русских – $0,83 \pm 0,009$ ($p=0,678$).

Гипергликемия (без диагноза сахарного диабета) выявлена у 1 обследуемого (0,9% от общего числа обследованных). Средний уровень гликемии у адыгов составил $4,7 \pm 0,1$ ммоль/л, у русских – $4,8 \pm 0,08$ ммоль/л ($p=0,347$). Гиперхолестеринемия зарегистрирована у 22 человек (19,8%), с преобладанием среди адыгов (23,7% против 15,4% русских; $p=0,271$), несмотря на то, что средний возраст адыгов был ниже среднего возраста русских. Среди женщин частота гиперхолестеринемии была сопоставимой (15,6% – у адыгов и 14,3% – у русских). Среди мужчин гиперхолестеринемия выявлена в 33,3% случаев у адыгов и 17,6% русских ($p=0,25$), несмотря на то, что средний возраст мужчин адыгов был достоверно ниже ($46,6 \pm 3,1$ лет против $66,0 \pm 2,9$ лет у русских мужчин; $p < 0,0001$).

Примечательно, что факт злоупотребления алкоголем и табакокурения признало только очень небольшое число анкетированных: злоупотребление алкоголем – 2 (1,8% от всех опрошенных), а табакокурение – 4 адыга (3,6% от общего числа обследованных). Ни один из русских не указал на табакокурение или злоупотребление алкоголем. Но и среди адыгов среднее количество выкуриваемых в день сигарет по данным анкетирования было низким и составило $0,678 \pm 0,4$.

Низкая физическая активность была выявлена у 83 из 111 обследованных (74,8%), статистически значимых различий между русскими и адыгами не выявлено (76,3% – среди адыгов и 73,1% – среди русских, $p=0,699$).

Оценка распространенности уровня суммарного абсолютного сердечно-сосудистого риска проведена по Европейской шкале SCORE. В то же время число пациентов, исключенных из оценки риска, составило 51 человек (45,9% от общего количества прошедших диспансеризацию). Причина в том, что согласно рекомендациям Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов (июнь 2007 г.) среди пациентов высокого / очень высокого суммарного риска развития смертельных сердечно-сосудистых событий использование шкалы SCORE для определения сердечно-сосудистого риска нецелесообразно [9]. Сравнительная распространенность суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE представлена в табл. 3.

Таблица 3. Сравнительная распространенность суммарного сердечно-сосудистого риска (SCORE)

Уровень риска (SCORE)	Адыги		Русские		p
	абс.	%	абс.	%	
Низкий риск	21	35,6	2	3,8	<0,0005
Умеренный/средний риск	16	27,1	15	28,8	0,840
Высокий риск	2	3,4	1	1,9	0,634
Очень высокий риск	0	0,0	3	5,8	0,061
Лица, ССР которым не определялся	20	33,9	31	59,6	0,007

Имелись значимые различия в доле адыгов (33,9%) и русских (59,6%; $p=0,007$), исключенных из оценки риска. Эти различия обусловлены тем, что среди русских была более высокая доля лиц старшего и пожилого возраста. При оценке распространенности очень высокого риска по шкале SCORE с учетом возраста и пола, национальность не имела значимого влияния, статистически значимым фактором оказался только возраст (коэфф. В 1,1; 95% ДИ 1,05-1,14 на каждый год жизни). Частота ХНИЗ, оцениваемая на 1 этапе диспансеризации в соответствии с Приказом, представлена в табл. 4.

Таблица 4. Сравнительная частота ХНИЗ среди обследуемых

Нозология	Адыги		Русские		ОШ	95% ДИ	p
	абс.	%	абс.	%			
Хроническая болезнь почек	5	8,5	1	1,9	0,2	0,024-1,88	0,128
ОНМК в анамнезе	1	1,7	1	1,9	1,1	0,07-18,6	0,93
ГБ/САГ	21	35,6	30	57,7	2,5	1,2-5,3	0,02
Сахарный диабет 2 типа	2	3,4	3	5,8	1,7	0,28-10,8	0,55
ХОБЛ	1	1,7	0	0,0	0,5	0,4-0,63	0,34
ИБС	13	22	8	15,4	0,6	0,24-1,7	0,52

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ГБ – гипертоническая болезнь; САГ – симптоматическая гипертоническая болезнь; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал

Следует отметить, что все указанные заболевания у пациентов были выявлены до прохождения плановой диспансеризации. Из общего количества обследованных ХБП имели 6 человек (5,4%); ХОБЛ страдал 1 человек (0,9%); гипертоническая болезнь выявлена у 51 обследуемого (45,9%), 15 из которых имели признаки застойной сердечной недостаточности. ОНМК в анамнезе констатировано у 2 человек (1,8%), ИБС страдали 21 человек (18,9%), сахарный диабет 2 типа имели 5 человек (4,5%). ИБС была представлена следующими нозологическими единицами: стенокардия напряжения: адыги – 15,3%, русские – 13,5%; перенесенный инфаркт миокарда – у 1 адыга (1,7%), нарушение сердечного ритма – у 1 адыга (1,7%), стенокардия напряжения в сочетании с перенесенным инфарктом миокарда – у 2 адыгов (3,4%), стенокардия напряжения в сочетании с нарушением сердечного ритма – у 1 русского (1,9%).

АГ с застойной сердечной недостаточностью регистрировалась с одинаковой частотой 13,6% среди адыгов и 13,5% среди русских. АГ без застойной сердечной недостаточности чаще регистрировалась у русских (23 человека – 44,2%), по сравнению с адыгами – 13 (22,0%). Несмотря на то, что частота АГ статистически значимо была выше среди адыгов, проведение регрессионного анализа показало, что национальность не является независимым фактором. Статистически значимым фактором были возраст ($p < 0,0001$; ОШ (отношение шансов) 1,07 на каждый год; 95% ДИ 1,03-1,1) и пол ($p = 0,026$; ОШ 0,35; 95% ДИ 0,14-0,88). Среди женщин частота АГ выявлялась реже, чем среди мужчин (33% и 45% соответственно). В группе лиц с АГ без сердечной недостаточности независимым фактором, связанным с частотой встречаемости АГ, был только возраст ($p < 0,0001$; ОШ 1,07 на каждый год; 95% ДИ 1,03 – 1,1). В то же время, в группе лиц с АГ и сердечной недостаточностью независимыми факторами, связанными с частотой встречаемости АГ, были наличие ИБС ($p < 0,0001$; ОШ 13,4; 95% ДИ 3,2 – 55) и пол ($p < 0,047$; ОШ 0,25; 95% ДИ 0,07 – 0,98). Возраст и национальность не были статистически значимыми факторами.

Обсуждение результатов исследования

Обращает внимание, что полученные нами данные о распространенности таких ФР ХНИЗ, как курение табака (3,6%) и злоупотребление алкоголем (1,8%) значительно ниже выявленных в общероссийском исследовании ЭССЭ-РФ (2014). Причин может быть несколько. С одной стороны, можно предположить, что пропаганда здорового образа жизни, проводимая, как средствами массовой информации, так и работниками первичного звена здравоохранения, приносит положительные результаты и люди более осознанно стали подходить к своему здоровью. Тем более, что лица, явившиеся для прохождения диспансеризации, заинтересованы в поддержании и улучшении состояния здоровья. С другой стороны, массивная компания, направленная на борьбу с алкоголем и курением, делает эти привычки «маркерами», позволяющими часть вины за наличие болезни переложить на самого человека и поэтому пациенты могут скрывать их наличие, опасаясь явного или скрытого негативного отношения к себе со стороны медицинского персонала. И это не является российской проблемой. Об этом говорится и в статье, посвященной изучению распространенности злоупотребления алкоголем в Германии. Исследователи подчеркивают, что не только пациенты, но и врачи опасаются стигматизации пациентов и, поэтому, далеко не всегда делают соответствующие записи о злоупотреблении алкоголем пациента, ограничиваясь только «очевидными» случаями [16].

В то же время, распространенность «приемлемых» с точки зрения общественного восприятия поведенческих факторов риска ХНИЗ, среди сельских жителей Республики Адыгея довольно высока. И среди русских, и среди адыгов выявлена низкая распространенность «оздоровительной» физической активности, составившая по результатам анкетирования в нашем исследовании 74,8%, что значительно выше, чем в исследовании ЭССЭ-РФ (2014) – 38,8% [1]. Это можно объяснить особенностями жизни сельских жителей, резко выраженной сезонностью физической активности, связанной с сельскими работами, малой степенью разнообразия видов трудовой деятельности у сельских жителей зимой. В то же время, следует отметить, что в целом по России с 1995 по 2011 г. физическая активность снизилась на 18%, и прогнозируется ее дальнейшее снижение [5]. Следует также отметить, что оценка уровня физической активности зависит от используемой методики. В Приказе предусмотрен учет «оздоровительной физической активности» и анкетированные не относили к ней ежедневно выполняемую физическую работу, присущую сельским жителям. Однако ряд исследований [15] учитывает не только «оздоровительную физическую активности», но другие виды физической активности, обусловленной работой по дому или приусадебном участке, что, безусловно, имеет место у многих сельян, прошедших диспансеризацию.

Поэтому, можно предполагать более высокую ФА жителей села, учитывая приверженность сельского человека, как носителя крестьянской культуры предшествующих поколений, к сельскохозяйственному труду. Кроме того, исследования последних лет свидетельствуют о необходимости оценки не только уровня физической активности, но оценки продолжительности времени, проводимого человеком в положении сидя. Так, в когортном исследовании Whitehall II [14], участники предоставляли информацию о времени, проведенном сидя (час/неделю) на работе, во время досуга, просмотра телевизора и т.д. Авторы пришли к выводу, что на уровень риска смерти влияет не только частота и длительность «оздоровительной» физической активности, но и ежедневная продолжительность сидячего образа жизни.

