



ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 1 (53), 2017

ISSN-2220-7880

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КИРОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВЯТСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Научно-практический журнал

Издается с марта 2002 года

Выходит 4 раза в год

Локальное электронное издание, распространяется на CD-ROM

№ 1(53), 2017

© ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, 2017

Главный редактор
Заместитель главного редактора
Ответственный секретарь

д.м.н., профессор И.В. Шешунов
д.м.н., доцент Н.К. Мазина
к.б.н. Л.К. Ковалева

Редакционная коллегия: В.А. Бахтин, д.м.н., профессор; А.Л. Бондаренко, д.м.н., профессор; В.А. Вязников, д.м.н., профессор; С.А. Дворянский, д.м.н., профессор; М.В. Злоказова, д.м.н., профессор; Я.Ю. Иллек, д.м.н., профессор; Ю.В. Кислицын, д.м.н., профессор; А.Г. Кисличко, д.м.н., профессор; С.В. Кошкин, д.м.н., профессор; В.А. Кудрявцев, к.ф.н., доцент; С.А. Куковьякин, д.м.н., профессор; Б.А. Петров, д.м.н., профессор; М.П. Разин, д.м.н., профессор; О.В. Соловьев, д.м.н., профессор; П.И. Цапок, д.м.н., профессор.

Редакционный совет: Т.Г. Абдуллин, д.м.н., профессор, (Россия); В.П. Адаскевич, д.м.н., профессор, (Белоруссия); Д. Бани, д.м.н., профессор, (Италия); Г.А. Зайцева, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Колосов, д.м.н., профессор, (Россия); А.Е. Мальцев, д.м.н., профессор, (Россия); В.Н. Олисова, д.м.н., профессор, (Россия); И.О. Походенько-Чудакова, д.м.н., профессор, (Белоруссия); И.Г. Романенко, д.м.н., профессор, (Россия); П. Романьоли, д.м.н., профессор, (Италия); Т. Ружичка, д.м.н., профессор, (Германия); А.В. Успенский, чл.-корр. РАН, (Россия); А.Д. Чупров, д.м.н., профессор, (Россия); А.К. Шадманов, д.м.н., профессор, (Узбекистан).

Редакция журнала:

Заведующий редакцией
Переводчики
Технический редактор

Е.И. Рыкова
Т.Б. Агалакова, Н.В. Огородникова
О.М. Садыкова

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России).

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. № ПИ 77-12440 от 19.04.2002 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования: www.elibrary.ru.

Индекс издания в объединенном каталоге «Пресса России» 70579

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

В журнале «Вятский медицинский вестник» публикуются научные обзоры, статьи проблемного и научно-практического характера, результаты оригинальных исследований, отражающие достижения в современной медицинской науке. Материалы, публикуемые в журнале, предназначены для широкого круга читателей: преподавателей и студентов медицинских учебных заведений, научных работников медико-биологического профиля, практикующих врачей, руководителей и организаторов здравоохранения. Журнал рекомендован для читателей старше 16 лет.

Авторы несут ответственность за достоверность публикуемых материалов. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Адрес редакции, издателя: 610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112.

Тел.: (8332) 37-45-80; 37-57-16; 32-24-49. Факс: (8332) 64-07-34

Электронная почта: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; kf39@kirovgma.ru

Интернет-страница издания: <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

С правилами для авторов журнала «Вятский медицинский вестник» можно ознакомиться на сайте:

www.kirovgma.ru по ссылке: <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

Объем данных: 4.5 МБ

Комплектация: 1 CD

Дата подписания к использованию: 24.03.2017.

Тираж: 150

Минимальные системные требования:

- операционная система Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- процессор Intel Pentium 133 МГц и выше (или совместимый аналог)
- 64 МБ оперативной памяти
- CD-ROM - устройство
- Adobe Acrobat Reader 6.0 и выше

Editor-in-chief
Deputy chief editor
Executive editor

I.V. Sheshunov, MD, DMSci, professor
N.K. Mazina, MD, DMSci, associate professor
L.K. Kovaleva, PhD in Biological Sciences

Editorial team:

V.A. Bakhtin, MD, DMSci, professor; A.L. Bondarenko, MD, DMSci, professor; V.A. Vyaznikov, MD, DMSci, professor; S.A. Dvoryanskiy, MD, DMSci, professor; M.V. Zlokazova, MD, DMSci, professor; Ya.Yu. Illek, MD, DMSci, professor; Yu.V. Kislitsyn, MD, DMSci, professor; A.G. Kislichko, MD, DMSci, professor; S.V. Koshkin, MD, DMSci, professor; V.A. Kudryavtsev, PhD in Physics, associate professor; S.A. Kukovyakin, MD, DMSci, professor; B.A. Petrov, MD, DMSci, professor; M.P. Razin, MD, DMSci, professor; O.V. Solovyev, MD, DMSci, professor; P.I. Tsapok, MD, DMSci, professor.

Editorial board: T.G. Abdullin, MD, DMSci, professor (Russia); V.P. Adaskevich, MD, DMSci, professor (Belarus); D. Bani, professor (Italy); G.A. Zaitseva, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Kolosov, MD, DMSci, professor (Russia); A.E. Maltsev, MD, DMSci, professor (Russia); V.N. Olisova, MD, DMSci, professor, (Russia); I.O. Pohodenko-Chudakova, MD, DMSci, professor (Belarus); I.G. Romanenko, MD, DMSci, professor, (Russia); P. Romagnoli, MD, DMSci, professor (Italy); T. Ruzichka, MD, DMSci, professor (Germany); A.V. Uspenskiy correspondent member of RAS (Russia); A.D. Chuprov, MD, DMSci, professor (Russia); A.K. Shadmanov, MD, DMSci, professor (Uzbekistan).

Newsletter staff:

Managing editor
Translators
Editor

E.I. Rykova
T.B. Agalakova, N.V. Ogorodnikova
O.M. Sadykova

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Kirov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE Kirov SMU MOH Russia)

The newsletter is registered by the Russian Federation Ministry for the Media. Registry № III 77-12440 from 19. 04. 2002.

The newsletter is included in Russian scientific citation index: www.elibrary.ru.

Publication index in unit catalogue "Russian Press": 70579

The journal is included to the list of the leading scientific journals and periodicals approved by Higher Certification Panel for publishing main scientific results of dissertations for PhD degree.

Authors are responsible for the accuracy of the published materials. Editorial opinion may not coincide with the views of the authors.

Postal address of Publisher and Editorial office: 610027, 112, K. Marx Street, Kirov.

Tel.: (8332) 37-45-80, 37-57-16, 32-24-49.

Fax: (8332) 64-07-34

E-mail: kgmu_vmv_redakcia@mail.ru; kf39@kirovgma.ru

Web version of the newsletter: <http://www.kirovgma.ru/press/vmv/>

The rules of publication for the Medical newsletter of Vyatka magazine's authors are available at website www.kirovgma.ru by <http://www.kirovgma.ru/science/publication/vmv/>

System requirements:

- Microsoft Windows 98/NT/2000/XP/Vista/7/8
- Intel Pentium 133 or above
- 64 Mb RAM
- CD-ROM drive
- Adobe Acrobat Reader 6.0 or above

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	4
Глушков Е.А., Никитин Н.А., Кисличко А.Г. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМНЫХ И БЕССИМПТОМНЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗ	4
Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (Обзор литературы)	7
Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФУЛЬМИНАНТНЫХ АКНЕ	16
Семакина Н.В., Злоказова М.В., Багаев В.И. ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ, ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ МАТЕРЕЙ	19
Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н., Шулькина С.Г. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ	23
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА	28
Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Зотина Е.Н. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ ИНТЕРФЕРОН-ГАММА-ПРОДУЦИРУЮЩИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ	28
Каюмова А.Ф., Габдулхакова И.Р., Богданова А.В., Зиякаева К.Р. ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЭРИТРОПОЭЗА В ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ В ДОЗЕ 1/20 LD ₅₀	33
Крупин А.В., Гоголевский А.С., Шперлинг Н.В., Тяжев К.В., Галака А.А., Владимирова О.О., Алексеева И.И., Юркевич Ю.В. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОСЛЕ ВОЗМЕЩЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРИ ХОЛОДНЫМ ИЗОТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ	39
Мартусевич А.К., Разумовский А.В. ГЕНЕРАТОРЫ ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ	43
Худяков А.Н., Патурова И.Г., Соломина О.Н., Зайцева О.О., Безмельцева О.О., Ковалькова М.И., Полежаева Т.В., Ветошкин К.А. ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИСТАМИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ПОДВЕРГНУТЫХ ТЕМПЕРАТУРНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ (IN VITRO)	47
Частоедова Е.В., Колеватых Е.П. ВЕГЕТАЦИЯ РЕДКИХ ВИДОВ БАКТЕРИЙ РОДА ESCHERICHIA НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	52
ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА	57
Баянова Н.А. ПАРИТЕТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ УЧАСТКОВЫХ ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ В АСПЕКТЕ ОРГАНИЗАЦИИ ИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ	57
Брынза Н.С., Кича Д.И., Захарченко Н.М. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДХОДОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ТРЕНДОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ	60
Мазин П.В. ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: «ИЗБОРСКИЙ АКЦЕНТ»	64
ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ	67
Михайлов А.Е. МИРОВОЗЗРЕНЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА БУДУЩЕГО ВРАЧА	67
Теплова Н.Н., Зайков А.А., Поздеева Н.В. КОМПЬЮТЕРНЫЕ СИМУЛЯТОРЫ-МАНЕКЕНЫ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И ВРАЧЕЙ	70
Шешунов И.В., Колосов А.Е. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МАСТЕРСТВА ЛЕКТОРОВ – ОСНОВА УСПЕХА ГЛУБОКОГО ПОЗНАНИЯ ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ	75
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ	78
Вязников В.А. КИРОВСКИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР: ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ, ИТОГИ 25-ЛЕТНЕЙ РАБОТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ	78

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	4
Glushkov E.A., Nikitin N.A., Kislichko A.G. SILENT AND SYMPTOMATIC BONE METASTASES RESPONSE TO TREATMENT IN CASES OF BREAST CANCER AND PROSTATE CANCER.....	4
Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V. CLIMACTERIC SYNDROME: CURRENT STATUS OF THE ISSUE (Literature review).....	7
Ryabova V.V., Koshkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L. CLINICAL CASE OF ACNE FULMINANS	16
Semakina N.V., Zlokazova M.V., <u>Bagaev V.I.</u> ASSOCIATION OF CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH MOTHERS' MENTAL STATUS AND PSYCHOSOCIAL ADAPTATION	19
Smirnova E.N., Turuntseva O.N., Shulkina S.G. ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OBESE WOMEN IN EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD.....	23
EXPERIMENTAL MEDICINE AND CLINICAL DIAGNOSIS	28
Isaeva N.V., Zaytseva G.A., Zotina E.N. DEVELOPMENT OF METHOD FOR EVALUATION INTERFERON-GAMMA-PRODUCING T-LYMPHOCYTES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA	28
Kayumova A.F., Gabdulhakova I.R., Bogdanova A.V., Ziyakaeva K.R. THE DELAYED CONSEQUENCES OF ERYTHROPOIESIS IN ERYTHROBLASTIC ISLANDS IN RATS' BONE MARROW AFTER EXPOSURE TO POLYCHLORINATED BIPHENYLS WITH A DOSE OF 1/20 LD ₅₀	33
Krupin A.V., Gogolevskiy A.S., Shperling N.V., Tiajev K.V., Galaka A.A., Vladimirova O.O., Alekseeva I.I., Yurkevich Y.V. PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES IN PARENCHYMAL INTERNAL ORGANS AFTER REPLENISHMENT OF EXPERIMENTAL BLOOD LOSS BY COLD ISOTONIC SOLUTION	39
Martusevich A.K., Razumovsky A.V. GENERATORS OF NITRIC OXIDE FOR MEDICINE: MODERN STATE-OF-ART	43
Khudyakov A.N., Paturova I.G., Solomina O.N., Zaitseva O.O., Bezmeltseva O.O., Kovalkova M.I., Polezhaeva T.V., Vetoshkin K.A. STUDY OF HISTAMINE EFFECT ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN HUMAN BLOOD NEUTROPHILS AFTER BEING EFFECTED BY TEMPERATURE (IN VITRO).....	48
Chastoedova E.V., Kolevatykh E.P. VEGETATION RARE SPECIES OF BACTERIA OF THE GENUS ESCHERICHIA IN THE VAGINAL MUCOUS MEMBRANES OF REPRODUCTIVE AGE WOMEN.....	52
PUBLIC HEALTH AND PUBLIC HEALTH ORGANIZATION, HUMAN ECOLOGY AND HYGIENE	57
Bayanova N.A. DISTRIBUTION OF PRIMARY CARE PHYSICIANS' ACTIVITIES IN THE CONTEXT OF THEIR WORK ORGANISATION	57
Brynza N.S., Kicha D.I., Zakharchenko N.M. EFFICIENCY OF APPROACHES OF GOOD QUALITY MEDICAL CARE ENSURING AND CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION IN THE CONTEXT OF POSITIVE TRENDS OF DISEASE INCIDENCE	60
Mazin P.V. HEALTH CARE ECONOMICS: ACCENT OF ISBORSK	64
MEDICAL EDUCATION QUESTIONS	67
Mikhailov A. Ye. FUTURE DOCTORS' OUTLOOK MOULDING.....	67
Teplova N.N., Zaikov A.A., Pozdeeva N.V. COMPUTERISED SIMULATION MANNEQUINS FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND THEIR USE IN TRAINING STUDENTS, INTERNS AND DOCTORS.....	70
Sheshunov I.V., Kolosov A.E. IMPROVING LECTURER'S COMMUNICATION SKILLS AS THE BASIS FOR SUCCESSFUL PROFESSIONAL LEARNING IN A MEDICAL SCHOOL.....	75
HISTORY OF MEDICINE	78
Vyaznikov V.A. KIROV CARDIOSURGERY CENTER: EXPERIENCE OF ORGANIZATION, RESULTS OF THE 25 YEARS OF WORK AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT.....	78

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМНЫХ И БЕССИМПТОМНЫХ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ И ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗ

^{1,2}Глушков Е.А., ²Никитин Н.А., ¹Кисличко А.Г.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: ujinvork@mail.ru

²КОГБУЗ Кировский областной клинический онкологический диспансер, Киров, Россия (610021, г. Киров, проспект Строителей, 23)

SILENT AND SYMPTOMATIC BONE METASTASES RESPONSE TO TREATMENT IN CASES OF BREAST CANCER AND PROSTATE CANCER

^{1,2}Glushkov E.A., ²Nikitin N.A., ¹Kislichko A.G.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: ujinvork@mail.ru

²Kirov Regional Clinical Oncology Centre, Kirov, Russia (610021, Kirov, prospect Stroiteley, 23)

Проведен анализ результатов паллиативного лечения симптомных и бессимптомных костных метастазов (КМ) у больных раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ). С помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), остеосцинтиграфии (ОСГ), компьютерной томографии (КТ), классической рентгенографии костей скелета (РГ/РТГ) диагностированы КМ у 109 пациентов с симптомным и у 42 пациентов с бессимптомным течением. У 13 (31%) скрытые КМ были выявлены при помощи ОФЭКТ/КТ, у 11 (26%) – при помощи КТ, у 10 (24%) – при помощи ОСГ, у 7 (17%) при помощи РГ/РТГ. Лечение больных с бессимптомными КМ ограничивалось приемом бисфосфонатов и гормональной терапией. При симптомных КМ паллиативная терапия включала проведение дистанционной гамма-терапии на фоне приема бисфосфонатов и гормональных препаратов. Общий положительный ответ на лечение, положительная динамика радионуклидных данных достигнуты у 38 (90%) и 33 (78%) больных против 87 (80%) и 34 (31%) при симптомных. У больных с бессимптомными метастазами выживаемость выше, чем с симптомными как в общей группе (33 мес. против 18 мес.; $p < 0,0001$), так и при РМЖ (30 мес. против 17 мес.; $p = 0,0006$) и РПЖ (34 мес. против 18 мес.; $p < 0,0001$) отдельно.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак предстательной железы, костные метастазы, радионуклидная диагностика.

The article below presents analysis of symptomatic and asymptomatic bone metastases (BM) response to palliative therapy in patients with breast cancer (BC) and prostate cancer (PC). Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT), bone scan (OSG), computed tomography (CT), bone x-ray (RG/RTG) were used to diagnose KM in 109 symptomatic patients and 42 asymptomatic patients. 13 cases of asymptomatic BM (31%) were identified with SPECT/CT, 11 (26%) – with CT, 10 (24%) – with OSG, 7 (17%) – with RG/RTG. Treatment of patients with asymptomatic BM included bisphosphonates and hormonal therapy. Palliative treatment for symptomatic BM also included gamma-ray teletherapy. However, the overall positive response to the treatment, positive dynamics of radionuclides were achieved in 38 (90%) and 33 cases of asymptomatic (78%) patients vs 87 (80%) and 34 (31%) symptomatic ones. In addition, the survival rate of BM is higher in patients with asymptomatic metastases in the total group (33 months vs 18 months; $p < 0,0001$) as well as in cases of BC (30 months vs 17 months; $p = \text{about } 0,0006$) and PC (34 months vs 18 months, $p < 0,0001$), respectively.

Key words: breast cancer, prostate cancer, bone metastases, nuclear medicine imaging.

Актуальность

Вторичное опухолевое поражение костной ткани диагностируется у 20% онкологических больных [10]. Тенденцию к вовлечению в опухолевый процесс костей имеют большинство злокачественных опухолей, однако первое место разделяют рак молочной железы (РМЖ) и рак предстательной железы (РПЖ). Костные метастазы (КМ) приводят к истощению организма и к так называемым «событиям, связанным со скелетом» (SRE, skeletal related event), таким как

гиперкальциемия, патологические переломы костей, усиление интенсивности болевого синдрома. При этом качество жизни онкологических больных значительно снижается [3, 7]. В свою очередь разное по срокам и количеству выявление метастатических поражений теми или иными методами с последующим назначением паллиативного лечения не может не сказаться на выживаемости больных. В связи с этим лечебный подход к данной группе пациентов должен быть строго индивидуальным, максималь-

но своевременным и включающим весь арсенал необходимых современных терапевтических мер. Существуют определенные показания к исследованию скелета. Как правило, обследованию подлежат пациенты с местнораспространенными и генерализованными злокачественными новообразованиями, нередко имеющими клинические признаки поражения костей [4, 6]. Однако КМ могут диагностироваться и до их клинического проявления, причем чаще при помощи радионуклидных методов. Основными преимуществами данных методов являются высокая чувствительность, ограниченная лучевая нагрузка, неинвазивность. Радионуклидная диагностика обладает возможностью выявления патологии на ранних стадиях, поскольку позволяет определить в тканях изменения на молекулярном уровне до перехода их в структурные [8]. Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), в сравнении с остеосцинтиграфией (ОСГ), компьютерной томографией (КТ), классической рентгенографией костей скелета (РГ/РТГ) отличает высокая эффективность в диагностике вторичного опухолевого поражения костей [1, 2, 5, 9]. В настоящее время в литературе нет четких данных, указывающих на выбор объема паллиативного лечения при бессимптомном и симптомном течении КМ и оценки его результатов.

Цель исследования – изучить результаты паллиативного лечения больных с симптомными и бессимптомными костными метастазами РМЖ и РПЖ.

Материал и методы

Исследование проведено на кафедре онкологии Кировского государственного медицинского университета с 2010-го по 2015 год, на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера.

В исследование был включен 151 пациент с КМ в возрасте от 35 до 85 лет с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ и РПЖ. Из них 90 (60%) больных РМЖ и 61 (40%) РПЖ. Анализировались случаи как с диагностированными КМ на этапе первичного обследования, так и с прогрессированием после специального лечения. Всем пациентам с I–III стадией заболевания до прогрессирования проведено противоопухолевое лечение соответственно стадиям заболевания. У 38 пациентов (28 с РМЖ и 10 с РПЖ) метастазы в кости диагностированы с помощью ОФЭКТ/КТ, у 32 (19 с РМЖ и 13 с РПЖ) – методом КТ, у 48 (29 с РМЖ и 19 с РПЖ) – ОСГ и у 33 (14 с РМЖ и 19 с РПЖ) – РГ/РТГ. После диагностики КМ пациентов разделили на группы – с симптомными и бессимптомными («скрытыми») КМ, между которыми проводился сравнительный анализ.

Радиоизотопные исследования выполнялись в отделении радионуклидной диагностики с помощью комбинированной диагностической системы AnyScan фирмы Mediso (совмещенный спиральный 16-срезовый компьютерный томограф с двухдетекторной гамма-камерой). Обследуемым пациентам предварительно вводили готовый радиофармпрепарат на основе технеция (^{99m}Tc) – фосфотех, пирфотех. Компьютерная томография проводилась с помощью 16-срезового спирального компьютерного томографа «LightSpeed RT 16» фирмы General Electric Healthcare, США. Классическая рентгенография проводилась с помощью рентгенодиагностического телеуправляемого комплекса «КРТ-ОКО» фирмы «Электрон», Россия.

Из известных методов лечения КМ в нашей клинике применяется лечение бисфосфонатами (БФ), гормональная терапия (ГТ) и дистанционная гамма-терапия (ДГТ). После диагностики метастатического поражения костей всем пациентам назначались БФ. Как правило, использовался препарат золедроновой кислоты – зомета 4 мг с внутривенным введением 1 раз в 28 дней. У пациентов с гормонально-чувствительной опухолью РМЖ продолжается проводится гормонотерапия, но с заменой тамоксифена на препарат нестероидный ингибитор ароматазы – летрозол в дозировке 2,5 мг или анастрозол в дозировке 1 мг в сутки. ДГТ назначалась при наличии выраженного болевого синдрома на соответствующий отдел скелета с СОД, равной в среднем 30 Грей. Больные РПЖ продолжали получать антиандрогены – бикалутамид 150 мг в сутки и аналоги гонадотропин – релизинг гормона – золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней в сочетании с добавлением БФ. Дистанционная лучевая терапия проводилась при наличии выраженного болевого синдрома и составляла в среднем 30 Грей.

Эффективность паллиативной терапии в исследуемых группах оценивалась на основании интенсивности болевого синдрома на фоне проводимого лечения по результатам опроса с оценкой качества жизни (использовался тест-опросник SF-36) при контрольном осмотре и физикальном обследовании, в комплексе с данными анализов крови на простатспецифический антиген (ПСА) и сканирований в динамике.

Различия в исследуемых группах оценивались при сравнении выживаемости КМ с помощью непарного t-критерия Стьюдента (для общей группы), а также U-критерия Манна-Уитни (при сопоставлении данных внутри групп РМЖ и РПЖ отдельно). Расчет данных проводился с помощью пакета статистического анализа GraphPad Prism 6 Version 6,01 for Windows.

Результаты и их обсуждение

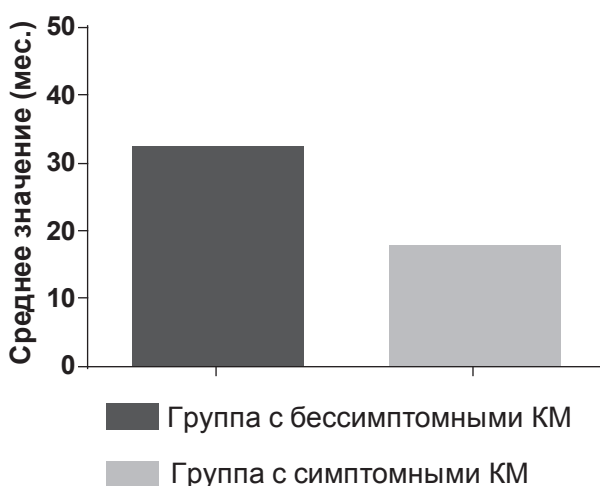
Проведенное обследование позволило выявить бессимптомные КМ у 42 пациентов, из которых 21 больной РМЖ и 21 больной РПЖ. Из 42 пациентов у 14 (33%) бессимптомные КМ были выявлены при помощи ОФЭКТ/КТ, у 11 (26%) – используя КТ, у 10 (24%) – ОСГ, у 7 (17%) – РГ/РТГ. В свою очередь симптомные КМ выявлены у 109 пациентов (69 больных РМЖ и 40 больных РПЖ соответственно). Диагностика бессимптомных КМ позволила ограничиться в данном случае назначением БФ и ГТ, тогда как в объем лечения симптомных КМ включалось назначение БФ, ГТ и ДГТ.

В результате паллиативного лечения общий положительный ответ достигнут в 38 (90%) случаях в группе больных с бессимптомными КМ. Контрольное исследование костной системы из 42 больных у 33 (78%) (17 с РМЖ и 16 с РПЖ) определило положительную динамику радионуклидных данных, тогда как стабилизация процесса зафиксирована у 5 (12%) пациентов (2 с РМЖ и 3 с РПЖ). Еще у 4 (10%) (2 с РМЖ и 2 с РПЖ) больных отмечена отрицательная динамика радионуклидных данных.

Из 109 больных с болевым синдромом паллиативное лечение, включающее БФ, ГТ и ДГТ, позволило добиться общего положительного ответа на лечение у 87 (80%). По результатам опросника SF-36 определено, что 46 (42%) (26 с РМЖ и 20 с РПЖ) пациентов указывали на исчезновение боли в костной системе, тогда как у 41 (38%) (21 с РМЖ и 20 с РПЖ) отмечалось снижение ее интенсивности, еще у 22 (20%) с РМЖ она оста-

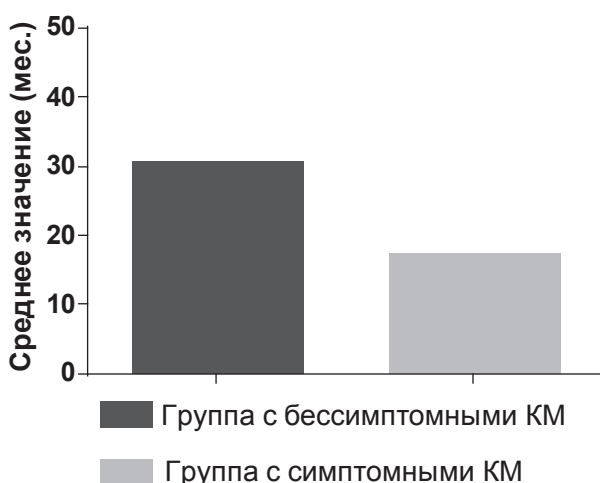
васаль на прежнем уровне. При контрольном исследовании костной системы из 109 больных у 34 (31%) (21 с РМЖ и 13 с РПЖ) выявлена положительная динамика радионуклидных данных, тогда как стабилизация процесса зафиксирована у 31 (28%) пациента (19 с РМЖ и 12 с РПЖ). Еще у 44 (40%) (30 с РМЖ и 14 с РПЖ) больных, несмотря на лечение, отмечалась отрицательная динамика радионуклидных данных.

При анализе выживаемости с КМ в исследуемых группах больных, получавших паллиативное лечение, были получены следующие результаты. При сравнении показателей в общей группе средняя продолжительность жизни с бессимптомными КМ составила $32,79 \pm 2,148$ мес., тогда как с симптомными – $18,16 \pm 1,190$ мес. Доверительный интервал – 99%; $p < 0,0001$ (Рис. 1). В группе больных РМЖ с бессимптомными метастазами выживаемость в среднем исчислялась $30,71 \pm 3,555$ мес., с симптомными – $17,70 \pm 1,598$ мес. Доверительный интервал – 99%; $p = 0,0006$ (Рис. 2). У больных РПЖ с бессимптомными КМ выживаемость была $34,86 \pm 2,417$ мес., тогда как с симптомными – $18,95 \pm 1,729$ мес. Доверительный интервал – 99%; $p < 0,0001$ (Рис. 3).



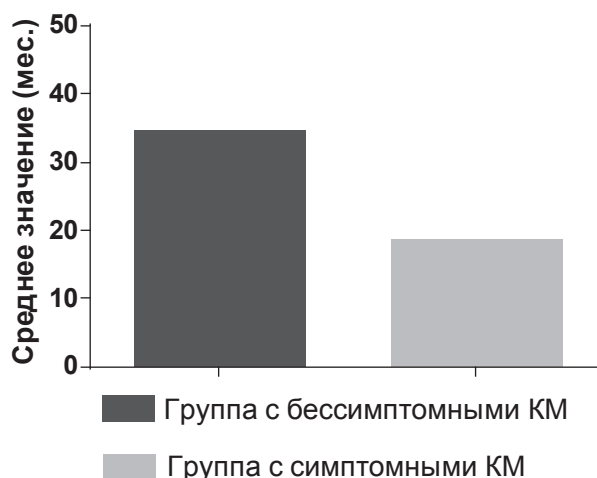
$P < 0,0001$

Рис. 1. Сравнение выживаемости пациентов с бессимптомными и симптомными КМ в общей группе



$P = 0,0006$

Рис. 2. Сравнение выживаемости пациентов с бессимптомными и симптомными КМ в группе РМЖ



$P < 0,0001$

Рис. 3. Сравнение выживаемости пациентов с бессимптомными и симптомными КМ в группе РПЖ

Вывод

Выявление бессимптомных костных метастазов способствует сокращению объема паллиативного лечения, позволяя ограничиваться применением бисфосфонатов и гормональной терапии в амбулаторном режиме, тогда как в случае симптомных костных метастазов лечебные мероприятия требуют госпитализации для проведения дистанционной гамма-терапии на фоне приема бисфосфонатов и гормональной терапии. Учитывая результаты проведенных объемов лечения в исследуемых категориях больных, получены статистически значимые результаты преимущества группы с бессимптомными метастазами, указывающие на более высокие показатели выживаемости в общей группе, а также при РМЖ и РПЖ отдельно.

Список литературы

1. Глушков Е.А., Кисличко А.Г., Рамазанова М.С. Эффективность ОФЭКТ/КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты. // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 6. С. 19–25.
2. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н. и др. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета // Вопросы онкологии. Санкт-Петербург, 2013. Т. 60. № 1. С. 56–63.
3. Callstrom M.R., Charboneau J.W.: Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation. // Tech Vasc Interv Radiol. 2007. № 10. P. 120–131.
4. De la Cueva L., Liévano P., Navarro P. et al. Indication for bone scans in early breast cancer staging. // Rev Esp Med Nucl. 2009. № 28. P. 273–7.
5. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M. et al. The Incremental Value of SPECT/CT in Characterizing Solitary Spine Lesions // J. Nucl. Med. Technol. 2011. Vol. 39. P. 201–207.
6. Krausz Y., Israel O. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in endocrinology. Semin Nucl Med; 2006; Vol. 36. P. 267–74.
7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. // N Engl J Med. 2004. № 350. P. 1655–64.
8. Seo Y., Mari C., Hasegawa B.H. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. Semin Nucl Med. 2008. № 38. P. 177–98.

9. Strobel K., Burger C., Seifert B. et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: Performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. // *AJR AmJ Roentgenol.* 2007. № 188. P. 467–474.

10. Wasserman J., De la Lande B., Pecking A. et al. Le patient métastatique et son environnement. Douleur et métastases osseuses. // *Prog Urol.* 2008. № 7. P. 399–409.

References

1. Glushkov E.A., Kislichko A.G., Ramazanova M.S. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*, 2015, № 6, pp. 19–25.

2. Krzhivickiy P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N. et al. *Voprosy onkologii, St-Peterburg*, 2013, vol. 60, № 1, pp. 56–63.

3. Callstrom M.R., Charboneau J.W.: Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007. №. 10. P. 120–131.

4. De la Cueva L., Liévano P., Navarro P. et al. Indication for bone scans in early breast cancer staging. *Rev Esp Med Nucl.* 2009. № 28. P. 273–7.

5. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M. et al. The Incremental Value of SPECT/CT in Characterizing Solitary Spine Lesions. *J. Nucl. Med. Technol.* 2011. Vol. 39. P. 201–207.

6. Krausz Y., Israel O. Single-photon emission computed tomography/computed tomography in endocrinology. *Semin Nucl Med.* 2006; Vol. 36. P. 267–74.

7. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004. № 350. P. 1655–64.

8. Seo Y., Mari C., Hasegawa B.H. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008. № 38. P. 177–98.

9. Strobel K., Burger C., Seifert B. et al. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: Performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *AJR AmJ Roentgenol.* 2007. № 188. P. 467–474.

10. Wasserman J., De la Lande B., Pecking A. et al. Le patient métastatique et son environnement. Douleur et métastases osseuses. *Prog Urol.* 2008. № 7. P. 399–409.