Значительную долю среди всех ФР в нашем исследовании занимает, согласно критериям Приказа №36-ан, нерациональное питание, и, в частности, недостаточное потребление фруктов и овощей (74,5% опрошенных). Из числа лиц, питающихся нерационально, адыги в большей степени, чем русские употребляли в пищу недостаточное количество овощей и фруктов (79,3% против 69,2%,

ОШ= 0,5; 95% ДИ= 0,2-1,396, $p=0,226$) и больше страдали избыточным потреблением соли (37,3% против 34,6%; ОШ=0,8; 95% ДИ=0,4-1,938, $p=0,770$). Избыточное потребление сахара в большей степени выявлено у русских (30,8% против 23,7% у адыгов; ОШ=1,4; 95% ДИ 0,6-3,311; $p=0,405$). Данная особенность объяснима традиционно сложившейся системой питания адыгов, употреблявших значительное количество мяса в вареном, жареном, тушеном, копченном, сушеном виде. Из всех видов мяса предпочтение у них отдается блюдам из баранины, излюбленным и часто приготовляемым блюдом является жареная курица. Феномен питания адыгов заключается также и в том, что традиционно они употребляют, в основном, животные жиры. Существенные национальные особенности есть и в употреблении углеводов. Адыги раньше практически не употребляли сахар. Основным источником углеводов для них являлись пшеница и кукурузная крупа [11]. Вероятно, именно такие особенности питания приводят к тому, что среди мужчин адыгов гиперхолестеринемия выявлялась почти в 2 раза чаще, чем у русских с учетом возрастных различий.

Заключение

Таким образом, в ходе исследования среди 111 человек, прошедших диспансеризацию, не выявлено ни одного нового случая ХНИЗ, но выявлена частота отдельных ФР развития ХНИЗ, а также определенные различия в частоте их регистрации среди мужчин и женщин, адыгов и русских. Значительная доля поведенческих факторов риска была представлена наличием нерационального питания, гиподинамии и как следствием этого – избыточной массой тела и ожирением. Следует отметить, что полученные данные не свидетельствуют о плачевной ситуации с поведенческими ФР ХНИЗ среди сельского населения республики Адыгея. Скорее это соответствует особенностям жизни современных людей. Так, согласно данным В.L. Willis и соавт. (Cooper Center Longitudinal Study – 4906 участников, средний возраст 56 лет), частота встречаемости «идеального» сердечно-сосудистого здоровья в США составляет <1% [13].

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения диспансеризации, направленной на раннее выявление ФР сердечно-сосудистого здоровья. Помимо информированности пациентов о выявленных ФР сердечно-сосудистого здоровья и ХНИЗ, диспансеризация способствует повышению мотивации пациентов к выполнению профилактических программ и врачебных рекомендаций по лечению уже имеющих ХНИЗ. Данные вопросы в пилотном исследовании не изучались, но их мониторинг нами запланирован в дальнейшем.

Литература

1. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЭ-РФ // Профилактическая медицина. – 2014. – Т.17, №5. – С. 42-51.
2. Бузаров А.Ш. География Республики Адыгея. – Майкоп: Адыгейское республиканское книжное изд-во, 2001. – 200 с.
3. Глобальный план действий по профилактике и контролю неинфекционных заболеваний на 2013-2020 гг. Обновленный пересмотренный проект. Сайт ВОЗ. URL:http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_russian.pdf
4. Делова Л.А. Этнодемографическая ситуация в Республике Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. – 2011. – №2. – С. 60-64.
5. Маккаллум-Картер Л. Как найти выход из эпидемии физической пассивности // Профилактическая медицина. 2014. – Т.17, №1. С. 28-30.
6. Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 216 с.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» от 3 февраля 2015 №36н / Сайт Минюст РФ. URL:<http://minjust.consultant.ru/documents/13752?items=1&page=1>
8. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации // Под ред. Бойцова С.А., Чучалина А.Г. Сайт ГНИЦ ПМ МЗ РФ. URL:http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Profilaktika_khronicheskikh_neinfekcionnykh_zabolevaniij.pdf
9. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. Пособие для врачей / Под ред. акад. РАМН Оганова Р.Г. – М: РАМН, 2007. – 40 с.

10. Улумбекова Г.Э. Здоровоохранение России. Что надо делать. Научное обоснование «Стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 96 с.
11. Цикуниб А.Д., Агиров А.Х., Цику Р.Х. Традиции и адаптационные свойства пищи. – Майкоп: АГУ, 1998. – 68 с.
12. European health for all database (HFA-DB). World Health Organization Regional Office for Europe. The website WHO. URL: <http://data.euro.who.int/hfad/index.php>
13. Pilkerton C.S., Singh S.S., Bias T.K. et al. Changes in Cardiovascular Health in the United States, 2003-2011 // American Heart Association. – 2015. – N4. – P. 38-42.
14. Pulsford R.M., Stamatakis E., Britton A.R. et al. Associations of sitting behaviours with all-cause mortality over a 16-year follow-up: the Whitehall II study // International Journal of Epidemiology. – 2015. – N81. – P. 58-62.
15. Saidj M., Jorgensen T., Jacobsen R.K. et al. The influence of housing characteristics on leisure-time sitting. A prospective cohort study in Danish adults // Preventive Medicine. – 2015. N81. – P. 56-62.
16. Wedegaertner F., Geyer S., Arnhold-Kerri S. et al. Alcohol use disorder-related sick leave and mortality: a cohort study // Addiction Science & Clinical Practice, 2013. – N1. – P. 3-8.

Информация об авторах

Самородская Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. E-mail: samor2000@yandex.ru

Болотова Елена Валентиновна – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bolotowa_e@mail.ru

Тимофеева Юлия Константиновна – врач-терапевт, ГБУЗ РА «Красногвардейская ЦРБ». E-mail: julia-wonderfullife@yandex.ru

Тхитлянов Эдуард Алиевич – главный врач ГБУЗ РА «Красногвардейская ЦРБ». E-mail: julia-wonderfullife@yandex.ru

УДК 616-002.5-053.2(470.332)

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ-МИГРАНТОВ ИЗ УКРАИНЫ И ДЕТЕЙ, ПОСТОЯННО ПРОЖИВАЮЩИХ В Г. СМОЛЕНСКЕ

© Мякишева Т.В., Авдеева Т.В., Драгунова Н.Ю.

Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: целью исследования явилось проведение сравнительной характеристики состояния здоровья детей-мигрантов из Украины и детей, постоянно проживающих в РФ на примере г. Смоленска. Изучена медицинская документация в поликлинике и в противотуберкулезном диспансере. По нашим данным дети-мигранты в 100% обследованы на соматические заболевания и только в 34,2% на туберкулез. В работе показаны достоверные отличия в структуре соматической заболеваемости постоянно проживающих и детей-мигрантов. Среди мигрантов чаще встречается патология бронхолёгочной системы, желудочно-кишечного тракта и органов зрения. Охват вакцинацией и ревакцинацией БЦЖ, а также ее эффективность среди детей-мигрантов достоверно ниже, чем среди детей, постоянно проживающих в г. Смоленск. Показатели инфицированности микобактериями туберкулеза среди детей-мигрантов достоверно превышают соответствующие показатели постоянно проживающего детского населения г. Смоленска.

Ключевые слова: дети, дети-мигранты, соматическая заболеваемость, инфицированность микобактериями туберкулеза

THE STATE OF HEALTH OF MIGRANT CHILDREN FROM UKRAINE AND CHILDREN RESIDING IN THE CITY OF SMOLENSK

Myakisheva T.V., Avdeeva T.V., Dragunov N.Yu.

Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: a comparative analysis of health status of migrant children from the Ukraine and children permanently living in Smolensk was performed. We studied medical documentation in a polyclinic and in a TB clinic. All migrant children were examined for somatic diseases, but, unfortunately, only 34.2% children were examined for tuberculosis. The study performed shows significant differences in the structure of somatic diseases permanent residents and migrant children. In the migrants pathologies of the bronchopulmonary system, gastrointestinal tract and eyes were more common. Vaccination and revaccination of BCG and its efficiency in migrant children is significantly lower than in children residing in Smolensk. Indicators of Mycobacterium tuberculosis infection in migrant children were significantly higher than in resident children in the city of Smolensk.

Key words: children, migrant children, somatic morbidity, infection with Mycobacterium tuberculosis

Введение

Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации постепенно улучшается, но остается весьма напряженной. Последние годы темпы снижения эпидемиологических показателей туберкулеза ускорились. За четыре последних года показатель заболеваемости туберкулезом снизился на 19,9%, показатель смертности населения за последние семь лет – на 44,8%. Показатель заболеваемости туберкулезом детей остается высоким. Туберкулез является остро направленным социальным заболеванием. Уровень распространенности туберкулеза в основном определяется уровнем жизни населения. Негативное влияние на течение эпидемического процесса оказывают миграционные процессы [1, 5, 13]. В 2014 г. ситуация еще более усложнилась в связи с большим потоком беженцев и лиц из Украины, которые попросили временное убежище. Отметим в этой связи, что уровень заболеваемости туберкулезом в Донецкой области (2013 г. – 71,3 на 100 000 населения) и Луганской области (78,6) выше, чем в среднем по Украине (67,9) и почти в 2 раза выше, чем в среднем по Центральному федеральному округу России (41,4). Надо также отметить, что в 2014 г. профилактические противотуберкулезные мероприятия среди населения на данных территориях Украины практически не проводились. Роль организации противотуберкулезной медицинской помощи мигрантам в России возрастает [2, 3, 4, 6, 7].

Последние годы заболеваемость туберкулезом в России снижается, однако среди иностранных граждан она достигла 163,2 случая на 100 тысяч, в то время как соответствующий показатель среди россиян на 2013 год составил 61,6 случая [11, 13]. По оценке Всемирной организации здравоохранения, Российская Федерация продолжает входить в число стран с высоким бременем туберкулеза [3, 8, 10].

По данным ведомства [4, 9, 12], с 2007 года и по октябрь 2015 года в России прошли медицинское освидетельствование более 11 миллионов иностранцев, среди них выявлено около 70 тысяч больных инфекционными заболеваниями. В том числе более 25 тысяч человек оказались больны туберкулезом, являясь мигрантами из стран Средней Азии, Украины [11]. В настоящее время данные о соматической, инфекционной заболеваемости, в том числе туберкулезом, среди детей-мигрантов из Украины в РФ в целом, как и в региональных условиях отсутствуют, что затрудняет организацию медицинского обслуживания данного контингента для своевременного профилактического, реабилитационного и диспансерного наблюдения, и делает проведенное исследование актуальным.

Цель исследования – изучить состояние здоровья детей-мигрантов из Украины и детей, постоянно проживающих в г. Смоленске, и сравнить характеристику соматической заболеваемости и распространенности туберкулезной инфекции среди данных контингентов детей.

Методика

По данным Федеральной миграционной службы РФ [6, 9] в Смоленскую область мигрировало за 2014-2015 гг. 2660 человек из Украины, в том числе 1204 дети. Основную группу детей-мигрантов из Украины, поступивших под наблюдение в детскую поликлинику №4 г. Смоленска составил 41 ребенок. Из них 17 девочек в возрасте от 2 до 16 лет (средний возраст – 12 лет 4 мес.), 24 мальчика в возрасте от 1 года до 16 (средний возраст – 12 лет 4 мес.). До 1 года дети отсутствовали, от 1 до 3 лет – 7 человек (17,1%), от 4 до 7 лет – 17 детей (41,5%), от 8 до 10 лет – 6 человек (14,6%), старше 10 лет было 11 детей (26,8%).

Контрольную группу, сформированную методом слепой выборки для сравнительной оценки состояния здоровья детей, постоянно проживающих в г. Смоленске и детей-мигрантов из Украины, составили 41 ребенок, находящиеся под наблюдением в детской поликлинике №4 г. Смоленска. Из них 17 девочек в возрасте от 2 до 15 лет (средний возраст – 8 лет 6 мес.), 24 мальчика в возрасте от 1 до 15 лет (средний возраст – 7 лет 1 мес.). До 1 года дети отсутствовали, от 1 до 3 лет было – 7 человек (17,1%), от 4 до 7 лет – 17 детей (41,5%), от 8 до 10 лет – 6 человек (14,6%), старше 10 лет было 11 детей (26,8%). Данные показатели достоверно не отличались от соответствующих показателей в основной группе по гендерному и возрастному признаку ($p > 0,05$).

Согласно действующему ФЗ РФ № 115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» от 30.12.2015г., а также Распоряжению Администрации Смоленской области от 05.03.2015 №244-р/адм «Об утверждении перечня медицинских организаций, уполномоченных на выдачу на территории Смоленской области документов, подтверждающих отсутствие у иностранного гражданина заболевания наркоманией и инфекционных заболеваний, которые представляют опасность для окружающих, предусмотренных перечнем, утвержденным уполномоченным Правительством Российской Федерации федеральным органом исполнительной власти, а также сертификата об отсутствии у данного иностранного гражданина заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», все мигранты, включая детей и подростков, подлежат обязательному медицинскому обследованию. В том числе необходимо обследование на туберкулез для получения статуса беженца и разрешения на проживание в условиях РФ [9, 12].

По данным медицинской документации (форма 112/у, 026/у, 063/у, амбулаторная карта туберкулезного больного) проведен ретроспективный анализ анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Из 41 ребенка-мигранта только у 27 человек (65,85%) родителями была предоставлена история развития здоровья ребенка (ф.112/у), у остальных она отсутствовала (34,1%). Для комплексной оценки состояния здоровья детей-мигрантов осуществлен клинический осмотр врачом-педиатром в детской поликлинике у всех детей основной группы. Были проведены: оценка физического развития, традиционные клинико-лабораторные и инструментальные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости). К сожалению, проба Манту с разрешения родителей проведена только у 27 детей (65,8%) из 41 ребенка. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием табличного процессора Excel 2007 с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности $>95\%$ ($p < 0,05$).

Результаты обследования и их обсуждение

Под наблюдением в детской поликлинике №4 г. Смоленска находился 41 ребенок-мигрант (основная группа). Из Донецкой области было 22 ребенка (53,7%), из Луганской области – 13 детей (31,7%), из Винницкой – 3 ребенка (7,3%), из Черновицкой и Запорожской областей – по 1 ребенку (по 2,4%). Место эмиграции было неизвестно у 1 ребенка (2,4%).

Согласно действующим нормативным документам все дети из семей мигрантов подлежали обязательному медицинскому обследованию, в том числе на туберкулез и ВИЧ-инфекцию [2, 4, 5]. При распределении детей основной группы по группам здоровья установлено: первая группа здоровья отсутствовала, II группа здоровья была у 11 человек (26,8%), III группа здоровья – у 20 детей (48,8%), IV группу здоровья – у 9 детей (21,9%), V группу здоровья (детский церебральный паралич) имел 1 ребенок (2,4%). Установлено, что в контрольной группе I группу здоровья имел 1 ребенок (2,4%), II группу здоровья – 13 человек (31,7%), III группу здоровья – 18 детей (43,9%), IV группу здоровья имели 9 детей (21,9%), V группа здоровья отсутствовала, что достоверно не отличалось от детей из основной группы ($p>0,05$).

Сравнивая показатели физического развития детей основной и контрольной групп, у каждого пятого ребенка из основной группы отмечалось снижение массы тела, избыточную массу тела имели 12,2% детей-мигрантов (5 человек). Что касается детей контрольной группы, избыточную массу тела имели 29,3% (12 детей), тогда как сниженную массу тела имели 9,8% (4 ребенка) ($p>0,05$).

У детей мигрантов нами установлена распространенность и структура соматических заболеваний, среди которых лидирующее место занимала сердечно-сосудистая патология у 17 детей (41,4%): вегето-сосудистая дистония выявлена у 11 детей (26,8%), малые анатомические anomalies сердца у 5 (12,2%) детей, врожденный порок сердца у 1 ребенка (2,4%). На втором месте встречались бронхолегочные заболевания, которые были выявлены у 15 детей (36,6%). Из них у 6 детей (14,6%) – аллергические заболевания, в том числе у 2 детей бронхиальная астма (4,9%), у 4 детей (9,8%) – аллергический ринофарингоbronхит, у 3 детей (7,3%) – хронический бронхит. Третье место занимала патология желудочно-кишечного тракта 14 человек (34,1%): хронический гастрит и гастродуоденит имели 8 (19,5%) детей, дискинезию желчевыводящих путей – 6 детей (14,6%). Патология мочевыделительной системы представлена у 6 детей (14,6%): инфекция мочевыводящих путей у 2 детей (4,9%), дисметаболическая нефропатия – 2 ребенка (4,9%), первичный хронический пиелонефрит и вторичный хронический пиелонефрит имели по 1 ребенку (2,4%). Заболевания опорно-двигательного аппарата имели 6 человек (14,6%): сколиоз выявлен у 4 детей (9,8%), вальгусной деформации стоп у 2 детей (4,9%). У 4 детей (9,8%) выявлена патология органов зрения. Патологию нервной системы имели 4 ребенка (9,8%): невроз навязчивых движений – 2 человека (4,9%), задержка нервно-психического развития у 1 ребенка (2,4%), детский церебральный паралич имел 1 ребенок-инвалид (2,4%). Патология ЛОР-органов выявлена у 3 детей (7,3%).

Среди выявленных соматических заболеваний у детей контрольной группы также лидировала патология сердечно-сосудистой системы – 15 человек (36,6%): малые анатомические anomalies сердца имели 7 детей (17,1%), врожденный порок сердца (дефект межжелудочковой перегородки) – у 2 детей (4,9%), ревматоидный артрит выявлен у 1 человека (2,4%), вегето-сосудистая дистония отмечена у 5 детей (12,2%), но показатели незначительно ниже, чем соответствующие в основной группе ($p>0,05$). На втором месте в структуре заболеваемости у детей контрольной группы отмечены заболевания опорно-двигательного аппарата у 7 детей (17,1%) в виде: дисплазии тазобедренных суставов (3 человека – 7,3%), вальгусной деформации стоп (2 детей – 4,9%), врожденной мышечной кривошеи (1 ребенок – 2,4%), рудимента 6 пальца левой кисти (у 1 ребенка – 2,4%), что достоверно не отличалось по отношению к детям основной группы ($p>0,05$).

В контрольной группе патология мочевыделительной системы зарегистрирована у 6 детей (14,6%), что достоверно не отличалось ($p>0,05$): вторичный хронический пиелонефрит имели 3 человека и первичный хронический пиелонефрит – 1 ребенок (9,8%), дисметаболическую нефропатию – 2 (4,9%). Патология желудочно-кишечного тракта у детей контрольной группы достоверно ниже, чем у детей основной группы – 6 человек (14,6%) ($p<0,05$, $t=2,1$) и характеризовалась: гастрит и гастродуоденит – у 3 детей (7,3%), дискинезия желчевыводящих путей – у 2 детей (4,9%), неспецифический язвенный колит – у 1 ребенка (2,4%). Бронхолегочные заболевания имели 5 детей (12,2%): бронхиальная астма – у 1 ребенка (2,4%), обструктивный бронхит – у 2 детей (4,9%), вазомоторный ринофарингит – у 2 детей (4,9%), что достоверно ниже по отношению к основной группе ($p<0,05$, $t=2,7$). Патология нервной системы выявлена у 2 детей

(4,9%): логоневроз и заикание – у 1 ребёнка (2,4%), невроз навязчивых движений – у 1 ребёнка (2,4%), что в 2 раза ниже, чем у детей основной группы ($p>0,05$). Атопический дерматит имели 4 ребёнка (9,8%), что достоверно выше основной группы ($p<0,05$, $t=2,1$). Патология органов зрения в контрольной группе не зарегистрирована ($p<0,05$, $t=2,1$). Таким образом, выявлены различия в структуре заболеваемости и частоты её встречаемости у детей основной и контрольной групп (рис. 1).



Рис. 1. Структура соматической патологии у детей (%). Основная группа – дети-мигранты, контрольная группа – дети, проживающие в г. Смоленске

Согласно имеющейся документации и анамнезу у 3 детей (7,2%) основной группы выявлен контакт с больным туберкулёзом, а в контрольной группе – только у 1 ребёнка (2,4%). При анализе ф.112/у установлено: в роддоме вакцинацию БЦЖ получили только 11 детей (26,8%) из 41 ребёнка-мигранта. В возрасте одного месяца БЦЖ была проведена ещё у 1 ребёнка (2,4%), в 2 месяца ещё у 1 ребёнка (2,4%), в 3 месяца у 2 детей (4,9%), в 1 год у 3 детей (7,3%). Таким образом, к году согласно документации были вакцинированы 18 детей (43,9%). Из контрольной группы вакцинированы против туберкулеза в роддоме или на первом году жизни были 40 человек (97,6%), что достоверно выше, чем среди мигрантов ($p<0,001$, $t=6,7$). Оценивая результаты прививочной реакции после проведения БЦЖ, установлено, что 6 детей из основной группы по данным ф.112/у имели поствакцинальный рубец от 5 до 10 мм. Таким образом, только 14,7% детей мигрантов имели достаточный поствакцинальный знак. В условиях детской поликлиники №4 г. Смоленска качественный рубец среди детей основной группы установлен у 32 человек (78,1%) из 41 ребёнка, что отражает низкую эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей из Украины ($p<0,001$, $t=7,5$). Полученные результаты подтверждают низкую эффективность противотуберкулезных мероприятий, проводимых в последние годы на территории Украины [2, 8].