УДК 618.173-008.6

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Дворянский С.А., Емельянова Д.И., Яговкина Н.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: Emelyanova.Darja@yandex.ru

CLIMACTERIC SYNDROME: CURRENT STATUS OF THE ISSUE (LITERATURE REVIEW)

Dvoryanskiy S.A., Emelyanova D.I., Yagovkina N.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: Emelyanova.Darja@yandex.ru

Актуальность проблем, связанных со старением женского организма, в современной медицине неоспорима. Угасание функций органов и систем в перименопаузе происходит из-за снижения интенсивности синтеза и секреции половых стероидов. В работе рассмотрена классификация периодов жизни женщины рабочей группы по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин 2001 года, симптомы климактерических расстройств в зависимости от времени их появления (ранние, средне-временные, поздние). Клинические проявления ранних климактерических симптомов исключительно многообразны: приливы, потливость, бессонница, вялость, снижение памяти, неустойчивость настроения, прибавка массы тела и др. Менопаузальный генитоуринарный синдром также чрезвычайно разнообразен: сухость влагалища, диспареуния, зуд, жжение и дискомфорт. Поздние симптомы климактерия (остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность) характеризуются наибольшей тяжестью течения и драматичными исходами, представляя значимую проблему общественного здоровья и здравоохранения. В настоящее время считается, что наступление менопаузы является прямым показанием для медикаментозной терапии. Общая стратегия поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе, по данным Международного общества по менопаузе, включает менопаузальную гормональную терапию с учетом целей терапии и расчета индивидуальных факторов риска.

Ключевые слова: менопауза, климактерический синдром, менопаузальная гормонотерапия.

Female population of the world is progressively «getting old». The decrease in the functions of organs and systems during the perimenopause is due decrease in the intensity of sex steroids synthesis and secretion. The focus of this work is describing the classification of periods in a woman's life conducted with Stages of Reproductive Aging Workshop 2001, the symptoms of menopausal disorders depending on the time of their occurrence (early, medium-term, late). Clinical manifestations of early menopausal symptoms are very diverse: hot flushes, sweating, insomnia, fatigue, memory loss, mood instability, weight gain, and others. Menopausal genitourinary syndrome is also extremely diverse: vaginal dryness, dyspareunia, itching, burning and

discomfort. Late symptoms of menopause are characterized by the greatest severity and dramatic outcomes presenting a significant problem for public health and health care. Menopause is a direct indication for drug therapy. International Society for the menopause determines the necessary preparations: progestogens, estrogens, combinatory therapies, menopausal hormone therapy and combined oral contraceptives.

Key words: menopause, menopause, menopausal hormone therapy.

Современный человек большую часть своей жизни проводит на фоне естественных физиологических процессов увядания организма [17, 18, 21, 28]. В 2014 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила один из новых приоритетов в работе национальных систем обеспечения медицинской помощи – «здоровое старение» [9]. Таким образом, особенно актуальный вопрос здоровья женщин вообще и в периоде климактерия в частности является общественно значимой проблемой современной медицины [17, 18, 29].

В экономически развитых странах мира остро стоит проблема демографического старения населения: с 2011-го по 2013 год средний возраст женщин увеличился с 41,1 до 41,8 года [20]. Также увеличивается и общее количество женщин в возрасте 50 лет и старше: в 1990 году в мире их насчитывалось 476 млн., а в 2013 году уже 800 млн. [51]. По статистическим отчетам и прогнозам, к 2030 году на земле 1 млрд. 200 млн. женщин будут находиться в климактерическом периоде [16]. Физиологическое увядание организма совсем не означает отступление от активной жизни – учеными из Англии был проведен социологический опрос женщин от 60 до 93 лет, который показал, что 94% из них ведут активную социальную, трудовую и интимную жизнь [5].

Считается, что с первыми клиническими проявлениями процесса старения женщины сталкиваются примерно в 35 лет [28]. Средний возраст наступления менопаузы в мире – 48,8 года, среди представительниц европеоидной расы – 51 год [47].

Угасание функций органов и систем в перименопаузе происходит из-за снижения интенсивности синтеза и секреции половых стероидов, для которых «мишенями» являются все органы и системы женского организма [11, 28, 29]. Подобный физиологический гипострогенизм объясняется, во-первых, истощением запасов фолликулярного аппарата яичников, а во-вторых, апоптозом половых клеток со спонтанными генетическими поломками, накопленными за годы жизни [29], то есть менопаузальный период является нормальным физиологическим процессом [18].

В настоящее время в нашей стране используется следующая терминология. Менопауза – последний менструальный цикл (последняя менструация) в жизни женщины [15, 17]; диагноз ставится ретроспективно спустя 12 месяцев. Менопаузальный переход – от 45 лет (условно) до наступления менопаузы – может иметь различную продолжительность (в среднем 5 лет) и более точно определяется как период от начала вариабельности менструального цикла (т.е. стабильными различиями на более чем 7 дней при сравнении нескольких последовательных циклов) на фоне высокого уровня фолликулостимулирующего гормона и низких показателей антимюллерова гормона и количества антральных фолликулов до менопаузы [13]. Постменопауза – период в репродуктивном старении женщин после менопаузы [13, 17]. Перименопаузальный период – менопаузальный переход и 2 года после менопаузы [13].

Более точная классификация периодов жизни женщины была разработана в 2001 году рабочей группой по изучению этапов старения репродуктивной системы женщин (Stages of Reproductive Aging Workshop – STRAW) [13, 23]. Были выделены критерии, с помощью которых практикующие врачи могут

выделять этапы функционирования репродуктивной системы женщин, начиная с подросткового возраста и до наступления менопаузы и далее постменопаузы. Согласно данным критериям (STRAW, 2001 г.) жизнь взрослой женщины разделена на три периода: репродуктивный, переходный (переход в менопаузу или менопаузальный переход) и постменопауза. Эти три периода включают семь этапов, при этом точка отсчета – условная стадия 0 – менопауза. Репродуктивный период в условном обозначении имеет знак «минус» и разделен на следующие этапы: ранний (–5), расцвет репродуктивной функции (–4) и поздний репродуктивный этап (–3). Переходный период разделен на две стадии (в условном обозначении также имеют знак «минус»): раннюю (–2) и позднюю (–1). Период постменопаузы включает ранний (+1) и поздний этап (+2) (в условном обозначении имеют знак «плюс»).

В 2011 г. рабочая группа экспертов STRAW (STRAW +10) пересмотрела эти критерии с учетом новых научных достижений, была подтверждена правомерность рекомендаций STRAW, более точно определены параметры менструального цикла в позднем репродуктивном, раннем и позднем переходном периодах, внесены изменения в некоторые количественные показатели.

Современные данные свидетельствуют о том, что рекомендации STRAW +10 могут быть применимы к большинству женщин независимо от влияния демографических факторов и образа жизни.

Несмотря на то, что климактерический период является абсолютно физиологичным, только 20% женщин не испытывают проблем в перименопаузальный период [16], а более чем у 50% женщин падение продукции эстрогенов вызывает различные расстройства [23]. Выявлено, что наиболее подвержены нарушениям в климактерическом периоде жительницы городов [13].

Все симптомы климактерических расстройств по времени появления можно разделить на:

1. ранние – вазомоторные, психоэмоциональные;
2. средневременные – урогенитальные расстройства, сексуальная дисфункция, пролапс половых органов, атрофические изменения кожи, ногтей, волос и слизистых;
3. поздние – менопаузальный метаболический синдром (атеросклероз, артериальная гипертония, дислипидемия, инсулинорезистентность), костно-мышечные симптомы (остеопороз, остеоартрит), неврологические симптомы (снижение когнитивной функции, снижение памяти, зрения, слуха), болезнь Альцгеймера [13].

Клинические проявления ранних климактерических симптомов исключительно многообразны – приливы, потливость, бессонница, вялость, снижение памяти, неустойчивость настроения, прибавка массы тела и т.д. [18]. Однако наиболее характерным симптомом являются так называемые «приливы», ими страдают от 50 до 85% женщин периода климактерия [4, 43, 45].

Прилив – это кратковременный (не более 5 мин.) эпизод вазодилатации области лица и шеи с обильным потоотделением [17]. В патогенезе прилива большую роль играет изменение функционального состояния гипоталамических структур и вегетативного равно-

весия (центры терморегуляции, сосудодвигательный и центр продукции гонадотропин-рилизинг-гормона расположены в непосредственной близости) вследствие изменений в выработке нейротрансмиттеров, участвующих в процессе терморегуляции [4]. У женщин с приливами повышена концентрация норадреналина и избыточное содержание серотонина в синапсах нейронов центральной нервной системы, что занижает границу терморегуляторной зоны [4]. Дополнительный «периферический» механизм возникновения прилива состоит в дегрануляции тучных клеток соединительной ткани, расположенной вокруг сосудов [16].

Приливы начинают беспокоить женщин в конце перименопаузы и в первые годы постменопаузы [17], хотя описываются случаи и более раннего их появления – в конце репродуктивного периода [37, 38], а также более позднего исчезновения – спустя много лет после менопаузы [36], у каждой пятой женщины они продолжают беспокоить более 5 лет [4].

Последние исследования [41] показывают, что прилив является не только неприятным внешним проявлением, но затрагивает и жизненно важные органы: так, в момент прилива у 76% женщин происходит резкое снижение мозгового кровотока.

Эстрогены оказывают выраженное влияние на состояние кожных покровов: обеспечивают пролиферацию и дифференциацию клеток эпидермиса, функционирование и митотическую активность фибробластов, усиление синтеза фибробластами коллагеновых и эластических волокон, регуляцию образования и дегенерации коллагена, сохранение водного баланса кожи [11, 28]. При физиологическом гипострогенизме периода климактерия появляются признаки естественного старения кожи: ее истончение, морщины, сухость и шелушение, статичность, склонность к травматизации и доброкачественным образованиям [28]. Кожа меняет цвет – приобретает сероватый оттенок, снижается тургор и эластичность кожи, сокращается ее толщина, появляются пигментные пятна, расширенные поры, характерно медленное обновление эпидермиса [10].

В 2014 г. эксперты Международного общества по изучению женского сексуального здоровья и Североамериканского сообщества по менопаузе официально одобрили и предложили использовать в клинической практике вместо общепринятого термина «вульвовагинальная атрофия» термин «генитоуринарный синдром». Менопаузальный генитоуринарный синдром

[44] чрезвычайно разнообразен: сухость влагалища ощущают 75% женщин, диспареунию – 38%, зуд, жжение и дискомфорт – 15% [17, 29, 30]. Наиболее часто генитоуринарный синдром возникает на 4–5 году менопаузального периода (у 20–25% женщин) [1, 30], хотя может проявиться и значительно раньше [29].

Физиологические и анатомические изменения вульвы, связанные с дефицитом эстрогенов [30]: исчезновение жировой прослойки в больших половых губах; истончение и уменьшение размеров больших и малых половых губ; укорочение крайней плоти и чрезмерное обнажение клитора либо атрофия клитора; повышенная уязвимость для физических и химических воздействий, восприимчивость к инфекциям; выпадение волос на лобке.

Физиологические и анатомические изменения влагалища, связанные с дефицитом эстрогенов [14, 30]: недостаточная увлажненность слизистой; снижение кровенаполнения и микроциркуляции; сглаживание складок слизистой, потеря эластичности; диспареуния; зуд, жжение, болезненность; истончение вагинальных тканей и нарушение характеристик эпителия (склонность к ороговению); поражение слизистой (петехии, микротрещины, изъязвления, вторичное воспаление); укорочение, фиброзирование, сглаживание или облитерация свода и/или сужение входа; повышенная восприимчивость к механическим повреждениям; ухудшение заживления травм; снижение содержания гликогена в эпителиальных клетках; преобладание условно-патогенных микроорганизмов во влагалищном биоценозе; pH больше 5,0; патологический характер влагалищных выделений; атрофические изменения эпителия.

Физиологические и анатомические изменения мочевого пузыря и уретры, связанные с дефицитом эстрогенов [30]: сокращение емкости мочевого пузыря; ослабление струи мочи; отсроченный позыв к мочеиспусканию; ослабление сфинктера мочевого пузыря; нарушение перфузии периуретральных венозных сплетений; истончение эпителия; дизурия, никтурия, императивные позывы к мочеиспусканию; недержание мочи; рецидивирующие инфекции.

Выделяют три типа недержания мочи: urgentный, стрессовый и смешанный [29]. Urgentный тип недержания мочи включает в себя [42]: императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурию, никтурию, императивное недержание мочи [7].

Таблица 1

Индекс вагинального здоровья (Banhmann G., 1995)

Значение индекса	Эластичность	Транссудат	pH	Эпителиальная целостность	Влажность
1 балл (высшая степень атрофии)	Отсутствует	Отсутствует	> 6,1	Петехии, кровотоочивость	Выраженная сухость, поверхность воспалена
2 балла (выраженная атрофия)	Слабая	Скудный, поверхностный, желтый	5,6–6,0	Кровотоочивость при контакте	Выраженная сухость, поверхность не воспалена
3 балла (умеренная атрофия)	Средняя	Поверхностный, белый	5,1–5,5	Кровотоочивость при соскабливании	Минимальная
4 балла (незначительная атрофия)	Хорошая	Умеренный, белый	4,7–5,0	Нерыхлый тонкий эпителий	Умеренная
5 баллов (норма)	Отличная	Достаточный, белый	< 4,6	Нормальный эпителий	Нормальная

Для оценки менопаузального генитоуринарного синдрома был введен индекс вагинального здоровья (табл. 1) [29].

В климактерический период для женщин характерен гормональный дисбаланс, который создает предпосылки для одновременного поражения гиперпластическими процессами практически всех органов репродуктивной системы, т.е. развития так называемого гиперпластического синдрома [8, 27].

Поздние симптомы климактерия характеризуются наибольшей тяжестью течения и драматичными исходами, представляя значимую проблему общественного здоровья и здравоохранения [13, 39].

Патогенез сердечно-сосудистых заболеваний в климактерическом периоде связан с тем, что дефицит эстрогенов активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, способствуя выбросу сосудосуживающего пептида эндотелина [17]. Больше чем у половины женщин происходит повышение артериального давления (АД) [40], а утяжеление уже имеющейся гипертонической болезни – у 57% [25].

Климактерический синдром, как правило, развивается на фоне ранее существовавших заболеваний, течение которых также усугубляется: отмечено учащение приступов мочекаменной и желчнокаменной болезни у 30% женщин, декомпенсации сахарного диабета 2 типа – у 10% [25].

Старением соединительной ткани (происходит уменьшение ее эластичности и резервных возможностей восстановления) на фоне снижения уровня эстрогенов можно объяснить появление дегенеративных изменений опорно-двигательного аппарата (артрозы, остеопения и остеопороз) в пери- и постменопаузе [10].

Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и микроструктурными повреждениями костной ткани, приводящими к повышению ломкости костей и предрасположенности к переломам [13]. Особенности патогенеза остеопороза в менопаузе [13] являются: усиление резорбции костной ткани вследствие увеличения содержания рецепторов к паратгормону и повышения чувствительности к нему; снижение кальцитонина; повышение экскреции кальция с мочой; недостаточное поступление ионов кальция в костную ткань. Остеопороз и его последствия являются значимой медико-социальной проблемой: по данным Л.И. Кузьминой, после перелома шейки бедренной кости только 55% женщин проживают более 1 года (летальность в 7 раз выше, чем в общей популяции той же возрастной группы), из них к активной жизни возвращаются не более 9% [3].

Диагностика проявлений климактерического синдрома, как правило, не представляет трудностей. Оценка состояния здоровья женщин климактерического периода включает в себя: сбор анамнеза (общего и гинекологического), измерение АД, гинекологическое исследование, бактериоскопическое исследование отделяемого половых органов и уретры, онкоцитологию, расширенную кольпоскопию, ультразвуковое исследование матки и придатков, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмму, гормональный профиль крови, маммографию, электрокардиографию, остеоденситометрию, консультацию смежных специалистов по показаниям [13].

Таблица 2

Индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой: нейровегетативные расстройства

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	1	2	3
АД систолическое, мм рт.ст.	140–150/90	150–160/100	> 160/100
АД диастолическое, мм рт.ст.	100/70	100/70	90/60
Головная боль	Редко	Часто	Постоянно
Вестибулопатии	+	++	+++
Приступы сердцебиения в покое	1–2 раза в неделю		
Плохая переносимость высокой температуры тела	+	++	+++
Зябкость, озноб	+	++	+++
Ощущение онемения, ползания мурашек	После поднятия тяжестей	В ночное время	Постоянно
Дермографизм	Белый	Красный нестойкий	Красный стойкий
Сухость кожи	Шелушение	Кератоз	Трещины
Потливость	+	++	+++
Склонность к отекам	Пастозность лица и конечностей	Отечность конечностей к вечеру	Постоянно выраженные отеки
Аллергические реакции	Ринит	Крапивница	Отек Квинке
Экзофтальм, блеск глаз	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	Утром	К вечеру	Постоянно
Нарушения сна	Трудно заснуть	Прерывистый сон	Бессонница
Приливы жара в течение суток	10	10–20	20
Приступы удушья, в неделю	1–2 раза		
Симпатико-адреналовые кризы	1–2 раза в месяц		

Примечание. Менее 10 баллов – отсутствие климактерического синдрома, 10–20 баллов – легкая форма, 21–30 баллов – средняя форма, свыше 30 баллов – тяжелая форма.

Индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой: обменно-эндокринные расстройства

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	1	2	3
Ожирение, степень	I	II	III
Изменение функции щитовидной железы	+	++	+++
Сахарный диабет	+	++	+++
Дисгормональная дисплазия молочных желез	Диффузная	Диффузно-узловая	Другие формы фиброаденоматоза
Боли в мышцах, суставах	Редкие	Периодические	Постоянные
Жажда	+	++	+++
Атрофия половых органов	+	++	+++

Примечание. 1–7 баллов – легкая форма, 8–14 баллов – средняя форма, 15 и более баллов – тяжелая форма.

Индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой: психоэмоциональные расстройства.

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	1	2	3
Снижение работоспособности, утомляемость	После легкой физической работы	После легкой умственной работы	Пробуждение с чувством усталости
Рассеянность, снижение памяти	+	++	+++
Раздражительность, плаксивость	+	++	+++
Аппетит	Повышенный	Сниженный	Отсутствует
Навязчивые мысли, состояния, действия	Мнительность	Беспричинный страх	Мысли о самоубийстве
Преобладающее настроение	Неуравновешенное	Депрессия	Меланхолия
Половое влечение	Снижено	Отсутствует	Повышено

Примечание. 1–7 баллов – легкая форма, 8–14 баллов – средняя форма, 15 и более баллов – тяжелая форма.

В 1980 г. Е.М. Вихляевой была предложена оценка степени тяжести климактерического синдрома по количеству приливов в сутки (легкая – до 10 приливов без нарушения общего состояния и трудоспособности, средняя – 10–20 приливов с ограничением трудоспособности, тяжелая – более 20 приливов с потерей трудоспособности). В настоящее время для определения степени тяжести климактерического синдрома используется индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982) (табл. 2–4), где количество приливов является лишь одним из симптомов нейровегетативных расстройств.

Общая оценка индекса Куппермана: 12–34 балла – слабая степень выраженности климактерического синдрома, 35–58 баллов – умеренная степень, более 58 баллов – тяжелая степень.

В настоящее время считается, что наступление менопаузы является прямым показанием для медикаментозной терапии с учетом возможных противопоказаний [17, 18, 49]. Противопоказания для МГТ: кровянистые выделения из половых путей неясного генеза, рак молочной железы и эндометрия, острый гепатит, острый тромбоз глубоких вен, острая тромбоэмболия, аллергия к ингредиентам менопаузальной гормонотерапии, кожная порфирия; относительными противопоказаниями являются миома матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболия, в т.ч. в анамнезе, семейная гипертриглицеридемия,

желчнокаменная болезнь, эпилепсия, рак яичников, в т.ч. в анамнезе [11, 13, 33]. Длительность оптимального приема комбинированной МГТ составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами – 7 и более лет [13].

Цель гормонотерапии при климактерических расстройствах – восполнить дефицит половых гормонов, чтобы они улучшили состояние и обеспечили профилактику, но при этом не вызывали побочных эффектов [13].

Возможно три режима МГТ: монотерапия эстрогенами или гестагенами, комбинированная эстроген-гестагенная терапия в циклическом или непрерывном режиме [13].

В России опубликованные показатели частоты использования МГТ составляют около 3%. При этом среди врачей гинекологов-женщин МГТ хоть и применяется чаще, но все же недостаточно: в Москве – 33%, в Санкт-Петербурге – порядка 17% [22]. В мире гормонотерапию применяют не более 25% женщин [48]. По всей видимости, отказ от МГТ связан с навязчивым страхом перед гормонами как у пациенток, так и у врачей [11].

Менопаузальная гормонотерапия обладает рядом дополнительных преимуществ (помимо лечения климактерического синдрома): снижает вероятность онкологических заболеваний шейки матки в 2 раза [46], на 40% сокращает общую женскую смертность [22].

Считается, что МГТ не оказывает должного эффекта в лечении генитоуринарного синдрома [32], в то время как местное применение эстрогенов является более эффективным [29, 35]. Для облегчения симптомов генитоуринарного синдрома возможно применение лубрикантов на основе Д-пантенола, однако они не улучшают показателя рН, что потребует дополнительной медикаментозной поддержки [14].

Гормональная терапия женщин перименопаузального периода приводит к снижению частоты и выраженности депрессивных и физических расстройств, улучшению памяти и концентрации внимания, восстановлению нормального сна, энергичности, эмоциональности [28], также МГТ оказывает положительное влияние на кожные покровы – вызывает повышение эластичности кожи, уменьшение ее жирности [31]. Доказана эффективность МГТ в профилактике пораженного опорно-двигательного аппарата [34].

По данным российских исследователей, в целом довольны терапией гормональными препаратами 95,1% женщин 35–50 лет [28].

С целью МГТ может использоваться тканеселективный модулятор эстрогенной активности (тиболон), который обладает эстрогенными, гестагенными и слабыми андрогенными свойствами [2].

В настоящее время в арсенале лекарственных средств большое количество различных фитопрепаратов (табл. 5), изучение которых с позиции доказательной медицины только начинается, однако, учитывая гормонофобию общества и тот факт, что 63% российских женщин верят в фитотерапию [12], растительные препараты могут составить альтернативу МГТ.

Экстракты красного клевера [17, 18, 26] и цимицифуги кистевидной [19, 50] могут нивелировать нейровегетативные и психоэмоциональные проявления климактерического синдрома.

Эффективен в лечении климактерического синдрома β-аланин – растительный пептид, обладающий как центральным действием, так и периферическим (блокирующим дегрануляцию тучных клеток) [6, 16]. Описана возможность купирования начинающегося прилива сублингвальным применением 1200 мг β-аланина [16, 24].

Однако, по данным зарубежных авторов, женщины, использующие растительные средства, чаще отказываются от сексуальной активности или не удовлетворены ею по сравнению с женщинами на менопаузальной гормонотерапии [15].

Единственной группой препаратов для лечения климактерического синдрома с уровнем доказательности А (базируются на надежных и непротиворечащих научных доказательствах) является МГТ и главная ее составляющая – эстрогены; при легкой и средней тяжести климактерического синдрома возможно назначение гормоноподобных соединений, фитопрепаратов, β-аланина (уровень доказательности В базируется на недостаточно надежных или противоречащих доказательствах).

Таким образом, период менопаузы – качественно новый физиологический этап жизни женщины. Поддержание достаточного уровня половых гормонов у женщин в климактерии и адекватная терапия в значительной степени снижают риск отдаленных последствий и связанных с ними инвалидизации и смертности.

Таблица 5

Возможности коррекции симптомов патологического климактерия [16]

Группа	Механизм действия	Примеры препаратов	Уровень доказательности и безопасность
Эстрогены/МГТ	Экзогенное замещение функций дефицитных гормонов	Эстрадиол + прогестин	А Пролиферативный риск в отношении эндометрия и молочных желез
Селективные эстроген-рецепторные модуляторы	Агонисты эстрогеновых рецепторов в ЦНС, костной ткани, мочеполовой и сердечно-сосудистой системах, антагонисты – в молочных железах и эндометрии	В РФ не имеют показаний для лечения климактерического синдрома	-
Неэстрогеновые гормоноподобные соединения (метаболиты дегидроэпиандростерона, фитогормоны и т.д.)	Воздействуют на рецепторы к гормонам неэстрогенового ряда в костной ткани и мочеполовой системе, регулируют обмен нейромедиаторов в ЦНС	Дегидроэпиандростерона сульфат, габапентин, лекарственные растения	С
Эстрогеноподобные соединения (фитоэстрогены и т.д.)	Взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами	Цицимифугаизофлавоны, лигнаны и куместаны	В
Аминокислоты-нейромедиаторы	Блокада Н3-рецепторов гистамина, пролонгированная активация глициновых рецепторов в гипоталамусе, стабилизация энергетического обмена	β-аланин	В

Список литературы

1. *Аполихина И.А., Сычева Е.Г.* Коррекция эстроген-дефицитных состояний у женщин с урогенитальными расстройствами // *Акушерство и гинекология*. 2015. Т. 4. С. 1–5.
2. *Воронцова А.В., Звычайный М.А.* Ткане-селективный модулятор эстрогенной активности – адекватность «альтернативы» гормональной терапии в постменопаузе // *Уральский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 16–21.
3. *Воронцова А.В., Звычайный М.А., Митяшина А.М.* Эндокринологические и эстетические аспекты перименопаузы // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012. № 4. С. 51–54.
4. *Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Никонов А.А.* Патофизиология вегето-сосудистых пароксизмов (приливы) у женщин в период менопаузы и механизм действия β-аланина. Новая клинико-фармакологическая концепция // *Гинекология*. 2010. № 2. С. 29–36.
5. Доклад о человеческом развитии-2013. Возвышение Юга: человеческий прогресс в многообразном мире / пер. с англ. М.: Весь мир, 2013. 216 с.
6. *Евтушенко И.Д., Петров И.А., Петрова М.С., Ткачев В.Н., Кисляк С.В.* Применение β-аланина для терапии дефицита эстрогенов при хирургической менопаузе // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 4. С. 97–99.
7. *Ермакова Е.И., Балан В.Е.* Оптимизация методов лечения урогенитальных нарушений у женщин в климактерии // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2011. Т. 53. С. 16–21.
8. *Звычайный М.А., Воронцова А.В., Чилова А.Л., Федотовских И.В.* Гиперпластический синдром репродуктивной системы у женщин в перименопаузе: тактика консервативной терапии и реабилитации // *Гинекология*. 2014. № 1. С. 44–48.
9. Здоровое старение должно стать глобальным приоритетом. Выпуск новостей // ВОЗ. 06.11.2014.
10. *Зильберберг Н.В., Бриль Ю.А.* Механизмы возрастных изменений кожи и возможности их коррекции посредством пероральных контрацептивов, содержащих хлормадинона ацетат // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 2 (25). С. 112–117.
11. *Иловойская И.А., Войташевский К.В.* Менопаузальная гормональная терапия: возможности и риски // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 5 (28). С. 80–86.
12. *Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю.* Фитотерапия в XXI веке: статус, доказательность, безопасность // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2014. № 1 (18). С. 94–101.
13. Менопаузальная гормональная терапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста: Клинические рекомендации (протокол лечения). М.: ФГБУ НЦГАиП, 2015. 49 с.
14. *Обоскалова Т.А., Воронцова А.В., Звычайный М.А., Саттарова В.В.* Вагинальные лубриканты как фактор коррекции трофической и секреторной функции слизистой влагалища в возрасте репродукции и менопаузального перехода // *Уральский медицинский журнал*. 2015. № 5. С. 45–49.
15. *Овсянникова Т.В., Куликов И.А.* Контрацепция в период менопаузального перехода // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 4 (27). С. 84–90.
16. *Плаксина Н.Д., Симоновская Х.Ю.* Возможности негормональной коррекции вазомоторных пароксизмов в постменопаузе // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2014. № 2 (19). С. 60–65.
17. *Радзинский В.Е., Добрецова Т.А.* Менопауза как механизм женского старения. Фитоэстрогены – разведка боем // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 2 (25). С. 51–58.
18. *Радзинский В.Е., Добрецова Т.А., Рыжова Т.Е.* Биологическая роль менопаузального перехода и терапевтические возможности фитоэстрогенов // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 4 (27). С. 77–82.
19. *Рафаэлян И.В., Балан В.Е., Юсупова И.У.* Оценка эффективности и безопасности длительно-го применения экстракта *Cicimifuga racemosa* в терапии больных с климактерическим синдромом // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. № 3. С. 86–90.
20. Росстат – URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_111/Main.htm (дата обращения 25.07.2016).
21. *Серов В.Н.* Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов // *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2010. Т. 4. № 1. С. 21–35.
22. *Сметник В.П.* Заместительная гормонотерапия в климактерии // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2011. № 2 (5). С. 50–54.
23. *Сметник В.П.* Старение репродуктивной системы женщины: клинико-гормональное обоснование стадий, терминология // *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология*. – 2014. № 12 (100). С. 13–16.
24. *Татарова Н.А.* Минимизация побочных эффектов медикаментозной менопаузы как путь повышения комплаентности при лечении женщин с эндометриозом // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 4 (27). С. 111–115.
25. *Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С.* Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе // *Менопауза*. 2009. № 7. С. 4–7.
26. *Татарова Н.А., Линде В.А., Жидкова Е.В., Сохадзе Х.С.* Негормональная коррекция климактерических расстройств в пери- и постменопаузе // *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009. № 17. С. 12–15.
27. *Чилова А.А., Федотовских И.В., Воронцова А.В., Звычайный М.А.* Перименопауза и гиперпластический синдром репродуктивной системы – тактика лечения и реабилитации женщин // *Уральский медицинский журнал*. 2012. № 13. С. 100–106.
28. *Хамошина М.Б., Роговская С.И., Наумчик Г.А.* Актуальные возможности фармакологии в профилактике возрастных нарушений // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2014. № 1 (18). С. 75–81.
29. *Шестакова И.Г., Беттихер О.А., Алеев И.А.* Урогенитальная атрофия как следствие дефицита эстрогенов: излечима и предотвратима // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 5 (28). С. 52–59.
30. *Шестакова И.Г., Симоновская Х.Ю.* Микроениризованный эстриол для местного применения: катализатор качества жизни в постменопаузе // *StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак*. 2015. № 2 (25). С. 78–84.

31. Юцковская Я.А., Дворянинова И.Е., Золотова О.И., Суханова А.С. Возможности улучшения качества кожи у женщин разных возрастных групп. Промежуточный результат исследования применения препарата Клайра // Проблемы репродукции. 2014. № 2. С. 43–51.
32. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. Topical estrogen therapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview // *Climacteric*. 2009. P. 91–105.
33. Buhling K.J., Daniels B.V., Studnitz F.S. et al. The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45–60 years // *Complement. Ther. Med*. 2014. Vol. 22 (1). P. 94–98.
34. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The effect of menopause on the skin and other connective tissues // *Gynecol. Endocrinol*. 2012. Vol. 28 (4). P. 273–277.
35. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy // *Climacteric*. 2009. № 12. P. 279–285.
36. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors // *Obstet. Gynecol*. 2011. Vol. 117. P. 1095–1104.
37. Gartoulla P. et al. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review // *Climacteric*. 2014. Vol. 17. P. 529–539.
38. Gjelsvik B., Rosvold E.O., Straand J. et al. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results of Norwegian Hordaland Womens Cohort study // *Maturitas*. 2011. Vol. 70. P. 383–390.
39. Gold P.H., Machado-Vieira R., Pavlatou M.G. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress // *Neural Plasticity*. 2015. Vol. 2015. Art. № 581976.
40. Hidreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition // *Menopause*. 2014. Vol. 21. P. 624–632.
41. Lucas R.A., Ganio M.S., Pearson J., Crandall C.G. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopause women // *Menopause*. 2013. Vol. 20 (3). P. 299–304.
42. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women. London RCOG Press, 2006.
43. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 535–536.
44. Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Womens Sexual Health and The North American Menopause Society // *Menopause*. 2014. Vol. 21. № 10. P. 1063–1068.
45. Raus K. Выступление на конференции «Pres-2011-Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit». Майорка, 2011.
46. Roura E., Castellsague X., Pawlita M. et al. (Cervical Cancer Study Group). The role of endogenous and exogenous hormonal factors in cervical cancer risk: final results from the EPIC cohort / Abstract book of 28th International Papillomavirus Conference. Puerto Rico, 2012. P. 99.
47. Schoenaker D.A. et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents // *Int. J. Epidemiol*. 2014. Vol. 43. P. 1542–1562.
48. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy // *Climacteric*. 2010. Vol. 13 (6). P. 509–522.
49. Sturdee D.W., Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health Group // *Climacteric*. 2011. Vol. 14. P. 302–320.
50. Wittke W., Seidova-Wittke D., Gorcov C. The Cicimifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind-placebo-controlled study: effect on menopause symptoms and bone makers // *Maturitas*. 2003. Vol. 44. Suppl. 1. P. 67–77.
51. World Population Ageing. N-Y.: United Nations, 2010. 73 p.