В последующие годы среди мигрантов проведена ревакцинация в возрасте 7 лет – 2 детям (4,8%), в 14 лет – ещё 5 детям (12,2%). Ревакцинировано против туберкулёза на Украине всего 7 детей (17,1%). Процент ревакцинированных БЦЖ в г. Смоленске составил 41,5% (17 человек), что значимо выше, чем среди мигрантов ($p<0,05$, $t=2,5$) (рис. 2).

У детей, постоянно проживающих в г. Смоленске, иммунодиагностика проводилась регулярно в 97,6% случаев. У 1 ребёнка установлен вираж туберкулиновой чувствительности по пробе Манту с 2 ТЕ и 1 ребенок наблюдался с латентной туберкулезной инфекцией. Всего с туберкулезной инфекцией выявлено 2 детей (4,8%), оба ребенка получали химиопрофилактику. Как показывают данные ф.112, ежегодно на территории Украины реакция Манту проводилась у 2 детей (4,9%), эпизодически – у 20 детей (48,8%), у 19 детей (46,3%) – сведения отсутствовали. При этом у 6 детей (14,4%) из основной группы фтизиатром была зарегистрирована латентная туберкулезная инфекция длительностью более 1 года, из них только 1 ребёнок получил химиопрофилактику. Кроме того, 2 детей (4,8%) установлено первичное инфицирование микобактериями туберкулеза (вираж туберкулиновых проб), возраст выявления виража 4 и 10 лет. Таким образом, туберкулезная инфекция установлена у 8 детей-мигрантов (19,2%), что достоверно выше, чем среди постоянного населения (4,8%) ($p<0,05$, $t=2,1$).



Рис. 2. Охват вакцинации и ревакцинации БЦЖ, эффективность вакцинации. Основная группа – дети-мигранты, контрольная группа – дети, проживающие в г. Смоленске

Из 41 ребёнка основной группы в детской поликлинике №4 в г. Смоленске с согласия родителей обследование на туберкулёз (реакция Манту с 2 ТЕ) проведено у 27 детей (65,9%). Однако результат пробы Манту с 2 ТЕ оценен только у 21 ребёнка (77,8%), так как остальные 6 детей (22,2%) не явились для контроля медперсоналом результата пробы. Отрицательный результат реакции Манту выявлен у 12 детей (44,4%), положительный – у 9 детей (33,4%). Все дети с положительными результатами реакции Манту (9 человек) направлены для дальнейшего обследования в противотуберкулезный диспансер (второй этап обследования пациентов по выявлению туберкулёза). Осмотр фтизиатра был осуществлён только у 8 детей (88,9%), в 1 случае родители отказались от дальнейшего обследования. В противотуберкулезном диспансере проведено дообследование детей, включающее постановку Диаскинтеста и рентгенографию органов грудной клетки у всех 8 детей (100%). Результаты пробы с Диаскинтестом у всех детей были отрицательными, со стороны органов дыхания патологии не выявлено.

Таким образом, согласно представленной документации и данным анамнеза, профилактика и раннее выявление туберкулезной инфекции у детей-мигрантов на Украине проводились не в полном объеме. При этом обращает на себя внимание невысокая активность мигрантов из Украины при обследовании на туберкулёз, по сравнению с удовлетворительной активностью по выявлению общесоматических заболеваний.

Одновременно все дети-мигранты (41 ребёнок) подлежали обследованию на ВИЧ-инфекцию и сифилис. Обследование проведено только у 31 ребёнка (75,6%), родители остальных 10 детей (24,4%) отказались. Все результаты проведенных исследований на ВИЧ-инфекцию и сифилис были отрицательными.

Необходимо проведение просветительной работы о социальной болезни – туберкулёз среди миграционного населения для своевременного выявления, профилактики и, при необходимости, последующего лечения. Отработка системы учета и регистрации, проведение доступных противоэпидемиологических мероприятий среди различных групп мигрантов позволит ограничить распространение туберкулезной инфекции в г. Смоленске.

Выводы

1. По сравнению с постоянно проживающих в г. Смоленске, у детей-мигрантов значимо чаще встречается патология бронхолёгочной системы, желудочно-кишечного тракта и органов зрения.
2. Среди детей-мигрантов из Украины охват вакцинацией БЦЖ в 2,2 раза ниже, а ревакцинацией в 2,4 раза меньше, чем среди детей, проживающих в г. Смоленске.
3. Эффективность вакцинации БЦЖ по оценке поствакцинальных рубцов среди детей-мигрантов в 5,3 раз ниже, чем среди детского постоянного населения.
4. Уровень инфицирования микобактериями туберкулеза среди детей-мигрантов достоверно выше, чем среди проживающих в г. Смоленске детей.

Литература

1. Мордык А.В., Пузырева Л.В. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №1. – С. 9-13.
2. Нечаева О.Б., Казанец И.Э., Сергеев Б.И. Влияние миграционных процессов на эпидемическую ситуацию по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №8. – С. 4-9.
3. План «Остановить туберкулез» для 18 наиболее приоритетных стран Европейского региона ВОЗ, 2007-2015 гг. – ВОЗ, 2008. – С. 17-18.
4. Постановление Правительства РФ от 02.04.2003 №188 «О перечне инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих и являющихся основанием для отказа в выдаче либо аннулировании разрешения на временное проживание иностранным гражданам и лицам без гражданства, или вида на жительство, или разрешения на работу в Российской Федерации».
5. Постановление Правительства РФ от 25.12.2001 №892 «О реализации Федерального Закона «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».
6. Приказ Департамента Смоленской области по здравоохранению от 20.03.2012 №300 «О совершенствовании мероприятий, направленных на улучшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Смоленской области».
7. Приказ Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Смоленской области и Департамента Смоленской области по здравоохранению от 21.03.14 №58-П/364 «Об организации проведения медицинского освидетельствования иностранных граждан и лиц без гражданства».
8. Разработка и реализация Стратегии противодействия туберкулезу в России. – М., 2010. – 18 с.
9. Распоряжение Администрации Смоленской области от 05.03.2015 №244-р/адм «Об утверждении перечня медицинских организаций, уполномоченных на выдачу на территории Смоленской области документов, подтверждающих отсутствие у иностранного гражданина заболевания наркоманией и инфекционных заболеваний, которые представляют опасность для окружающих, предусмотренных перечнем, утвержденным уполномоченным Правительством РФ федеральным органом исполнительной власти, а также сертификата об отсутствии у данного иностранного гражданина заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)».
10. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» от 22.10.2013.
11. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации. – М., 2015. – 312 с.
12. Федеральный закон РФ от 25.07.2002 (ред. от 30.12.2015) №115-ФЗ «О правовом положении иностранных граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп. вступил в силу 10.01.2016, ст.13, п.9 подпункт 6; п.2, подпункт 5).
13. Шилова М.В. Туберкулез в России в 2012-2013 году. – М., 2014. – 244 с.

Информация об авторах

Мякишева Татьяна Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: tatyamyakisheva@yandex.ru

Авдеева Татьяна Григорьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: avdeevasmol@mail.ru

Драгунова Нина Юрьевна – студентка 5 курса педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: dragunova.nina2015@yandex.ru

ОБЗОРЫ

УДК 377.5

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЛИЦ ПОЖАРНОЙ СЛУЖБЫ**© Ивкина М.В.¹, Архангельская А.Н.¹, Рогозная Е.В.², Игнатов Н.Г.², Гуревич К.Г.¹, Самусенков О.И.³, Осадченко И.В.⁴**¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Россия, 127473, Москва, ул. Дедегатская, 20, стр. 1²Учебно-методический полигон внедрения новых образовательных технологий Фармацевтический колледж «Новые знания», Россия, 109651, Москва, Новочеркасский бульвар, 20-5³Московский государственный технологический университет «Станкин», Россия, 127055, Москва, пер. Вадковский, 1⁴Московская государственная академия физической культуры, Россия, 140032, Московская обл., пос. Малаховка, ул. Шоссейная, 33

Резюме: проанализированы литературные данные о факторах риска развития заболеваний среди лиц пожарной службы. Отмечены приоритетные органы и системы, которые при воздействии продуктов горения могут быть повреждены в наибольшей степени. При остром ингаляционном воздействии наибольшее влияние оказывалось на органы дыхания, сердечно-сосудистую, кроветворную, гепатобилиарную и центральную нервную системы. Чаще всего у пожарных наблюдаются ингаляционные отравления токсическими веществами, что, возможно, и определяет высокую частоту заболеваний органов дыхания. В продуктах горения обнаружено до ста видов химических соединений, которые способны негативно влиять на состояние здоровья пожарных. Показано, что ряд веществ обладает гепатотоксическим и канцерогенным действием на организм. Накопление токсичных микроэлементов может приводить к развитию вторичной иммунологической недостаточности, снижению сопротивляемости организма к воздействию различных патогенов. Показано влияние стрессогенных факторов на здоровье пожарных. У данной категории специалистов на фоне длительных воздействий стрессовых факторов часто выявляется повышенная тревожность и снижение мотивации. Отмечается выраженное влияние стажа профессиональной деятельности на функциональное состояние. Показана актуальность донологической диагностики у пожарных.

Ключевые слова: пожарные, спасатели, факторы риска, токсические вещества, донологические состояния

RISK FACTORS FOR DISEASES IN THE FIRE SERVICE PERSONS**Ivkina M.V.¹, Arkhangel'skaya A.N.¹, Rogoznaya E.V.², Ignatov N.G.², Gurevich K.G.¹, Samusenkov O.I.³, Osadchenko I.V.⁴**¹Moscow State University of Medicine and Dentistry of A.I. Evdokimov, Russia, 127473, Moscow, Delegatskaya St., 20, Build. 1²Educational and methodical ground of introduction of the new educational technologies Pharmaceutical college "New Knowledge", Russia, 109651, Moscow, Novocherkassky Boulevard, 20-5³Moscow State Technological University "STANKIN", Russia, 127055, Moscow, Vadkovsky St., 1⁴Moscow State Academy of Physical Education, Russia, 140032, Moscow Region, Malakhovka, Shosseynaya St., 33

Summary: statistic data on risk factors of various diseases in the Fire Service staff have been analyzed. Organs and systems which can be exposed by the products of combustion and can be damaged are studied. Acute inhalation exerted the greatest influence on the respiratory, cardiovascular, hematopoietic, hepatobiliary and central nervous systems. Inhalation of poisonous toxic substances explains the high incidence of respiratory diseases in fire fighters. Combustion products have been found to have up to a hundred of chemical compounds, which can have an adverse affects on the health of firefighters. It is shown that a number of substances have hepatotoxic and carcinogenic effects on the body. Accumulation of toxic trace elements can lead to the development of secondary immune deficiency; reduce body's resistance to various pathogens. The influence of stress factors on the health of firefighters was also shown. Increased anxiety and reduced motivation is commonly revealed in the group of professionals

because of prolonged exposure to stress factors. Duration of professional activity on the functional state has also an impact of the health state. The relevance of preclinical diagnosis in firefighters was shown.

Key words: firefighters, rescue workers, risk factors, toxic substances, prenosological conditions

Введение

В условиях постоянного увеличения числа техногенных аварий и экологических катастроф, все большее значение приобретает профессиональная подготовка специалистов, связанных с ликвидацией последствий чрезвычайных ситуаций. В структуре чрезвычайных ситуаций основным видом являются аварии техногенного характера, более половины которых составляют пожары, разрушения на объектах (49-52%), аварии на автодорогах (17%), катастрофы на железнодорожном транспорте и аварийные ситуации с опасными химическими и радиоактивными веществами (9-10,5%). Доля других чрезвычайных ситуаций техногенного характера не превышает 5% [1].

Международной ассоциацией пожарно-спасательных служб были проанализированы данные по пожарам в мире за 1993-2013 гг. Согласно этим данным, в странах, которые являются членами ассоциации, за 20 лет произошло 80 млн. пожаров, жертвами которых стали почти 1 млн. человек. Показано, что около 50% всех пожаров в обследованных странах в 2013 г. – это пожары в зданиях и на транспорте, причем доля погибших составляет 90-95% от всех жертв пожаров. В 2013 г. больше всего жертв пожаров приходится на Беларусь (7,9 погибших на 100 тысяч человек) и Россию (7,4 погибших на 100 тыс. человек) [4].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения относят профессию пожарного к категории экстремальных и десяти наиболее опасных и тяжелых в мире [18], что подтверждается статистическими данными. Так, Международной ассоциацией пожарно-спасательных служб были проанализированы данные о гибели и травмах, полученных при ликвидации возгораний пожарными 31 стран мира в 2013 г. Показано, что 130 пожарных погибло, получили травму – 69247 специалистов [4].

На территории Российской Федерации за период с 2006 по 2010 гг. наибольшее число пожаров зарегистрировано в Москве [8]. При анализе обстановки с пожарами на территории Российской Федерации в 2015 г. выявлены следующие показатели: 145 686 пожаров было зарегистрировано, 9 377 человек погибло, 10 920 получили травмы, материальный ущерб составил 18,8 млрд. рублей. Доля пожаров в городах составила 59,4% от общего числа пожаров, 48,4% погибших и 64,8% получивших травму. Отмечено увеличение количества пожаров на предприятиях, рост числа погибших и травмированных при ликвидации возгораний на предприятиях по сравнению с 2014 г [15].

Приведенные данные показывают, что от уровня профессиональной надежности пожарных и спасателей зависят жизни и здоровье людей, их социальное и материальное благополучие. Однако не только высокие квалификационные требования, предъявляемые к лицам опасных профессий, необходимы для успешной профессиональной деятельности. Функциональное, психоэмоциональное состояние специалистов, а также постоянная готовность осуществлять профессиональную деятельность в неблагоприятных, порой даже экстремальных, условиях определяют профессиональную надежность пожарных и спасателей. В настоящее время основным направлением является сохранение квалифицированных кадров путем поддержания психического и соматического здоровья данного контингента.

Известно, что деятельность пожарных и спасателей часто протекает в экстремальных условиях, связанных как с воздействием вредных факторов внешней среды, так и с постоянным психологическим напряжением вследствие дефицита времени, неопределенности событий, высокой степенью ответственности за здоровье других людей и т.д. Воздействие вышеперечисленных факторов может приводить к различным нарушениям состояния здоровья спасателей, проявляющихся как в виде физического и психоэмоционального переутомления, так и в развитии различных заболеваний. Таким образом, на первый план выходит не только своевременная диагностика существующих заболеваний, но и оценка рисков их развития, и, соответственно, разработка мер профилактики.

Существуют так называемые переходные состояния, которые могут быть как специфическими, характеризующиеся определенными для каждого заболевания проявлениями, так и общими, которые ослабляют организм и тем самым предрасполагают к развитию заболеваний. Общие переходные состояния связаны с последствиями стресса, физическим перенапряжением,

переутомлением, нарушениями обмена, десинхронозом, длительным недовосстановлением после нагрузок, тяжелого труда, а также неблагоприятными и резко меняющимися условиями среды. Показано, что первые признаки болезни проявляются прежде всего при предъявлении организму повышенных требований (в том числе при физических нагрузках). Переходные состояния имеют важное значение для предупреждения и выявления болезни [6].

Глобальный план мероприятий ВОЗ по охране здоровья работающих на 2008-2017 гг., помимо других аспектов охраны профессионального здоровья, включает первичную профилактику профессиональных рисков развития заболеваний [7]. Донозологическая (доклиническая) диагностика предусматривает оценку функционального состояния организма, его адаптационных возможностей, т.е. распознавание пограничных (переходных) состояний между нормой и патологией. Целью донозологической диагностики является выявление таких состояний и ранняя коррекция обнаруженных отклонений. Актуальность такой диагностики наиболее высока для лиц опасных профессий, т.к. нарушения здоровья у данного контингента в связи с воздействием неблагоприятных факторов имеют более неблагоприятный прогноз по сравнению с популяцией [2].

Особенности профессиональной деятельности лиц пожарной службы

При изучении особенностей трудовой деятельности пожарных-спасателей Д.П. Тимошиной (2006) были определены основные факторы профессионального риска. К ним относятся вредные факторы производственной среды, тяжесть и напряженность труда, а также экстремальные или стрессогенные, к которым относятся как максимальная экстренная мобилизация сил, так и длительное пребывание в режиме ожидания, высокий уровень опасности для собственного здоровья и жизни, ответственность за жизнь других людей [18].

Рядом авторов была проведена гигиеническая оценка тяжести и напряженности труда спасателей. Выявлено, что итоговый класс тяжести и напряженности труда спасателей в режиме повышенной готовности классифицируется как допустимый по тяжести (2-й класс условий труда) и напряженный труд 2-й степени. В режиме ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций – как вредный (тяжелый) труд 2-й степени, напряженный и опасный (экстремальный) труд. Показано, что основным дестабилизирующим здоровье фактором не только в режиме ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, но и в режиме повышенной готовности является напряженность труда [1].

Влияние токсических веществ на здоровье лиц пожарной службы

При пожаротушении спасатели подвергаются воздействию токсических соединений, что может приводить к различным заболеваниям органов дыхания [25], иммунной, сердечно-сосудистой [22, 27] и центральной нервной систем [20]. В литературе имеются данные о том, что в продуктах горения обнаружено до ста видов химических соединений, которые способны вызвать отравление и даже гибель людей [5]. Показано, что дым содержит полициклические ароматические углеводороды, обладающие гепатотоксическим и канцерогенным действием на организм [24, 26]. Также отмечено влияние этих веществ на увеличение числа случаев ишемической болезни сердца [23].

Тяжесть поражения, вызванная воздействием токсических веществ на организм, зависит от многих факторов. Ряд авторов отмечает, что пожарные и спасатели подвергаются воздействию комплекса токсических веществ, причем развитие и выраженность последствий отравления зависит как от срока прибытия на пожар от начала горения, так и от длительности пребывания в очаге возгорания. Чаще всего у пожарных наблюдаются ингаляционные отравления токсическими веществами, которые быстро поступают в кровь за счет большой поверхности всасывания альвеол и интенсивности легочного кровотока. У данной профессиональной группы также возможны кожные отравления, обусловленные проникновением токсических веществ через незащищенные кожные покровы [12, 28].

Л.А. Бударина и соавт. (2007) в результате исследования рисков развития неблагоприятных эффектов, определили приоритетные органы и системы, которые при воздействии продуктов горения могли быть повреждены в наибольшей степени. При остром ингаляционном воздействии наибольшее влияние оказывалось на органы дыхания, сердечно-сосудистую, кровяную, гепатобилиарную и центральную нервную системы. При хроническом ингаляционном воздействии – органы дыхания, центральная нервная система, иммунная, гепатобилиарная и сердечно-сосудистая системы. Показано, что у пожарных с большей профессиональной нагрузкой, заболевания органов дыхания, пищеварения и нервной системы диагностировались чаще, чем у

лиц, реже участвующих в ликвидации возгораний, причем для последней группы было характерно преобладание заболеваний костно-мышечной системы [5].

Среди неблагоприятных факторов окружающей среды, с которыми связана трудовая деятельность пожарных, выделяют газовый состав вдыхаемого воздуха с высоким содержанием токсичных микроэлементов. Накопление токсичных микроэлементов может приводить к развитию вторичной иммунологической недостаточности, снижению сопротивляемости организма к воздействию различных патогенных агентов, в том числе и вирусов. Показано, что нарушение иммунного гомеостаза способно приводить к хронизации вирусного заболевания, обуславливать его рецидивирующий характер. При обследовании пожарных выявлено, что у 84,2% специалистов имеется хронический резервуар герпесвирусной инфекции, причем для 50% обследованных характерна смешанная форма инфекции. Также для обследованных было характерно избыточное содержание токсических элементов в пробах волос [21].