References

1. Apolikhina I.A., Sycheva E.G. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2015, vol. 4, pp. 1–5.
2. Vorontsova A.V., Zvychnyy M.A. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal – Urals medical journal*, 2013, № 4, pp. 16–21.
3. Vorontsova A.V., Zvychnyy M.A., Mityashina A.M. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya dermatokosmetologiya – Experimental and clinical dermatocosmetology*, 2012, № 4, pp. 51–54.
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Nikonov A.A. *Ginekologiya – Gynecology*, 2010, № 2, pp. 29–36.
5. Доклад о chelovecheskom razvitii 2013. *Vozvyshenie Yuga: chelovecheskiy progress v mnogoobraznom mire* [Human Development Report 2013. The Rise of the South: Human Progress in a Diverse World] / per. s angl. M.: Ves' mir, 2013, 216 p.
6. Evtushenko I.D., Petrov I.A., Petrova M.S., Tkachev V.N., Kislyak S.V. *Akusherstvo i ginekologiya – Obstetrics and Gynecology*, 2014, № 4, pp. 97–99.
7. Ermakova E.I., Balan V.E. *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya – Obstetrics. Gynecology. Reproduction*, 2011, vol. 53, pp. 16–21.
8. Zvychnyy M.A., Vorontsova A.V., Chilova A.L., Fedotovskikh I.V. *Ginekologiya – Gynecology*, 2014, № 1, pp. 44–48.
9. *Zdorovoe starenie dolzhno stat' global'nym prioritetom. Vypusk novostey // VOZ. 06.11.2014.* [Healthy aging should be a global priority. // News Release WHO. 06/11/2014]
10. Zil'berberg N.V., Bril' Yu.A. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Beploidnyy brak. StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 2 (25), pp. 112–117.
11. Ilovayskaya I.A., Voytashevskiy K.V. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Beploidnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 5 (28), pp. 80–86.
12. Makletsova S.A., Simonovskaya Kh.Yu. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Beploidnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2014, № 1 (18), pp. 94–101.
13. *Menopauzal'naya gormonal'naya terapiya i sokhranenie zdorov'ya zhenshchin zrelogo vozrasta: Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya).* [Menopausal hormone therapy and maintaining the health of middle-aged women: Clinical guidelines (treatment protocol)] M.: FGBU NTsGAIp, 2015, 49 p.

14. Oboskalova T.A., Vorontsova A.V., Zvychnyy M.A., Sattarova V.V. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal – Urals medical journal*, 2015, № 5, pp. 45–49.
15. Ovsyannikova T.V., Kulikov I.A. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 4 (27), pp. 84–90.
16. Plaksina N.D., Simonovskaya Kh.Yu. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics*, 2014, № 2 (19), pp. 60–65.
17. Radzinskiy V.E., Dobretsova T.A. *Status Praesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 2 (25), pp. 51–58.
18. Radzinskiy V.E., Dobretsova T.A., Ryzhova T.E. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 4 (27), pp. 77–82.
19. Rafaelyan I.V., Balan V.E., Yusupova I.U., *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa – Russian Gazette obstetrician-gynecologist*, 2009, № 3, pp. 86–90.
20. Rosstat. Available at: URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b13_111/Main.htm (accessed 25 July 2016)]
21. Serov V.N., *Akusherstvo. Ginekologiya. Reproduktsiya – Obstetrics. Gynecology. Reproduction*, 2010, vol. 4, № 1, pp. 21–35.
22. Smetnik V.P. *StatusPraesens. Ginekologiya. Akusherstvo. Besplodnyy brak – StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2011, № 2 (5), pp. 50–54.
23. Smetnik V.P. *Doktor.ru. Ginekologiya. Endokrinologiya*, 2014, № 12 (100), pp. 13–16.
24. Tatarova N.A. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 4 (27), pp. 111–115.
25. Tatarova N.A., Linde V.A., Zhidkova E.V., Sokhadze Kh.S. *Menopauza – Menopause*, 2009, № 7, pp. 4–7.
26. Tatarova N.A., Linde V.A., Zhidkova E.V., Sokhadze Kh.S. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii – Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology*, 2009, № 17, pp. 12–15.
27. Chilova A.A., Fedotovskikh I.V., Vorontsova A.V., Zvychnyy M.A. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal – Urals medical journal*, 2012, № 13, pp. 100–106.
28. Khamoshina M.B., Rogovskaya S.I., Naumchik G.A. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2014, № 1 (18), S. 75–81.
29. Shestakova I.G., Bettikher O.A., Aleev I.A. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 5 (28), pp. 52–59.
30. Shestakova I.G., Simonovskaya Kh.Yu. *StatusPraesens. Gynecology. Obstetrics. Barren marriage*, 2015, № 2 (25), pp. 78–84.
31. Yutskovskaya Ya.A., Dvoryaninova I.E., Zolotova O.I., Sukhanova A.S. *Problemy reproduktivnoy – Problems of reproduction*, 2014, № 2, pp. 43–51.
32. Al-Baghdadi O., Ewies A.A. *Topical estrogen therapy in the management of post-menopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. Climacteric*, 2009. P.91–105.
33. Buhling K.J., Daniels B.V., Studnitz F.S. et al. The use of complementary and alternative medicine by women transitioning through menopause in Germany: results of a survey of women aged 45–60 years. *Complement, Ther. Med.* 2014. Vol. 22 (1). P. 94–98.
34. Calleja-Agius J., Brincat M.P. The effect of menopause on the skin and other connective tissues. *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28 (4). P. 273–277.
35. Calleja-Agius J., Brincat M.P. Urogenital atrophy. *Climacteric*, 2009. № 12. R. 279–285.
36. Freeman E.W., Sammel M.D., Lin H. et al. Duration of menopausal hot flashes and associated risk factors. *Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 117. P. 1095–1104.
37. Gartoulla P. et al. Prevalence of menopausal symptoms in Australian women at midlife: a systematic review. *Climacteric*, 2014. Vol. 17. P. 529–539.
38. Gjelsvik B., Rosvold E.O., Straand J. et al. Symptom prevalence during menopause and factors associated with symptoms and menopausal age. Results of Norwegian Hordaland Womens Cohort study. *Maturitas*, 2011. Vol. 70. P. 383–390.
39. Gold P.H., Machado-Vieira R., Pavlatou M.G. Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity*, 2015. Vol. 2015. Art. № 581976.
40. Hidreth K.L., Kohrt W.M., Moreau K.L. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. *Menopause*, 2014. Vol. 21. P. 624–632.
41. Lucas R.A., Ganio M.S., Pearson J., Crandall C.G. Brain blood flow and cardiovascular responses to hot flashes in postmenopausal women. *Menopause*, 2013. Vol. 20 (3). P. 299–304.
42. National Collaborating Center for Women's and Children's Health (UK). *Urinary incontinence: The management of urinary incontinence in women.* London RCOG Press, 2006.
43. Pines A. Vasomotor symptoms and cardiovascular disease risk. *Climacteric*, 2011. Vol. 14. P. 535–536.
44. Portman D.J., Gass M.L.S. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Womens Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause*, 2014. Vol. 21. № 10. R. 1063–1068.
45. Raus K. *Vystuplene na konferentsii «Pres-2011-Gynecology and Urology. Phytoneering research and experience summit».* Mayorka, 2011.
46. Roura E., Castellsague X., Pawlita M. et al. (Cervical Cancer Study Group). The role of endogenous and exogenous hormonal factors in cervical cancer risk: final results from the EPIC cohort / Abstract book of 28th International Papillomavirus Conference. Puerto Rico, 2012. P. 99.
47. Schoenaker D.A. et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 43. P. 1542–1562.
48. Sturdee D.W., Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*, 2010. Vol. 13 (6). P. 509–522.
49. Sturdee D.W., Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health Group. *Climacteric*, 2011. Vol. 14. P. 302–320.
50. Wittke W., Seidova-Wittke D., Gorcov C. The Cimifuga preparation BNO 1055 vs conjugated estrogens in a double-blind-placebo-controlled study: effect on menopause symptoms and bone makers. *Maturitas*, 2003. Vol. 44. Suppl. 1. P. 67–77.
51. World Population Ageing. N-Y.: United Nations, 2010. 73 p.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ФУЛЬМИНАНТНЫХ АКНЕ

¹Рябова В.В., ¹Кошкин С.В., ²Зайцева Г.А., ¹Евсеева А.Л.

¹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: koshkin@kirovgma.ru

²ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: immunlab@yandex.ru

CLINICAL CASE OF ACNE FULMINANS

¹Ryabova V.V., ¹Koshkin S.V., ²Zaitseva G.A., ¹Evseeva A.L.

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: koshkin@kirovgma.ru

²Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: immunlab@yandex.ru

В статье представлен клинический случай тяжелого течения угревой болезни (фульминантные акне), развившейся на фоне выраженных изменений иммунологических показателей, что потребовало назначения системных кортикостероидов в комплексе с антибактериальной терапией.

Ключевые слова: фульминантные акне, иммунологические показатели, иммуногенетические маркеры.

The article presents a clinical case of severe form of acne (acne fulminans), developed as a result of pronounced changes in immunological indicators, which required the appointment of systemic corticosteroids in combination with antibiotic therapy.

Key words: acne fulminans, immunological indicators, immunogenetic indicators.

Acne vulgaris – одно из наиболее частых заболеваний кожи, связанное с поражением pilosebaceousного комплекса. Среди дерматологических заболеваний на долю акне приходится 22–32% случаев. По данным разных авторов, акне поражает до 85% людей в возрасте от 12 до 44 лет [1]. При разрешении воспалительного процесса у 95% на коже формируются стойкие косметические дефекты: дисхромии, псевдоатрофии, рубцы, толерантные к большинству методов косметической коррекции [1, 2]. Акне не представляет серьезной угрозы для жизни больного, но вызывает травмирующее психологическое воздействие с формированием тревожно-депрессивных расстройств. Формирующийся у пациентов стресс можно рассматривать как один из этиологических факторов, что объясняется присутствием в клетках сальных желез рецепторов к нейропептидам (кортикотропин-релизинг гормон, субстанция Y, кальцитонин, генетически связанный пептид). Активация рецепторов сопровождается синтезом провоспалительных цитокинов [2]. Роль гормонов стресса в патогенезе акне подтверждается многочисленными данными об ухудшении течения болезни во время экзаменационных сессий у студентов [3]. Среди ключевых моментов патогенеза акне выделяют стимулирующее действие андрогенных гормонов на терминальную дифференцировку себоцитов, что влечет за собой гиперфункцию сальных желез. А изменение состава кожного сала, аномальная дифференцировка и повышение адгезии фолликулярных кератиноцитов с развитием сально-кератиновых пробок создают оптимальные условия для колонизации резидентной анаэробной микрофлоры [4]. Секрет сальных желез является субстратом для размножения *P. acnes*. Гидролиз кожного сала бактериальными липазами до свободных жирных кислот способствует развитию

воспаления и появлению комедонов, индуцируя секрецию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12). Провоспалительные цитокины, в частности ИЛ-8, способствуют миграции воспалительных клеток и стимулируют формирование фолликулярного гиперкератоза. Причем степень колонизации *P. acnes* не влияет на тяжесть заболевания. Ультраструктурные изменения кератиноцитов при фолликулярном гиперкератозе происходят в верхней части фолликула, что неизменно приводит к расширению его нижней части. В ответ на выделение кератина и секрета сальной железы при разрыве нижней части фолликула начинает работать иммунный механизм, причем некоторые иммунные нарушения возникают задолго до начала образования комедона (экспрессия CD4+ и интерлейкина-1 в биоптатах кожи больных акне повышается задолго до начала гиперкератоза). Воспалительный ответ индуцируется TLR2 – основной компонент клеточной стенки *P. acnes* – пептидогликан, является лигандом для TLR2 [5–9]. Усиливают воспаление также продуцируемые фолликулярные липазы, экстрацеллюлярные энзимы, которые, вероятно, играют главную роль в развитии воспаления, а также факторы нейтрофильного хемотаксиса (в частности низкомолекулярные хемоаттрактанты не нуждаются в активации компонентом и в силу малого размера могут легко покидать фолликул для аттракции полинуклеаров).

Тип акне, который возникает у пациента, зависит от воспалительного ответа. Тип иммунного ответа влияет на образование рубцов – чем дольше длится воспаление, тем более вероятно образование рубцов [10]. Известно, что защита организма осуществляется благодаря взаимодействию врожденного и адаптивного компонентов иммунной системы. Факторы врожденного иммунитета (фагоцитоз, эндогенно

синтезируемые антибактериальные пептиды) включаются в защитные механизмы первыми – обеспечивают элиминацию или подготавливают к взаимодействию с Т-лимфоцитами для последующего развития адаптивного иммунного ответа [11, 12]. Механизмы врожденной защиты не имеют какой-либо дифференцированной системы клеток, а представляют собой разнообразные рецепторы, молекулы и их комплексы, которые конституционально присутствуют на разных клетках и имеют одинаковое функциональное предназначение – распознавание сходных фрагментов молекул, присутствующих у различных патогенов (PRRs) [13]. Toll-подобные рецепторы (сигнальные PRRs) активируют гены адаптивного (лимфоцитарного) ответа. При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных акне было обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов, и выявлена положительная корреляция между тяжестью клинических проявлений и количеством макрофагов, экспрессирующих TLR2 [14–16].

Таким образом, нельзя исключить роль генетических факторов в развитии акне. В 5% случаев заболевание принимает тяжелое течение (III–IV степень тяжести) [17]. Среди разновидностей акне выделяют фульминантные (молниеносные) угри – тяжелое состояние, развивающееся в виде гиперэргической реакции на антигены пропионбактерий с последующим перекрестным реагированием сенсибилизированных лимфоцитов. Чаще развивается у молодых мужчин, характеризуется быстрым появлением множественных болезненных узлов; сопровождается лихорадкой.

Представляем случай из практики.

Больной 1992 г. рождения поступил в КОККВД 31.10.2011 с жалобами на множественные высыпания на коже груди, спины, единичные высыпания на коже лица, умеренно болезненные при пальпации. Из анамнеза: болен с 15 лет, лечился наружными препаратами у дерматолога по месту жительства с переменным успехом. В возрасте 17 лет направлен военно-призывной комиссией в КОККВД для обследования, лечения. Из перенесенных заболеваний: ветряная оспа в детстве, ОРЗ, ОРВИ. Наследственный анамнез не отягощен, аллергические реакции отрицает. Объективный осмотр: состояние средней степени тяжести, температура тела 39,3°C. Миндалины не увеличены, язык чистый, дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 19. Хронические заболевания: перегиб желчного пузыря. Другой патологии внутренних органов не выявлено. Локальный статус: кожа физиологической окраски, с повышенным салоотделением. На коже лица, груди, спине множественные папуло-пустулезные элементы, атрофические и гипертрофические рубцы (постакне), открытые и закрытые комедоны, воспалительные инфильтраты багрово-красного цвета в диаметре до 2 см с гнойным отделяемым, отечные, болезненные при пальпации (рис. 1–3). Подчелюстные, шейные, над- и подключичные, подмышечные лимфоузлы увеличены в размерах до 1 см в диаметре, плотноэластической консистенции, умеренно болезненные при пальпации, не спаяны между собой и с окружающими тканями, кожа над ними не изменена.



Рис. 1–3. Папуло-пустулезные элементы, рубцы, комедоны, воспалительные инфильтраты

Результаты лабораторных исследований: общий анализ крови (01.11.11) – л. – $13,4 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я – 5%, э – 0%, лимф. – 12,4%, мон. – 4,7%, СОЭ – 18 мм/ч, Нв – 170 ч/л, эр. – $5,23 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Биохимический анализ крови (01.11.11): глюкоза – 4,82 ммоль/л, креатинин – 76,82 мкмоль/л, АСТ – 30,5 ЕД/л, АЛТ – 40,4 ЕД/л, общий билирубин – 10,93 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,88 мкмоль/л, холестерин – 2,8 ммоль/л, щелочная фосфатаза – 237,3 ЕД/л. Общий анализ мочи, анализ кала – без особенностей, анализ крови на сифилис и ВИЧ-инфекцию отрицательный. При бактериоскопическом исследовании выделен *Staphylococcus aureus*, устойчивый к амоксициллину, кларитромицину, но чувствительный к гентамицину, цефтриаксону, доксициклину. В соскобе *Demodex folliculorum* не обнаружен. УЗИ органов брюшной

полости, почек – перегиб желчного пузыря. Результаты иммунологического исследования (16.11.11) – в крови обнаружен лейкоцитоз ($11,4 \cdot 10^9/\text{л}$); относительная лимфопения (лимф. – 11%). Отмечено повышение показателя НСТ-теста – 19% при норме 12,2%; концентрации ЦИК – 0,094 ед. оп. пл. при норме 0,074 ед. оп. пл.; уровня IgG – 21,7 г/л при норме 11,0 г/л.