Для лиц опасных профессий характерны изменения биохимических показателей крови. У данной профессиональной группы обнаружены нарушения белкового обмена, выявлена зависимость изменений структуры распределения белковых фракций от экспозиции токсических веществ.

Нарушения липидного обмена характеризуются повышением содержания общего холестерина и его атерогенных фракций [14].

Особенности функционального состояния пожарных-спасателей

Известно, что при однократном воздействии стрессового фактора происходит адаптация за счет мобилизации резервных возможностей организма, при многократных воздействиях возможно истощение функциональных резервов, что приводит к различным нарушениям функционального состояния, вплоть до развития патологических процессов [11].

Так как для лиц опасных профессий характерно многократное воздействие не одного, а различных вредных факторов, то можно предположить, что у данной категории специалистов срыв адаптации будет происходить раньше, чем в популяции, и иметь более негативные последствия для организма. Возможно, что именно эти особенности профессиональной деятельности определяют частое выявление сочетанной патологии у спасателей. Так, по данным С.С. Алексанина (2007) в среднем, в пересчете на одного человека приходится 2,26 заболевания среди спасателей, имеющих хроническую патологию [2].

При оценке функционального состояния лиц опасных профессий показано, что с увеличением возраста и стажа работы увеличивается степень изменения функционального состояния организма. В возрасте старше 35 лет, а также при стаже работы по специальности свыше 7-9 лет выявлены наиболее значимые изменения функционального состояния, проявляющиеся в снижении резервных возможностей сердечно-сосудистой системы. Напряжение адаптационных механизмов по показателям дыхательной системы выявлено у спасателей со стажем работы до 2 лет и более 7-9 лет [3]. Ряд авторов отмечает нарушения функционального состояния у 14,9% спасателей уже к концу первого года работы [11].

Выраженное перенапряжение регуляторных систем, снижение адаптивных свойств, причем не только в ответ на нагрузку, но и в покое выявлено более чем у 50% спасателей и пожарных [13].

Помимо вредных факторов внешней среды, влияющих на соматическое здоровье ликвидаторов чрезвычайных ситуаций, выделяют стрессогенные факторы, способные вызвать психоэмоциональное перенапряжение специалистов. Наиболее значимыми среди них являются гибель и ранение людей, в том числе и коллег, внешний вид пострадавших, невозможность оказать помощь, ответственность, риск для жизни и здоровья. Показано, что в условиях профессионального стресса у лиц опасных профессий происходит адаптация, проявляющаяся не только напряжением функционального состояния, но и психофизическими изменениями, такими как утомляемость, раздражительность, нарушения сна. При этом быстро происходит снижение адаптивных резервов, что способствует развитию психосоматических заболеваний [17]. Выраженные отклонения показателей психофизиологического исследования в 1-2 год работы специалиста, свидетельствующие о напряжении адаптационных механизмов, обусловлены приспособлением к новым условиям труда, а после 7 лет профессиональной деятельности – элементами срыва адаптации [3]. При исследовании психофизиологического статуса лиц опасных профессий на фоне длительных воздействий стрессовых факторов обнаружено, что у данной категории специалистов отмечается повышенная тревожность и снижение мотивации. Установлено, что несмотря на низкую долю клинических психических нарушений, отмечается высокая частота встречаемости донозологических состояний, когда уже имеются признаки психического расстройств, но еще возможна адаптация. Среди обследованных специалистов с

выявленными предпатологическими состояниями отмечается снижение работоспособности, надежности профессиональной деятельности [19].

Заключение

В результате оценки качества и эффективности организации диспансеризации сотрудников спасательных формирований МЧС России за 2008-2010 гг. выявлено в целом, ее неудовлетворительное состояние [10]. В настоящее время наблюдается устойчивое снижение психофизиологических резервов организма, профессионального долголетия, увеличение нозологических форм заболеваний и более раннее их развитие у сотрудников МЧС России [9, 16]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что существующий комплекс медицинских мероприятий по сохранению здоровья специалистов является недостаточным и необходима разработка новых лечебно-профилактических мер с целью сохранения профессионального здоровья лиц опасных профессий.

Литература

1. Алексанин С.С. Анализ профессиональной нагрузки спасателей МЧС России, гигиеническая оценка тяжести и напряженности их труда // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. – №1. – С. 58-63.
2. Алексанин С.С. Результаты оценки состояния здоровья спасателей МЧС России // Вестник психотерапии. – 2007. – Т.26, №21. – С. 83-89.
3. Бигунец В.Д. К вопросу об оценке функционального состояния спасателей МЧС России // Вестник психотерапии. – 2009. – Т.34, №29. – С. 97-101.
4. Брушлинский Н.Н., Соколов С.В. Международная пожарная статистика Международной ассоциации пожарно-спасательных служб // Вестник Воронежского института ГПС МЧС России. –2016. – Т.18, №1. – С. 72-104.
5. Бударина Л.А., Рукавишников В.С., Кудяева И.В., Ефимова Н.В. Риск развития производственно-обусловленных нарушений здоровья у пожарных при остром и хроническом воздействии вредных веществ // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2007. – Т.58, №6. – С. 13-17.
6. Граевская Н.Д., Долматова Т.И. Спортивная медицина: Курс лекций и практические занятия. Учебное пособие. – М.: Советский спорт, 2004. – 304 с.
7. Здоровье работающих: глобальный план действий, ВОЗ, Одиннадцатое пленарное заседание, 23 мая 2007 г. // ВОЗ. – Женева. – 2007. – 12 с.
8. Кайбичев И.А., Кайбичева Е.И. Расчет индекса пожаров в городской местности Российской Федерации (на основе статистических данных 2006-2010 годов) // Вестник Воронежского института ГПС МЧС России. –2016. – Т.18, №1. – С. 12-19.
9. Котенко П.К., Киреев С.Г., Головинова В.Ю. Анализ показателей состояния здоровья сотрудников Федеральной противопожарной службы МЧС России и военнослужащих, проходящих военную службу в Вооруженных силах // Военно-медицинской журнал. – 2013. – Т.334, №8. – С. 10-15.
10. Котенко П.К. Оценка качества и эффективности организации диспансеризации сотрудников спасательных формирований МЧС России за 2008-2010 гг. // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – №2. – С. 5-11.
11. Михайлова Л.А. Гигиенические и физиологические аспекты деятельности специалистов экстремальных профессий // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С. 1626-1631.
12. Портнягина Е.В. Токсическое воздействие продуктов горения на нервную систему ликвидаторов пожаров // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т.36., №1. – С. 8-14.
13. Санников М.В., Андреев А.А. Характеристика состояния здоровья спасателей и специалистов Государственной противопожарной службы МЧС России // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2007. – №1. – С. 18-25.
14. Санников М.В., Власенко М.А., Дударенко С.В. Состояние пищеварительной системы у специалистов Государственной противопожарной службы МЧС России Санкт-Петербурга // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2012. – №2. – С. 13-18.
15. Семейко Е.А. Анализ обстановки с пожарами и последствий от них на территории Российской Федерации за 2015 год (по материалам Департамента по надзорной деятельности и профилактической работы МЧС России) // Вестник Воронежского института ГПС МЧС России. –2016. – Т.18, №1. – С. 52-62.

16. Сенинина В.М. Психологический анализ структуры стрессоустойчивости спасателей // Психология и право. – 2013. – №3. – С. 121-131.
17. Стрельникова Ю.Ю., Горячева Е.В. Факторы, влияющие на профессиональную деятельность сотрудников федеральной противопожарной службы МЧС России в условиях Кольского заполярья // Психолого-педагогические проблемы безопасности человека и общества. – 2014. – Т.24, №3. – С. 14-18.
18. Тимошина Д.П. Пути оптимизации медицинского наблюдения за состоянием здоровья пожарных-спасателей МЧС // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – Т.6, №4. – С. 33-40.
19. Тихомирова Н.Н., Артифесов С.Б. Комплексный подход к организации системы сохранения и восстановления профессионального здоровья лиц опасных профессий // Медицинский альманах. – 2013. – Т.26, №2. – С. 130-133.
20. Чумаева Ю.В., Псядло Э.М., Шафран Л.М. Медико-психологическая реабилитация как система профилактики и коррекции производственно-обусловленных психосоматических нарушений пожарных-спасателей // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2010. – Т.19, №1. – С. 70-80.
21. Яковлева М.В., Власенко М.А., Филиппова Ю.Н., Бычкова Н.В. Накопление токсичных микроэлементов и особенности течения герпесвирусной инфекции у сотрудников Федеральной противопожарной службы // Медико-биологические проблемы токсикологии и радиобиологии: Тезисы докладов Российской научной конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 4-6 июня 2015 г. – Санкт-Петербург, 2015. – С.133-134.
22. Banes C.J. Firefighters' cardiovascular risk behaviors // Workplace Health Safety. – 2014. – V.62, N1. – P. 27-34.
23. Baxter C.S., Hoffman J.D., Knipp M.J. et al. Exposure of Firefighters to Particulates and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons // Journal of Occupational and Environmental Hygiene. – 2014. – V.7, N11. – P. 85-91.
24. Fent K.W., Evans D.E. Assessing the risk to firefighters from chemical vapors and gases during vehicle fire suppression // Journal of Environmental Monitoring. – 2011. – V.13, N3. – P.536-543.
25. Gaughan D.M., Piacitelli C.A., Chen B.T. et al. Exposures and cross-shift lung function declines in wildland firefighters // Journal of Occupational and Environmental Hygiene. – 2014. – V.9, N11. – P. 591-603.
26. Robinson M.S., Anthony T.R., Littau S.R. et al. Occupational PAH exposures during prescribed pile burns // Annals of Occupational Hygiene. – 2008. – V.52, N6. – P. 497-508.
27. Timonen K.L., Vanninen E., de Hartog J. et al. Effects of ultrafine and fine particulate and gaseous air pollution on cardiac autonomic control in subjects with coronary artery disease: The ULTRA study // Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. – 2006. – V.16, N4. – P. 332-341.
28. VanRooij J.G.M., De Roosa J.H.C., Bodelier-Badea M.M., Jongeneelen F.J. Absorption of polycyclic aromatic hydrocarbons through human skin: Differences between anatomical sites and individuals // Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues. – 1993. – V.38, N4. – P. 355-368.