На основании клинико-лабораторного обследования больному поставлен диагноз – фульминантные угри. Назначено следующее лечение: левоцетиризин 5 мг ежедневно, аевит по 1 капсуле 3 раза в день, аскорутин по 1 таблетке 3 раза в день, цефтриаксон 2 г/сут. в/м, гентамицин 80 мг 3 раза в сутки в/м. Местное лечение: бензоилпероксид утром, адапален с клиндамицином вечером. С учетом тяжести кожного процесса и результатов клинико-иммунологического обследова-

ния пациенту назначены системные глюкокортикостероиды в дозировке 30 мг в сутки per os. На следующий день состояние пациента значительно улучшилось, нормализовалась температура тела. При осмотре кожных покровов отмечалось уменьшение гиперемии и отечности узлов. 06.11.11 доза преднизолона снижена до 20 мг в сутки (4 таблетки), 08.11.11 – 10 мг в сутки (2 таблетки); 10.11.11 – системные стероиды отменены. Общий анализ крови от 10.11.11 – Le – $13,8 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я – 5%, э – 1%, лимф. – 25,6%, мон. – 8,4%, СОЭ – 4 мм/ч, Нв – 168 г/л, Ег – $5,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$. Цефтриаксон, гентамицин и аевит отменены 10.11.11, назначен юнидокс

солютаб 100 мг 2 раза в сутки на курс 14 дней. Местное лечение – бензоилпероксид и адапален с клиндамицином продолжить.

При осмотре через 2 недели терапии отмечено разрешение большинства элементов, новые высыпания не появляются (рис. 4–5). Больной выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение дерматолога по месту жительства. Назначена поддерживающая терапия: оксид цинка внутрь после еды по 0,05 г 3 р./сут. на 1 месяц, местно – бензоилпероксид и адапален с клиндамицином в течение месяца, затем адапален 1 раз в день до полного разрешения акне-элементов.



Рис. 4–5. Разрешения большинства элементов после двух недель терапии

Приведенное клиническое наблюдение представляет значительный интерес в связи с тяжестью течения акне и особенностями проводимой терапии. Выявленные изменения иммунологических показателей свидетельствовали об активации клеточного звена иммунитета, признаках воспаления инфекционной природы, что послужило дополнительным обоснованием назначения системных кортикостероидов в комплексе с антибактериальной терапией. Проведенное лечение привело к значительному уменьшению воспалительных проявлений на коже и улучшению самочувствия больного.

Список литературы

1. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Ляпон А.О., Царькова Ю.В. Инновационная терапия акне. Кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 5. С. 132–136.
2. Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Канпушева И.А., Спиридонова Е.В., Егорова Ю.Ю. Принципы комбинированной терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 6. С. 13–17.
3. Revuz J. [Acne and diet]. *Ann Dermatol Venerol*. 2010. Nov.; 137. Suppl 2: S. 60–1.
4. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Акне: природа возникновения и развития, вопросы систематизации и современные ориентиры в выборе терапии // ЦНИКВИ Росздрава Российский государственный медицинский университет // Вестник дерматологии и венерологии. 2006. № 4. С. 8–13.
5. Jeremy A.H. et al. Inflammatory events are

involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigation Dermatology*. 2003; 121: 20–27.

6. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses *Dermatology* 2005; 211 (3): 193–198.

7. Самцов А.В. Топические антибиотики в лечении акне. Кафедра кожных и венерических болезней ФГОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ», г. Санкт-Петербург // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 1. С. 84–85.

8. Netea M.G., Gow N.A., Munro C.A. et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest*, 2006; 116 (6): (1642–1650).

9. Тлиш М.М. Опыт лечения больных акне препаратом акнекутан. Кафедра дерматовенерологии ГОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», г. Краснодар // Вестник дерматологии и венерологии. 2011. № 3. С. 110–112.

10. Holland D.B., Jeremy A.N., Roberts S.G. et al. Inflammation in the acne scarring: a comparison of the responses in the lesions from patients prone and not prone to scar. *Br. J. Dermatol*. 2004; 150 (1): 72–81.

11. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология: Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: «Медицина», 2010.

12. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунология образноспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2009; 256.

13. Gibson J., Gow N., Wong S.Y. Expression and Funktion of innate Patten Recognition Receptors in T and B cells. *Immun., Endoc &Metab. Agents in Med Chem*, 2010; 10: 11–20.

14. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 3: 1535–41.

15. Arancibia S.A., Caroll J.B., Aguirre I.M., Silva P. et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. *Biol Res.*, 2007; 40: 97–112.

16. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*, 2008; 24: 71–87.

17. Корнева Л.В. Современное представление о лечении тяжелых форм вульгарных угрей у мужчин. Кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского // Иммунология. 2009. № 6. С. 373–375.

References

1. Perlamutrov Yu.N., Ol'khovskaya K.B., Lyapon A.O., Tsar'kova Yu.V. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011, № 5, pp. 132–136.

2. Butareva M.M., Znamenskaya L.F., Kappusheva I.A., Spiridonova E.V., Egorova Yu.Yu. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011, № 6, pp. 13–17.

3. Revuz J. [Acne and diet]. *Ann Dermatol Venereol*, 2010. Nov.; 137. Suppl 2: S. 60–1.

4. Dashkova N.A., Logachev M.F. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2006, № 4, pp. 8–13.

5. Jeremy A.H. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *Journal of Investigation Dermatology*. 2003; 121: 20–27.

6. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like reseptor 2 in acne triggers inflfmmatory citokine responses *Dermatology* 2005; 211 (3): 193–198.

7. Samtsov A.V. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011, № 1, pp. 84–85.

8. Netea M.G., Gow N.A., Munro C.A. et al. Immune sensing of *Candida albicans* requires cooperative recognition of mannans and glucans by lectin and Toll-like receptors. *J Clin Invest*, 2006; 116 (6): (1642–1650).

9. Tlish M.M. *Vestnik dermatologii i venerologii*, 2011, № 3, pp. 110–112.

10. Holland D.B., Jeremy A.N., Roberts S.G. et al. *Inflammation in the acne scarring*: a comparrison of the responses in the lesions from patients prone and not prone to scar. *Br. J. Dermatol.* 2004; 150 (1): 72–81.

11. Khaitov R.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunologiya. Norma i patologiya* [Immunology. The norm and pathology] Textbook. 3-e Izd., revised. and add., Moscow: Medicine, 2010.

12. Lebedev K.A., Ponyakina I.D. *Immunologiya obrazraspoznayushchikh retseptorov (integral'naya immunologiya)*. [Immunology appearance-recognizing receptors (integrated immunology)]. Moscow: Book house LIBROKOM, 2009; 256.

13. Gibson J., Gow N., Wong S.Y. Expression and Funktion of innate Patten Recognition Receptors in T and B cells. *Immun., Endoc &Metab. Agents in Med Chem*, 2010; 10: 11–20.

14. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O. et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 3: 1535–41.

15. Arancibia S.A., Caroll J.B., Aguirre I.M., Silva P. et al. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses. *Biol Res.*, 2007; 40: 97–112.

16. Miller L.S. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol*, 2008; 24: 71–87.

17. Korneva L.V. *Immunologiya*, 2009, № 6, pp. 373–375.

УДК 616.831.31-009.24-053.2

ВЗАИМОСВЯЗЬ КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИЛЕПСИИ У ДЕТЕЙ, ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ И ПСИХОСОЦИАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ МАТЕРЕЙ

Семакина Н.В., Злоказова М.В., Багаев В.И.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kgma_psi@mail.ru

ASSOCIATION OF CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF EPILEPSY IN CHILDREN WITH MOTHERS' MENTAL STATUS AND PSYCHOSOCIAL ADAPTATION

Semakina N.V., Zlokazova M.V., Bagaev V.I.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kgma_psi@mail.ru

Обследовано 120 детей, страдающих эпилепсией, и 120 их матерей. По результатам исследования выделены 3 подгруппы матерей: 1-я – 35 чел. (29,2%) – была представлена женщинами с удовлетворительной психосоциальной адаптацией; 2-я – 51 чел. (42,5%) – матери, имевшие симптомы тревожности; 3-я – 34 чел. (28,3%) – женщины с диагностированными невротическими расстройствами (неврастения и пролонгированная депрессивная реакция). Во 2-й и 3-й подгруппах определялись социальная фрустрированность, неудовлетворенность качеством жизни и социальная дезадаптация в профессиональной сфере в связи с вынужденной потерей работы, обусловленной необходимостью осуществления ухода за больным ребенком.

Установлена взаимосвязь между состоянием психического здоровья, психосоциальной адаптацией матерей и степенью выраженности клинических проявлений эпилепсии у их детей. Значительное дезадаптирующее влияние на психосоциальное функционирование матерей оказывают: судорожный характер приступов, длительное течение (более 2 лет) активной эпилепсии с частыми повторяющимися пароксизмами, наличие двигательных нарушений (парезов) и психических расстройств, сопровождающихся социально-средовой дезадаптацией детей.

Ключевые слова: эпилепсия, психосоциальная адаптация, качество жизни.

The study involved 120 children with epilepsy and 120 their mothers. The study included 3 subgroups of mothers. The 1st contained 35 people (29,2%) – presented women with a satisfactory psychosocial adaptation. The 2nd group had 51 people (42,5%) – mothers who had symptoms of anxiety. The 3rd one included 34 people (28,3%) – women diagnosed with neurotic disorders (neurasthenia and prolonged depressive reaction). In the 2nd and 3rd subgroups some aspects were defined, such as social frustration, dissatisfaction with the quality of life and social and professional disbalance due to loss of job, the necessity of taking care for a disabled child.

The association of mothers' mental health with their children's psychosocial adaptation and the severity of the clinical manifestations of epilepsy has been detected. A significant maladaptive influence on the psychosocial functioning of mothers has been due to convulsive character of fits, duration (over 2 years) of active epilepsy with frequent paroxysms, the presence of motor disorders (paresis) and mental disorders involving social disbalance in children.

Key words: epilepsy, psychosocial adaptation, quality of life.

Введение

Клинические особенности эпилепсии тесно сопряжены с психологическими и социальными проблемами заболевших и приобретают особую актуальность при возникновении заболевания в молодом возрасте, когда формируются базовые личностные характеристики, осуществляется образование, возникает необходимость выбора профессии и в целом происходит выработка навыков, способствующих социальному становлению личности [1, 2]. Эпилепсия у одного из членов семьи определяет объективную «семейную нагрузку». Это связано с тем, что необходимость соблюдения больным медицинских, коррекционно-психологических рекомендаций и социально-бытовых ограничений вынуждает других его родственников изменить привычный для них ритм семейной активности, характер досуга и отдыха, социальные контакты [4, 5, 6]. Кроме того, постановка диагноза эпилепсия, особенно ребенку, является серьезной психологической нагрузкой для родных, что обусловлено не только их страхом клинического проявления пароксизмов, но и переживаниями печали, вины, безысходности, катастрофы, крушения социальных ожиданий, связанных с имевшимися ранее представлениями о будущем заболевшего родственника [3, 7, 8]. Теоретическая и практическая значимость исследования заключалась в изучении взаимосвязи клинических проявлений эпилепсии детей, качества жизни, психосоциального функционирования и психического здоровья матерей, необходимых для разработки программ психологической реабилитации и профилактики психических расстройств для референтных родственников.

Цель исследования: определить взаимосвязь клиничко-психопатологических проявлений эпилепсии детей, психического состояния и психосоциальной адаптации их матерей.

Материал и методы исследования

Было обследовано 120 детей, страдающих эпилепсией, и 120 их матерей, средний возраст женщин – 37,4±7,5 года, не состояли в браке 32 чел. (27%), не

работали – 22 чел. (18%), воспитывали единственного ребенка – 30 чел. (25%).

Критерием исключения из исследования матерей основной и контрольной групп являлось наличие у них психотических расстройств, умственной отсталости, эпилепсии, алкоголизма и хронических соматических заболеваний на момент проведения исследования.

В ходе исследования применялись клинический, экспериментально-психологический (шкала самооценки уровня тревожности Ч.Д. Спилбергера, Ю.Л. Ханина, шкала депрессии В. Зунга, опросник качества жизни ВОЗ КЖ-26, уровень социальной фрустрированности Л.И. Вассермана, индикатор копинг-стратегий Д. Амирхана) и статистический (методы описательной статистики, коэффициент Пирсона) методы.

Результаты и их обсуждение

Анализ психического состояния, психологических и социальных характеристик матерей детей, страдающих эпилепсией, позволил выделить три подгруппы:

1-я – 35 чел. (29,2%) – была представлена женщинами с удовлетворительной психосоциальной адаптацией. Матери данной подгруппы не предъявляли жалоб на психическое и соматическое здоровье, удовлетворительно оценивали свое качество жизни (КЖ) 35 чел. (100%) и социальное функционирование: трудоустроены – 35 чел. (100%), состояли в браке – 33 чел. (94,2%), воспитывали 2 и более детей – 32 чел. (91,4%). Умеренный уровень реактивной тревожности имели 22 чел. (62,8%) и личностной – 17 чел. (48,5%). Все женщины предпочитали использовать адаптивные копинг-стратегии, направленные на решение проблемных ситуаций. В данной группе матерей у большинства детей – 26 чел. (74,2%) – наблюдалась ремиссия эпилептических приступов или их редкая частота – 9 чел. (25,8%), заболевание протекало без психических расстройств у 14 чел. (40,0%), с наличием пограничных психических состояний – 21 чел. (60,0%), которые не сопровождались социальной дезадаптацией

детей. Женщины использовали адекватные способы воспитания детей, направленные на их интеграцию в социум. При взаимодействии с матерями наблюдался удовлетворительный терапевтический комплаенс.

2-я – 51 чел. (42,5%) – матери, имевшие симптомы тревожности. В беседе женщины отмечали стойкое чувство напряженности, тяжелые предчувствия, страх социального осуждения, тревогу за родных и неуверенность в принятии решений. Среди них была диагностирована умеренная реактивная – 47 чел. (92,1%) и высокая личностная тревожность – 51 чел. (100%).

3-я подгруппа – 34 чел. (28,3%) – женщины с диагностированными невротическими расстройствами: неврастения – 8 чел. (23,5%) и пролонгированная депрессивная реакция – 26 чел. (76,5%).

Матери с диагностированной неврастением жаловались на раздражительность и напряжение (не менее 3 месяцев), невозможность расслабиться даже во время отдыха, эмоциональную ранимость и обидчивость, плаксивость по незначительным поводам, умственную и физическую утомляемость, поверхностный сон, чувство разбитости по утрам, постоянный страх за родных. В психическом состоянии наблюдалась слезливость, волнение, сопровождающееся вегетативными реакциями. У всех женщин выявлялась высокая реактивная и личностная тревожность.

Матери с диагностированной пролонгированной депрессивной реакцией отмечали сниженное или подавленное настроение (не менее 3 месяцев), частую беспричинную тревогу, страх за родных, трудности засыпания или бессонницу, утомляемость, снижение активности при выполнении повседневных дел, неуверенность в себе и пессимистическую оценку своего будущего. В психическом состоянии наблюдались напряженность, низкая заинтересованность в беседе, тусклый взгляд. У всех женщин выявлялась легкая депрессия, высокая реактивная и личностная тревожность.

У женщин 2-й и 3-й подгрупп (85 чел.) при оценке КЖ была диагностирована неудовлетворенность во всех сферах: психологической (пре-

обладание негативных эмоций) – 76 чел. (64,7%); физической (нарушенный сон) – 42 чел. (35,7%); взаимоотношений (неудовлетворенность личными отношениями) – 29 чел. (24,7%) (недостаток социальной поддержки – 37 чел. (31,5%)); зависимости (отсутствие времени для отдыха) – 68 чел. (57,8%) (финансовые затруднения – 54 чел. (45,9%)); духовной (бесперспективность будущего) – 17 чел. (14,4%). Была выявлена социальная фрустрированность у 80 чел. (94,1%). Из них не работали в связи с уходом за ребенком-инвалидом 22 чел. (25,9%), не состояли в браке – 30 чел. (35,3%). Матери, воспитывающие единственного ребенка, – 27 чел. (31,8%) – отмечали страх рождения второго нездорового малыша. В данных подгруппах женщины чаще предпочитали выбор неадаптивных копинг-стратегий: «поиск поддержки» – 29 чел. (34,1%) и «избегания» – 13 чел. (15,3%), способствующих снижению стрессоустойчивости и психической дезадаптации женщин. Клиническая картина эпилепсии у детей отличалась: наличием сохраняющихся пароксизмов – 51 чел. (60,0%), из них частые пароксизмы – 20 чел. (23,5%); длительностью течения заболевания более 2 лет – 78 чел. (91,7%), более 5 лет – 28 чел. (32,9%); выраженными психическими расстройствами – 41 чел. (48,2%), из них психоорганический синдром – 17 чел. (20,0%), деменция – 10 чел. (11,7%), психопатоподобные расстройства поведения – 14 чел. (16,5%). При взаимодействии с матерями отмечались низкая терапевтическая комплаентность, склонность к самостоятельной смене схемы лечения, проведению повторных исследований для уточнения причин эпилепсии, использованию нетрадиционных способов терапии. Матери стремились к чрезмерной опеке детей, при возникновении академических трудностей старались максимально снизить учебную нагрузку и изолировать ребенка от детского коллектива посредством индивидуального обучения.