Информация об авторах

Ивкина Мария Валентиновна – кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры нормальной физиологии и медицинской физики ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: terekhova_m@mail.ru

Архангельская Анна Николаевна – аспирант кафедры ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: cattiva@list.ru

Рогозная Елена Витальевна – директор Учебно-методического полигона внедрения новых образовательных технологий ЧУПО Фармацевтический колледж «Новые знания». E-mail: cattiva@list.ru

Игнатов Николай Георгиевич – исполнительный директор Учебно-методического полигона внедрения новых образовательных технологий ЧУПО Фармацевтический колледж «Новые знания». E-mail: cattiva@list.ru

Гуревич Константин Георгиевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России. E-mail: kgurevich@mail.ru

Самусенков Олег Иосифович – доктор педагогических наук, профессор кафедры физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО Московский государственный технологический университет «Станкин». E-mail: Fizra-msmsu@mail.ru

Осадченко Ирина Владимировна – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой

адаптивной физической культуры и спортивной медицины ФГБОУ ВО Московская государственная академия физической культуры. E-mail: cattiva@list.ru

ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ

**НИКОЛАЙ ЕЛИЗАРОВИЧ ВОРОБЬЁВ – ПЕРВЫЙ НЕЙРОХИРУРГ СМОЛЕНЩИНЫ
(Nikolay Vorobiyov – the first neurosurgeon of Smolensk region)**

Доктор медицинских наук
профессор Н.Е. Воробьёв
1923-2016

9 января 2016 года умер старейший нейрохирург Смоленщины профессор Николай Елизарович Воробьёв.

Николай Елизарович родился 26 апреля 1923 г., прожил долгую и сложную жизнь. С первых дней Великой Отечественной войны и до её окончания (1941-1945гг.) он участвовал в боях на разных фронтах, в том числе на Волховском фронте, награжден Орденом Отечественной войны II степени и 14 медалями.

После демобилизации в 1945 г. Н.Е. Воробьёв поступил в Смоленский государственный медицинский институт, который окончил в 1950 г. Два года после окончания СГМИ он работал практическим врачом, затем с 1952 по 1955 гг. он учился в клинической ординатуре в Ленинградском НИИ нейрохирургии им А.Л. Поленова. Становление Николая Елизаровича как врача-нейрохирурга и исследователя проходило под руководством крупных учёных страны – академиков Н.П. Бехтерева, А.В. Лебединского, профессоров И.С. Бабчина, А.В. Бондарчука. В 1955 г. Н.Е. Воробьёв возвращается в Смоленск и с присущей ему энергией работает в клинике факультетской хирургии, а затем – в клинике нервных болезней. В 1957 г. он организует нейрохирургическое отделение, впоследствии ставшее клинической базой кафедры нервных болезней СГМИ.

С 1962 г. Николай Елизарович работает на кафедре нервных болезней, пройдя путь от ассистента до профессора кафедры. С этого времени на кафедре проводится преподавание основ нейрохирургии студентам лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов. В 1962 г. Н.Е. Воробьёв успешно защитил диссертацию на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Как исследователь Николай Елизарович занимался проблемой функциональной нейрохирургии. Он является одним из основоположников стереотаксической хирургии гиперкинезов у детей. Разносторонне образованный с хорошей нейрохирургической подготовкой Н.Е. Воробьёв, под руководством заведующего лабораторией нейрохирургической анатомии и экспериментальной неврологии института нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко РАМН профессора С.М. Блинкова,

обосновал возможность стереотаксических операций у детей с гиперкинетической формой детского церебрального паралича. Результаты собственных исследований Николай Елизарович обобщил в докторской диссертации на тему «Стереотаксическая хирургия в лечении гиперкинезов у детей», которую успешно защитил в 1989 г.

В 1992 г. Н. Е. Воробьев избран профессором кафедры нервных болезней СГМИ, где работал до ухода на заслуженный отдых. Как педагог он привлекал студентов к НИР, охотно делился своими знаниями. Николай Елизарович также уделял большое внимание хирургическому лечению опухолей головного и спинного мозга, черепно-мозговой травме. Им опубликовано более 60 научных работ и зарегистрировано 3 изобретения.

В памяти всех, кто работал с Н.Е. Воробьевым, он останется не только как профессионал высокой пробы, но и как Человек с большой буквы.

Коллектив кафедры неврологии и нейрохирургии

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

К статье «Метаболические и противовоспалительные эффекты иммуномодуляторов трекрезана и полиоксидония при экспериментальном простатите у крыс». Авторы: Зарубина И.В., Мокренко Е.В., Шабанов П.Д.

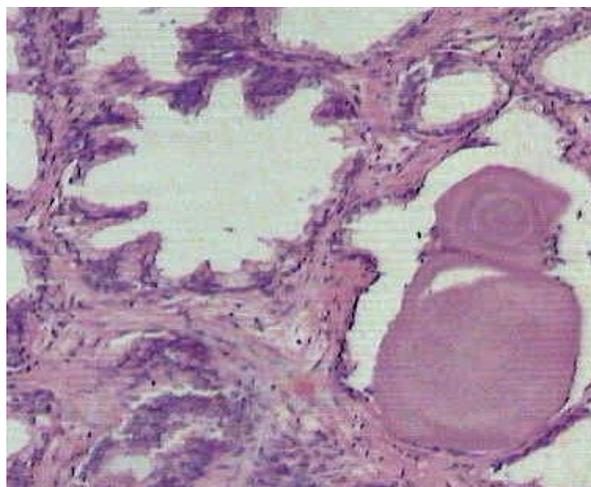


Рис. 1. Структура гиперплазированной предстательной железы крыс. Ув. $\times 100$

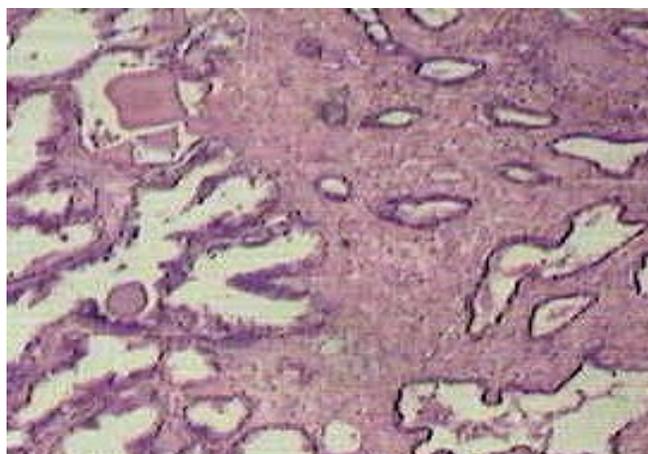


Рис. 2. Влияние полиоксидония на структуру гиперплазированной предстательной железы крыс. Ув. $\times 100$

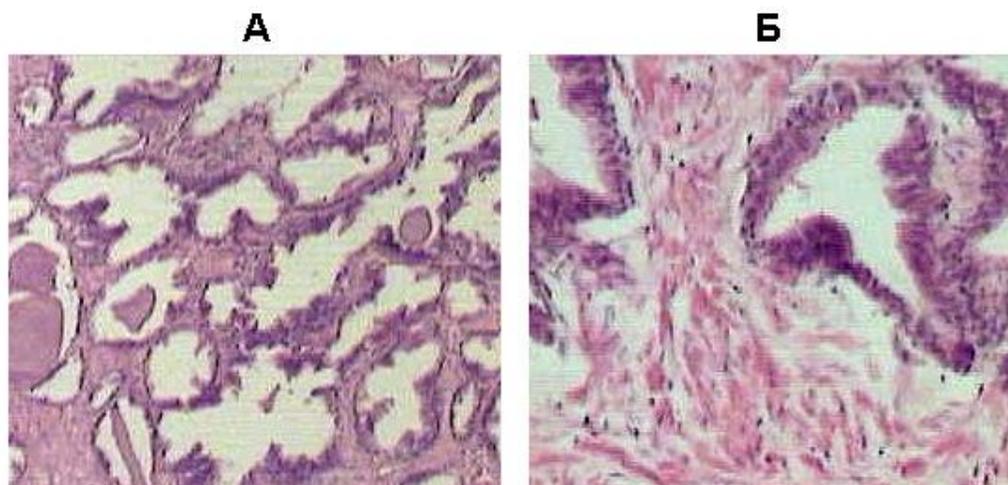


Рис. 3. Влияние трекрезана на структуру гиперплазированной предстательной железы крыс. А – ув. $\times 100$; Б – ув. $\times 150$

Приложение 2

К статье «Особенности функционального состояния почек у детей подросткового возраста с ожирением в зависимости от типа кровотока по данным энергетического доплеровского картирования». Авторы: Козлова Е.Ю., Бекезин В.В., Борсуков А.В., Персецкая О.В.

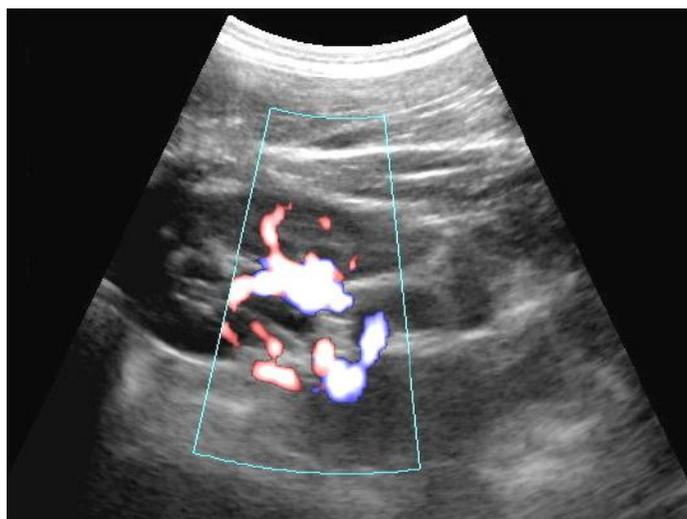


Рис. 1. Энергетическое доплеровское картирование внутривисочечных сосудов у ребенка с ожирением (тип кровотока – 0)

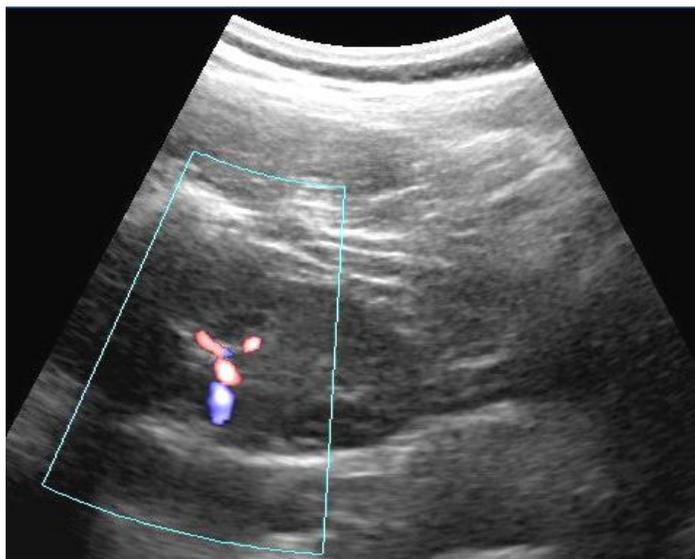


Рис. 2. Энергетическое доплеровское картирование внутрпочечных сосудов у ребенка с метаболическим синдромом (тип кровотока – 4)

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

В журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» принимаются материалы по медико-биологическим наукам, по фармацевтическим наукам, по клинической медицине, по профилактической медицине. Формы публикаций – оригинальные статьи и обзоры. По согласованию с редколлекцией возможно размещение исторических и юбилейных материалов.

Объем рукописей

Научная статья – до 10 страниц, 4-5 иллюстраций, список литературы 10-15 источников.

Обзоры по проблеме – до 20 страниц, список литературы – до 50 источников.

Структура рукописей

- УДК

- Заглавие – не более 120 знаков, сокращения в заглавии не допускаются.

- Фамилии и инициалы авторов.

- Сведения об учреждении, в котором была выполнена работа, почтовый адрес учреждения.

- Резюме (500-1000 знаков), включающее краткое описание цели, методики, результатов, выводов. Ключевые слова – от 5 до 10. В резюме и ключевых словах сокращения не допускаются.

- Перевод на английский язык названия статьи, фамилии, инициалов автора (авторов), почтового адреса учреждения, резюме, ключевых слов.

- Текст публикации включает разделы: введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы или заключение. Во *введении* должны отражаться актуальность проблемы и цель исследования. *Методика* должна подробно информировать о содержании технологических приемов, формате статистической обработки. При описании экспериментальных и клинических процедур необходимо подтвердить их соответствие российским или международным этическим нормам проведения научных исследований. При описании *результатов* не допускается дублирование данных в тексте, рисунках и таблицах. В *обсуждении* рекомендуется сделать акцент на сопоставление полученных результатов с результатами других авторов, проводивших исследования по близкой тематике. В *выводах* не допускается простое повторение данных, изложенных в результатах исследования.

- Список литературы должен включать только те источники, которые упоминаются в тексте и имеют непосредственное отношение к содержанию статьи или обзора. Название источников следует давать без сокращений. Фамилии авторов приводятся в порядке русского, затем латинского алфавитов. Сокращения в русском варианте: для обозначения тома – Т., номера издания – №, страниц – С. В англоязычном варианте: Том – V., номер – N, страницы – P. Электронные источники указываются в конце списка. Не рекомендуется включать в список неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, справочники, диссертации, авторефераты диссертаций.

- Внутренняя структура научных обзоров, юбилейных, исторических материалов – на усмотрение авторов.

Требования к графическому оформлению рукописей

Размер страницы – А 4, шрифт – TimesNewRoman (MicrosoftOfficeWord 2003, 2007, 2010), №11 (для таблиц – от №9-10) через 1,5 интервала *без переносов*, стиль Word – обычный, поля – 2 см со всех сторон, *абзац устанавливается системно*. Черно-белые осциллограммы, графики, фотоснимки (файлы в формате *.bmp, *.jpeg, *.jpg, *.tiff) – могут быть введены в электронный текст статьи. Цветные иллюстрации принимаются по согласованию с редакцией. В подписях к осциллограммам, графикам, фотоснимкам следует расшифровать значения всех букв, цифр и прочих условных обозначений. Математические формулы – вставляются в текст «рисунками». Таблицы создаются средствами редактора Word. Все табличные графы должны иметь заголовки. Минимальная величина табличного шрифта – №9. *Сокращения слов в таблицах не допускаются*. Размер таблицы – не более 1 страницы. Толщина сетки (линий) таблицы – 0,25. Единицы измерения даются в системе СИ.

При компьютерном наборе текста следует адекватно расставлять тире «-» и дефис «-». Аббревиатуры в тексте, не включенные в реестр ГОСТ 7.12-93, 7.11-78, допускаются в количестве не более 3-х. Ссылки на литературные источники даются в прямых скобках. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

Пример оформления

УДК 616.127-005.0-08

Нарушение гомеостаза глюкозы – важный фактор снижения эффективности умственной работы ...

Смирнов И.Г., Николаева В.А.

Курский государственный медицинский университет, Россия, 203286, Курск, ул. Льва Толстого, 6/8

Резюме: В исследованиях на мужчинах-добровольцах показано расстройство когнитивных функций в виде снижения эффективности активного внимания и более быстрого развития явлений утомления через 4-6 ч. ...

Ключевые слова: артериальное давление, сердечный выброс, ацетилхолин, гистамин

Glucose homeostasis disorder – an important factor in the decrease in effectiveness of mental ...

Smirnov I.G., Nikolaeva V.A.

Kursk State Medical University, Russia, 203286, Kursk, Leo Tolstoy St., 6/8

Summary: It has been shown in a study involving male subjects (volunteers), a disorder in cognitive functions, precisely a decrease in the effectiveness of active attention and a faster development of fatigue after 4-6 hours...

Key words: arterial pressure, cardiac output, acetylcholine, histamine

Введение

В ранее проведенных исследованиях [6, 7, 10] было показано снижение академической успеваемости студентов, употребляющих ...

Целью настоящей работы явилось...

Методика

Исследование выполнено с участием 13 испытуемых, молодых мужчин в возрасте 21-23 лет, студентов 4 курса ...

Результаты исследования

Обсуждение результатов

Выводы (заключение)

Литература

Оформление списка литературы научной статьи, обзора

Название литературных источников приводится без сокращений.

Пример для статьи в журнале:

Яснецов В.В. Влияние фракций тимозина на развитие токсического отека-набухания головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины – 1994. – Т.28, №3. – С. 290-291.

Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: a neurobiological theory // Neuroscience Biobehavioral Review. – 2010. – V.35, N2. – P. 129-150.

Пример для статьи в сборнике:

Лебедев А.А. Поведенческие эффекты алаптида // Эмоциональное поведение / Под ред. Е.С. Петрова. – СПб: Питер, 2000. – С. 56-78.

Пример для монографии:

Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Фармакология антигипоксантов. – СПб.: Элби-СПб, 2004. – 224 с.

Пример для материалов конференции:

Никитина Г.М., Иванов В.Б. Влияние бемитила на восстановление биохимического гомеостаза после физических нагрузок // Здоровье в XXI веке: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Тула, 2000. – С.87-89.

Пример для патента:

Брук Т.М., Гелетин П.Н., Евсеев А.В. и др. Способ регистрации моторной работы жевательной мускулатуры у человека // Патент РФ на изобретение № 2561332. Опубликовано 27.08.2015. Бюллетень №24.

Пример для интернет-публикации:

Сидоров П.И. Особенности обучения детей в младших классах средней школы // Образование: Международный научный интернет-журнал. 21.03.11. URL:<http://www.oim.ru/reader.aspnomer>

Представленная в редакцию рукопись на последней странице должна содержать сведения об авторах: фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание, должность по месту работы, e-mail.

Рукопись подписывается всеми авторами. Подписи означают согласие на публикацию по правилам журнала, а также гарантию оригинальности рукописи.

Каждая статья подвергается рецензированию. По результатам рецензирования принимается решение о целесообразности опубликования статьи. Отклоненные и оформленные не по правилам статьи не возвращаются. Редакция оставляет за собой право сокращать текст статьи, изменять размер рисунков и таблиц.

Пакет документов, направляемых в редакцию, включает текст статьи в 2-х экземплярах, электронную копию, разрешение на публикацию. В случае направления статьи по *электронной почте* в раздел «Информация об авторах» сканированные подписи устанавливаются в режиме «вставить рисунок». Разрешение на публикацию представляется в цветном PDF формате.

Адрес редакции:

Россия, 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28, СГМУ, кафедра нормальной физиологии, к. 327.

Контактные телефоны:

(4812) 55-47-22 – редакция журнала «Вестник СГМА»,

(4812) 55-31-96 – научная часть СГМУ.

Электронные адреса редакции:

hyroxia@yandex.ru,

normaSGMA@yandex.ru

ПОЛИТИКА ЖУРНАЛА

«Вестник Смоленской государственной медицинской академии»
в отношении содержания публикуемых статей и размещения информационных материалов

Дата принятия: 1 января 2014 года

Срок действия: постоянно

Утверждаю

Главный редактор, профессор



И. В. ОТВАГИН

Настоящая политика определяет правила формирования портфеля научного журнала, которые должны обеспечивать равноправное отношение ко всем, кого они затрагивают: авторам публикаций, рецензентам, членам редакционной коллегии и редакционного совета, сотрудникам редакции, рекламодателям.

Данная политика принимается в целях обеспечения устойчивого рабочего состояния журнала, строгого соблюдения ценовой политики в отношении материалов рекламного характера.

Материалом рекламного характера признается распространяемая в любой форме с помощью любых средств информация о физическом или юридическом лице, товарах, идеях, начинаниях, предназначенная для широкого круга лиц, формирующая или поддерживающая соответствующий интерес к физическому, юридическому лицу, товарам, идеям, начинаниям и способствующая реализации товаров, идей и начинаний (Федеральный закон «О рекламе от 14.06.1995).

Материалы рекламного характера могут быть размещены на страницах журнала только на платной основе.

Журнал «Вестник Смоленской государственной медицинской академии» гарантирует равные условия всем организациям-производителям медицинского оборудования, лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения в отношении размещения адекватных информационных материалов на своих страницах.