Корреляционный анализ клинико-психопатологических проявлений эпилепсии детей и психосоциальных характеристик матерей (табл. 1) показал взаимосвязи:

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи клинических показателей эпилепсии детей с психосоциальными характеристиками матерей

Психосоциальные характеристики матерей	Клинические показатели эпилепсии детей				
	Частые приступы	Длительность эпилепсии более 2 лет	Двигательные нарушения (парезы)	Выраженные психические расстройства	Инвалидность
Реактивная тревожность	0,236**	0,168	0,112	0,212*	0,123
Личностная тревожность	0,197*	0,255**	0,218*	0,258**	0,282**
Легкая депрессия	0,201*	0,276**	0,325***	0,355***	0,245**
Высокая социальная фрустрированность	0,211*	0,239**	0,266**	0,256**	0,268**
Низкая оценка КЖ	0,281**	0,063	0,129	0,284**	0,379***
Неполная семья	0,075	0,045	0,033	0,098	0,101
Не трудоустроены	0,093	0,159	0,095	0,113	0,357***

Значения достоверны по критерию Пирсона (r): * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

- высокой реактивной тревожности матерей с частыми эпилептическими приступами у детей;

- высокой личностной тревожности у женщин с частыми эпилептическими приступами, длительностью эпилепсии более 2 лет, наличием двигательных нарушений (парезов), психических расстройств и инвалидности у детей;

- депрессии у матерей с частыми эпилептическими приступами, длительностью эпилепсии более 2 лет, наличием двигательных нарушений (парезов), психических расстройств и инвалидности у детей;

- высокой социальной фрустрированности матерей с частыми эпилептическими приступами, длительностью эпилепсии более 2 лет, наличием двигательных нарушений (парезов), психических расстройств и инвалидности у детей;

- неудовлетворенности КЖ матерей с частыми эпилептическими приступами, наличием психических расстройств и инвалидности у детей;

- вынужденной нетрудоустроенности матерей с наличием инвалидности у детей.

Анализ корреляции психосоциальных характеристик матерей и типов эпилептических приступов показал взаимосвязь реактивной ($r = 0,269$, при $p \leq 0,01$) и личностной тревожности ($r = 0,248$, при $p \leq 0,01$) с наличием судорожных эпилептических приступов.

Заключение

Установлена взаимосвязь между состоянием психического здоровья, психосоциальной адаптацией матерей и степенью выраженности клинических проявлений эпилепсии у их детей. Значительное дезадаптирующее влияние на психосоциальное функционирование матерей оказывают: судорожный характер приступов, длительное течение (более 2 лет) активной эпилепсии с частыми повторяющимися пароксизмами, наличие двигательных нарушений (парезов) и психических расстройств, сопровождающихся социально-средовой дезадаптацией детей. Полученные результаты исследования необходимо учитывать при разработке программ психологической реабилитации и профилактики психических расстройств для матерей и близких родственников пациентов, страдающих эпилепсией.

Список литературы

1. Михайлов В.А., Громов С.А., Флерова И.Л., Лынный С.Д., Киссин М.Я. Исследование клинических и социально-психологических факторов, влияющих на качество жизни больных эпилепсией // Качество жизни в психоневрологии: сборник тезисов науч. конф., Санкт-Петербург, 4–6 декабря 2000 г. СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2000. С. 89–90.

2. Незнанов Н.Г., Громов С.А., Михайлов В.А. и др. Эпилепсия, качество жизни, лечение. СПб.: Изд-во ВМА, 2005. 294 с.

3. Buelow J.M., McNelis A., Shore C.P., Austin J.K. Stressors of parents of children with epilepsy and intellectual disability // *J. Neurosci. Nurs.* 2006. Vol. 38 (3). P. 147–154.

4. Modi A.C. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns // *Epilepsy and Behavior.* 2009. Vol. 14 (1). P. 237–242.

5. Rodenburg R., Meijer A.M., Dekovic M., Aldenkamp A.P. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review // *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 6 (4). P. 48–503.

6. Shore C.P., Austin J.K., Dunn D.W. Maternal adaptation to a child's epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2004. Vol. 5 (4). P. 557–568.

7. Williams J., Steel C., Sharp G.B. et al. Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2003. Vol. 4 (5). P. 483–486.

8. Wirrell E.C., Wood L., Hamiwka L.D., Sherman E.M. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2008. Vol. 13 (1). P. 169–173.

References

1. Mikhaylov V.A., Gromov S.A., Flerova I.L., Lынный S.D., Kissin M.Ya. *Kachestvo zhizni v psikhonevrologii: sbornik tezisov nauch. konf.* [Quality of life in psychoneurology: a collection of scientific abstracts. conf]. St. Petersburg, 4–6 December 2000, St. Petersburg: NIPNI them. V.M. Bechterew, 2000, P. 89–90.

2. Neznанov N.G., Gromov S.A., Mikhaylov V.A. et al. *Epilepsiya, kachestvo zhizni, lechenie.* [Epilepsy, quality of life, treatment]. St. Petersburg: Publishing house of the BMA, 2005. 294 p.

3. Buelow J.M., McNelis A., Shore C.P., Austin J.K. Stressors of parents of children with epilepsy and intellectual disability. *J. Neurosci. Nurs.* 2006. Vol. 38 (3). P. 147–154.

4. Modi A.C. The impact of a new pediatric epilepsy diagnosis on parents: Parenting stress and activity patterns. *Epilepsy and Behavior*, 2009. Vol. 14 (1). P. 237–242.

5. Rodenburg R., Meijer A.M., Dekovic M., Aldenkamp A.P. Family factors and psychopathology in children with epilepsy: a literature review. *Epilepsy Behav.* 2005. Vol. 6 (4). P. 48–503.

6. Shore C.P., Austin J.K., Dunn D.W. Maternal adaptation to a child's epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2004. Vol. 5 (4). P. 557–568.

7. Williams J., Steel C., Sharp G.B. et al. Parental anxiety and quality of life in children with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2003. Vol. 4 (5). P. 483–486.

8. Wirrell E.C., Wood L., Hamiwka L.D., Sherman E.M. Parenting stress in mothers of children with intractable epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008. Vol. 13 (1). P. 169–173.

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ В РАННЕМ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

^{1,2}Смирнова Е.Н., ^{1,2}Турунцева О.Н., ^{1,2}Шулькина С.Г.

¹ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия (614000, Пермь, ул. Пушкина, 85), e-mail: elenasm2001@mail.ru

²Институт механики сплошных сред Уро РАН, Пермь, Россия (614013, Пермь, ул. Академика Королева, 1), e-mail: shulkina-s@mail.ru

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN OBESE WOMEN IN EARLY POSTMENOPAUSAL PERIOD

^{1,2}Smirnova E.N., ^{1,2}Turuntseva O.N., ^{1,2}Shulkina S.G.

¹Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia (614000, Perm, Pushkina Street, 85), e-mail: elenasm2001@mail.ru

²Institute of Continuous Media Mechanics, Ural Branch of Russian Academy of Science, Perm, Russia (614013, Perm, Academician Korolev Street, 1), e-mail: shulkina-s@mail.ru

В работе проведено исследование состояния эндотелия у пациенток с ожирением в раннем постменопаузальном периоде, не получающих гормональную заместительную терапию, средний возраст составил $51,3 \pm 3,6$ года. Состояние эндотелия исследовалось с помощью оценки изменения тонуса сосудов при проведении методики вейвлет-анализа колебаний кожной температуры и определения уровня васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ), эндотелина-1, фактора Виллебранда. В группе фертильных женщин с ожирением выявлена прямая корреляция между уровнем ВЭФ и массой тела ($R = 0,51$; $p = 0,03$), IR-HOMA ($R = 0,36$; $p = 0,04$), ХС ($R = 0,53$; $p = 0,02$) индексом атерогенности ($R = 0,46$; $p = 0,03$). У пациенток с ожирением в постменопаузе выявлена отрицательная связь уровня эндотелина-1 с уровнем эстрадиола ($R = -0,56$; $p = 0,01$), положительная с содержанием ЛПНП ($R = 0,45$; $p = 0,01$), мочевой кислоты ($R = 0,46$; $p = 0,01$), взаимосвязь фактора Виллебранда с индексом атерогенности ($R = 0,49$; $p = 0,03$) и эндотелином-1 ($R = 0,41$; $p = 0,03$). Значимое снижение индекса тепловой вазодилатации в эндотелиальном диапазоне было выявлено в группе женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе. Выводы: у женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде повышены уровни маркеров эндотелиальной дисфункции – ВЭФ и эндотелина-1 – и нарушена физиологическая вазодилатация на локальный нагрев.

Ключевые слова: ожирение, менопауза, эндотелиальная дисфункция.

The paper presents a study on the state of endothelium in patients with obesity in early postmenopausal period. The females didn't receive hormone replacement therapy. Their average age is $51,3 \pm 3,6$ years. The state of the endothelium was studied by evaluating changes in vascular tone by wavelet analysis technique analyzing the skin temperature fluctuations; and determination of VEGF, endothelin-1, von Willebrand factor. There has been identified a direct correlation between the level of VEGF and body mass index ($R = 0,51$; $p = 0,03$), IR-HOMA ($R = 0,36$; $p = 0,04$), total cholesterol levels ($R = 0,53$; $p = 0,02$), atherogenic index ($R = 0,46$; $p = 0,03$). In obese postmenopausal women negative correlation level of endothelin-1 with estradiol level ($R = -0,56$; $p = 0,01$) was revealed; positive correlation with the content of low density lipoprotein ($R = 0,45$; $p = 0,01$) and uric acid ($R = 0,46$; $p = 0,01$) was identified. A direct correlation of vWf atherogenic index ($R = 0,49$; $p = 0,03$) and endothelin-1 ($R = 0,41$; $p = 0,03$) was revealed in the group of postmenopausal women with metabolic syndrome. A significant reduction of endothelial vasodilation heat index was found in the postmenopausal group with metabolic syndrome. Thus, obese women have elevated levels of markers for endothelial dysfunction – VEGF and endothelin-1 levels and impaired physiological vasodilatation in local warming syndrome.

Key words: obesity, menopause, endothelial dysfunction.

Введение

Демографическая ситуация в стране такова, что немалую часть активно работающих во всех сферах составляют женщины в возрасте 50–60 лет, в связи с чем их здоровье приобретает особое медико-социальное значение. Этот период, характеризующийся дефицитом эстрогенов, часто становится фоном формирования ожирения и связанных с ним метаболических и сердечно-сосудистых осложнений [5]. Считается, что сосудистые расстройства начинаются с патологии эндотелия, которая проявляется ослабле-

нием эндотелийзависимой вазодилатации и ремоделированием сосудов [3, 9]. Известно, что в ответ на повреждение эндотелия происходит выброс васкуло-эндотелиального фактора роста (ВЭФ) сосудов, стимулирующего активацию, пролиферацию, миграцию, дифференцировку и выживаемость эндотелиальных клеток [3, 6, 11]. Нарушение вазодилатационных свойств эндотелия сопровождается повышением выработки вазоконстрикторов, в том числе и эндотелина-1 [2, 5, 6]. Одним из индикаторов структурного повреждения эндотелиоцитов считается фактор Вил-

лебранда [1, 2, 4]. В настоящее время перечисленные физиологические факторы служат маркерами эндотелиальной дисфункции (ЭД).

Однако кроме статичных маркеров в последнее время определен интерес вызывает изучение и оценка функциональных изменений эндотелия. Методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ) является простой, неинвазивной процедурой, подтвердившей способность оценивать нарушения вазодилатации при изменении температуры [8, 10].

Цель исследования: изучить состояние эндотелия у пациенток с ожирением в раннем постменопаузальном периоде при помощи биологических маркеров и методики ВАКТ.

Материал и методы

Обследовано 88 женщин с ожирением с индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м². Пациентки были разделены на группы по наличию менопаузы, критерием включения служили данные анамнеза и уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) более 25 МЕ/л. В группу 1 вошла 41 фертильная женщина, в группу 2 – 47 пациенток в раннем постменопаузальном периоде (длительность 3,8 ± 2,5 года) без заместительной гормональной терапии. Для сравнительной оценки показателей эндотелиальной функции была исследована группа 3 из 20 фертильных женщин без ожирения в возрасте 34,4 ± 7,2 года. Все женщины подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Женщинам проводилось клинико-лабораторное исследование. Уровень глюкозы плазмы крови, креатинина, мочевой кислоты определяли стандартными биохимическими методами. Исследование липидного спектра с определением общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) проводили с помощью биохимического автоматического анализатора «Integra 400+», Швейцария. Индекс массы

тела (ИМТ) рассчитывали по формуле Кетле: масса тела (кг)/рост (м)². Индекс инсулинрезистентности (IR-НОМА) рассчитывался в малой модели гомеостаза. Методом ИФА определяли уровни: инсулина «ELISA Monobind Inc», Германия, ФСГ, эстрадиола «Advia Centaur XP Siemens», США, эндотелина-1 «BioVendor», Германия (нормальные значения медианы 0,1–1,0 фмоль/л), фактора Виллебранда «TECHNOZYME», Австрия (за норму принимали значения 70–1000%), ВЭФ (за норму принимали значения 0–96 пг/мл) «Вектор Бест», Новосибирск.

Функциональное состояние эндотелия оценивали с помощью прибора «Микротест» (Пермь, Россия, РУ Росздравнадзора № ФСР 2012/14175), имеющего разрешение по температуре 0,001°C. Производилась запись колебаний кожной температуры при локальном нагреве дистальной фаланги указательного пальца до 42°C в течение 10 минут. После чего наблюдали за процессом выравнивания температуры пальца до комнатной. Для преобразования сигнала данных, поступающих с датчика температуры и нагревателя, использовался обратный вейвлет-анализ и данные записывались в виде логарифмических значений. По частотно-амплитудным значениям выделено три диапазона: эндотелиальный (0,02–0,0095 Гц); нейрогенный (0,05–0,02 Гц) и мышечный (0,05–0,14 Гц) [8]. За индекс тепловой вазодилатации (ИТВ) принимали расчетный коэффициент $K = (ST1 - ST2) / ST2$, где ST1 – среднеквадратичное значение амплитуды температурных колебаний во время локального нагрева, ST2 – после окончания нагрева в соответствующем частотном диапазоне.

При статистической обработке данных использовали программу «Statistica 10». Оценивая данные с нормальным распределением, использовали среднее, стандартную ошибку среднего, t-критерий Стьюдента. Данные с ненормальным распределением представляли в виде медианы и в виде интерквартильного интервала [25]. Для сравнения несвязанных выборок по количественным показателям использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Различия

Таблица 1

Метаболические и антропометрические показатели в группах (M ± SD)

Параметры	Группа 1 n=41	Группа 2 n=47	P
Возраст, лет	45,5±6,0	51,3±3,6	P1,2<0,001
ОТ, см	104,8±11,9	98,4±10,6	P1,2=0,03
ИМТ, кг/м ²	35,2±5,4	31,44±4,13	P1,2=н.д.
САД, мм рт.ст.	139,3±12,9	135,2±11,5	P1,2=0,1
ДАД, мм рт.ст.	87,3±9,0	83,8±8,3	P1,2=0,08
Глюкоза, ммоль/л	5,5±0,5	5,4±0,7	P1,2=0,47
ХС, ммоль/л	5,6±0,9	5,9±1,0	P1,2=0,1
ЛПНП, ммоль/л	3,6±1,1	3,6±0,8	P1,2=0,62
ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,2	1,3±0,3	P1,2=0,66
ТГ, ммоль/л	1,3±0,4	1,49±0,65	=0,73
Инсулин, мкЕд/мл	16,1±8,0	13,5±6,3	=0,49
IR-НОМА, ед.	4,1±1,8	3,3±1,5	=0,37
ФСГ, мМЕ/мл	14,2±12,1	76,5±28,7	<0,001
Эстрадиол, пг/мл	68,2±45,2	16,1±7,1	<0,001

Примечание: ОТ – объем талии; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ХС – общий холестерин; ТГ – триглицеридов, ХС ЛПВП – холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС ЛПНП – холестерин липопротеиды низкой плотности; IR-НОМА – индекс инсулинрезистентности; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

между выборками считали достоверными при значении для $p < 0,05$. Связь признаков оценивали при помощи регрессивного анализа с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования

Группы не различались по метаболическим показателям: уровню глюкозы, липидов, отмечался одинаковый уровень гиперинсулинемии и инсулинрезистентности (табл. 1). Показатели артериального давления были в пределах верхней границы установленных норм.

При индивидуальной оценке биохимических параметров было установлено, что 52% ($n = 21$) женщин группы 1, а во второй группе 50% ($n = 23$), соответствовали критериям метаболического синдрома (МС) (IDF, 2005). При сравнении содержания биологических маркеров ЭД установлены определенные особенности.

Увеличение степени инсулинрезистентности сопровождалось повышением ХС ($R = 0,6$; $p = 0,04$), мочевой кислоты ($R = 0,6$; $p = 0,02$); ОТ ($R = 0,5$; $p = 0,03$). Также получена корреляция между содержанием уровня инсулина и уровня мочевой кислоты ($R = 0,57$; $p = 0,02$).

Структура ожирения была представлена: группа 1 (менструирующие женщины с ожирением) – избыточная масса тела установлена у 15% респондентов, I степень ожирения – у 42%, II степень – у 19%, III степень ожирения – у 24% обследованных. Во 2 группе (женщины в постменопаузе) избыточная масса тела была выявлена у 45% женщин, I степень ожирения – у 34% и II степень – у 21%.

Для исследования биологических маркеров эндотелиальной дисфункции основные группы были разделены на подгруппы по наличию МС (табл. 2).

Установлено, что в подгруппе женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе уровень эн-

Таблица 2

Показатель, единица измерения	Показатели функции эндотелия в группах				
	Значение медианы [25; 75% перцентиль]				
	МС 1 ($n = 21$)	МС 2 ($n = 23$)	ожирение 1 ($n = 20$)	ожирение 2 ($n = 24$)	р
	1	2	3	4	
ВЭФ пг/мл	192 [164; 351]	198 [123; 489]	88 [15; 190]	210 [161; 363]	р 1-2 = н.д. 1-4 = н.д. р 2-4 = н.д. р 1-3 < 0,001 р 2-3 < 0,001 р 3-4 < 0,001
фактор Виллебранда, ед/мл	110 [100; 140]	130 [91; 150]	105 [85; 130]	120 [85; 140]	н.д.
эндотелин-1 фмоль/л	1,2 [0,2; 1,2]	2,2 [0,4; 3,9]	0,8 [0; 0,9]	1,1 [0,4; 2,9]	р 1-2 = 0,04 р 1-3 = н.д. р 1-4 = н.д. р 3-4 = н.д. р 2-3 = 0,03 р 2-4 = н.д.

Примечание: МС 1 – подгруппа фертильных женщин с МС; МС 2 – подгруппа женщин с МС в постменопаузе; ожирение 1 – подгруппа фертильных женщин с простым ожирением; ожирение 2 – подгруппа женщин с простым ожирением в постменопаузе; ВЭФ – васкулоэндотелиальный фактор роста.

Таблица 3

Показатель, единица измерения	Значения индекса тепловой вазодилатации в различных диапазонах частот в изучаемых группах (M±δ)					
	МС 1 ($n = 21$)	МС 2 ($n = 23$)	ожирение 1 ($n = 20$)	ожирение 2 ($n = 24$)	контроль ($n = 30$)	р
	1	2	3	4	5	
ИТВ мышечный	1,34±1,1	1,35±1,2	1,54±1,2	1,6±1,4	2,3±1,1	р 1-2; 1-3 = н.д. р 2-3; 2-4 = н.д. р 1-5 < 0,01 р 2-5 < 0,01 р 3-5 = 0,03 р 4-5 < 0,01
ИТВ нейрогенный	1,7±1,2	1,89±1,6	2,58±2,3	2,4±1,6	2,26±1,1	н.д.
ИТВ эндотелиальный	0,9±0,4	0,74±0,5	1,19±0,6	1,07±0,5	3,4±1,0	р 1-2; 3; 4 = н.д. р 1-5 < 0,01 р 2-3 = 0,04 р 2-5 < 0,01 р 3-5 < 0,01 р 4-5 < 0,01

Примечание: МС – группа менструирующих женщин с метаболическим синдромом; МС – группа женщин с метаболическим синдромом в менопаузе; ожирение 1 – группа менструирующих женщин с ожирением; ожирение 2 – группа женщин с ожирением в менопаузе; контроль – группа менструирующих женщин без ожирения и метаболических нарушений; ИТВ – индекс тепловой вазодилатации.

дотелина-1 достоверно превышал значения в других подгруппах. Уровень ВЭФ был достоверно низким в подгруппе фертильных женщин с ожирением.

Выявлена прямая корреляция между уровнем ВЭФ и массой тела ($R = 0,51$; $p = 0,03$), IR-НОМА ($R = 0,36$; $p = 0,04$), ХС ($R = 0,53$; $p = 0,02$) и индексом атерогенности ($R = 0,46$; $p = 0,03$).

У пациенток в постменопаузе выявлена отрицательная связь уровня эндотелина-1 с содержанием эстрадиола ($R = -0,56$; $p = 0,01$), положительная с содержанием ЛПНП ($R = 0,45$; $p = 0,01$) и мочевой кислоты ($R = 0,46$; $p = 0,01$). Также в подгруппе женщин в постменопаузе и МС выявлена прямая связь уровня фактора Виллебранда с индексом атерогенности ($R = 0,49$; $p = 0,03$) и эндотелином-1 ($R = 0,41$; $p = 0,03$). Выявлена отрицательная связь уровня эстрадиола и мочевой кислоты ($R = -0,51$; $p = 0,02$).

Локальное нагревание является физиологическим фактором, который приводит к снижению тонуса сосудов, вазодилатации и, следовательно, уменьшению амплитуд колебаний кожной температуры, что должно сопровождаться увеличением ИТВ, что и происходит в группе здоровых лиц (табл. 3).

У пациенток с ожирением в постменопаузе с метаболическим синдромом отмечается недостаточный прирост ИТВ во всех диапазонах частот, что может означать нарушение вазодилаторных механизмов регуляции тонуса сосудов, в первую очередь, эндотелиального компонента. Значимое снижение ИТВ в эндотелиальном диапазоне выявлено в группе женщин с МС в менопаузе.

Установлена отрицательная связь ИТВ в эндотелиальном диапазоне с уровнем ДАД ($R = -0,7$; $p = 0,03$), инсулина ($R = -0,58$; $p = 0,04$), ВЭФ ($R = -0,74$; $p = 0,03$). Интересно, что корреляции были выявлены в группе менструирующих женщин как с МС, так и с ожирением. В группе менопаузальных женщин данной взаимосвязи не было выявлено.

Обсуждение результатов

Наряду с общими факторами риска, такими как наследственный анамнез, ожирение, курение, гиперлипидемия, низкая физическая активность, диабет и артериальная гипертензия, у женщин имеется отдельный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний – дефицит эстрогенов в постменопаузе [5, 6].

В настоящее время известно, что рецепторы к эстрадиолу присутствуют в гладкомышечных клетках сосудов и в эндотелии. Взаимодействуя с рецепторами эндотелия, эстрадиол усиливает продукцию оксида азота, блокирует вазоконстрикцию, вызванную ацетилхолином, интенсифицирует регенерацию эндотелиальных клеток, усиливает неоваскуляризацию путем повышения миграции, пролиферации и дифференциации эндотелиальных клеток сосудов [6, 7].

В физиологических концентрациях уровень эндотелина-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Установлено прогностическое его значение при нарушении сердечной деятельности, он является маркером коронарного атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [4, 5, 7]. Повышение уровня эндотелина у женщин в ранней постменопаузе может быть причиной прогрессирования миокардиальной и эндотелиальной дисфункции.

Установленная нами отрицательная корреляция между уровнем эндотелина-1 и содержанием эстрадиола крови у женщин подтверждает зависимость развития вазоконстрикции эндотелия сосудов от уровня половых гормонов и согласуется с данными других исследований [5].

В ходе исследования выявлено, что 50% женщин с ожирением уже имели признаки МС без клинических проявлений, кроме избыточного веса. Инсулинрезистентность, которая лежит в основе МС, влечет за собой активацию симпатической нервной системы [2, 6]. Симптоадреналовая активация влечет за собой спазм сосудов, нарушение архитектоники эндотелиальных клеток, усиление секреции эндотелина-1 и усугубление эндотелиальной дисфункции [6]. Тенденция к увеличению эндотелина-1 была выявлена в группе менструирующих женщин с признаками МС.

В условиях инсулинрезистентности одним из нарушений являются атерогенные изменения липидного спектра крови. В литературе имеются данные, указывающие на взаимосвязь VEGF с показателями липидного обмена. Так, J. Тгаре и соавт. обнаружили более высокие уровни VEGF у больных при уровне холестерина более 6,1 ммоль/л по сравнению с пациентами, имеющими уровень холестерина менее 5,1 ммоль/л [11]. Наши данные подтверждают, что уровень ВЭФ прямо коррелировал с уровнем ХС ($R = 0,53$; $p = 0,02$) и индексом атерогенности ($R = 0,46$; $p = 0,03$). Выявлена прямая корреляция между уровнем ВЭФ и индексом НОМА, отражает зависимость инсулинрезистентности и эндотелиальной дисфункции. В нашем исследовании наименьшие значения ВЭФ выявлены у менструирующих женщин с ожирением без метаболических нарушений. Обращает внимание, что в группе женщин с ожирением в менопаузе уровень ВЭФ не отличался от значений в группах женщин с МС.

Нарушение регуляции сосудистого тонуса у пациенток проявляется в первую очередь в эндотелиальном диапазоне частот, а степень нарушения напрямую связана с уровнем ДАД, инсулина и ВЭФ и опосредованно с массой тела, IR-НОМА, содержанием ЛПНП, мочевой кислоты.

Помимо гемодинамических и метаболических параметров в развитии эндотелиальной дисфункции у пациенток с ожирением в ранней постменопаузе важное значение имеет гипоэстрогемия.

Таким образом, компоненты МС вносят вклад в эндотелиальную дисфункцию, а сочетание МС с дефицитом эстрогенов усугубляет ее. Женщины с ожирением в раннем постменопаузальном периоде без явной сердечно-сосудистой патологии имеют доклинические изменения микроциркуляции, нарушение процесса вазодилатации.

Выводы

1. У женщин с ожирением в раннем постменопаузальном периоде повышены уровни маркеров эндотелиальной дисфункции – ВЭФ и эндотелина-1 – и нарушена физиологическая вазодилатация на локальный нагрев.

2. Снижение уровня эстрогенов при сравнимых метаболических показателях у женщин с ожирением сопровождается прогрессированием эндотелиальной дисфункции.

Работа выполнена при поддержке ГРАНТа РФФИ № 14-04-96027

Список литературы

1. Вериго Я.И., Демко И.В., Петрова М.М., Собко Е.А. Фактор Виллебранда и его роль в дисфункции эндотелия при ишемической болезни сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2014. Том 5. С. 23–28.
2. Кириченко Л.Л., Овсянников К.В., Федосеев А.Н. Метаболический синдром как клиническое проявление эндотелиальной дисфункции // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. № 11 (2). С. 85–89.
3. Коваль С.Н., Снегурская И.А., Мысниченко О.В. Семейство васкулоэндотелиального фактора роста и его возможная роль в патогенезе артериальных гипертензий // Артериальная гипертензия. 2012; 4 (24): 36–41.
4. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник КРСУ. 2003. Том 3. № 7. С. 107–114.
5. Мухамедова Н.Х. К механизму дисфункции эндотелия при метаболическом синдроме у женщин репродуктивного и постменопаузального периода // Молодой ученый. 2015. № 11. С. 683–687.
6. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Хрипаева В.Ю., Саласюк А.С., Смирнова В.О. Метаболические нарушения у женщин в постменопаузе и способы их коррекции // Лекарственный вестник. 2014. Том 8. № 3. С. 10–18.
7. Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. СПб.: Изд-во СПб ГМУ, 2003. 184 с.
8. Подтаев С.Ю., Попов А.В., Морозов М.К., Фрик П.Г. Исследование микроциркуляции крови с помощью вейвлет-анализа колебаний температуры кожи // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009. № 3. С. 14–20.
9. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // J Appl Physiol. 2008. 105. P. 370–372.
10. Smirnova E., Podtaev S., Mizeva I., Loran E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2013; August: 1–9.

11. Trape J.C., Morales R., Molina X. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2006; 663: 261–267.

References

1. Verigo Ya.I., Demko I.V., Petrova M.M., Sobko E.A. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*, 2014, vol. 5, pp. 23–28.
2. Kirichenko L.L., Ovsyannikov K.V., Fedoseev A.N. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2012, № 11 (2), pp. 85–89.
3. Koval' S.N., Snegurskaya I.A., Mysnichenko O.V. *Arterial'naya gipertenziya*, 2012; 4 (24): 36–41.
4. Lupinsaya Z.A. *Vestnik KRSU*, 2003, vol. 3, № 7, pp. 107–114.
5. Mukhamedova N.Kh. *Molodoy uchenyy*, 2015, № 11, pp. 683–687.
6. Nedogoda S.V., Barykina I.N., Khripaeva V.Yu., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. *Lekarstvennyy vestnik*, 2014, vol. 8, № 3, pp. 10–18.
7. Petrishchev N.N. *Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya*. [Dysfunction of the endothelium. The causes, mechanisms, pharmacological correction]. St. Petersburg: Publishing house of St. Petersburg State Medical University, 2003. 184.
8. Podtaev S.Yu., Popov A.V., Morozov M.K., Frik P.G. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*, 2009, № 3, pp. 14–20.
9. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function. *J Appl Physiol*, 2008. 105. P. 370–372.
10. Smirnova E., Podtaev S., Mizeva I., Loran E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test. *Diabetes and Vascular Disease Research*, 2013; August: 1–9.
11. Trape J.C., Morales R., Molina X. Vascular endothelial growth factor serum concentrations in hypercholesterolemic patients. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2006; 663: 261–267.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА И КЛИНИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

УДК 616.1:612.017.1

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ОЦЕНКИ ИНТЕРФЕРОН-ГАММА-ПРОДУЦИРУЮЩИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ

Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Зотина Е.Н.

ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: isaevanatalia@yandex.ru

DEVELOPMENT OF METHOD FOR EVALUATION INTERFERON-GAMMA-PRODUCING T-LYMPHOCYTES IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA

Isaeva N.V., Zaytseva G.A., Zotina E.N.

Kirov Scientific Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: isaevanatalia@yandex.ru

Цель работы состояла в изучении возможности применения способа подсчета интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов при обследовании больных хроническим лимфолейкозом. Известно, что данный способ является многоэтапной лабораторной методикой, предполагающей ингибирование транспорта цитокинов, подготовку клеточной культуры, стимуляцию продукции цитокина за счет химических агентов (форбол-12-миристинат-13-ацетата и кальциевой соли иономицина), пермеабиллизацию клеток, их фиксацию, этапы иммунологического связывания с флуорохром-конъюгированными моноклональными антителами и оценку реакций методом лазерной проточной цитофлуориметрии. Возможность применения известного способа изучена у 40 больных хроническим лимфолейкозом. Было установлено негативное влияние химических агентов, активирующих синтез цитокинов, на экспрессию молекулы CD3 на мембране лимфоцитов и понижение точности определения изучаемого показателя. В результате экспериментов в известный способ была внесена модификация, сущность которой заключается в рекомендации обработки клеточной культуры анти-CD3 антителами уже на этапе ингибирования внутриклеточного транспорта. Указанный способ запатентован. На основании применения разработанного подхода было установлено, что при хроническом лимфолейкозе на этапе диагностики заболевания наблюдается повышение спонтанной продукции интерферона-гамма Т-лимфоцитами и понижение индекса стимуляции продукции. Показано, что среди больных хроническим лимфолейкозом присутствуют лица со сниженной или отсутствующей продукцией интерферона-гамма Т-лимфоцитами.

Ключевые слова: клеточная культура, интерферон-гамма, Т-лимфоциты, хронический лимфолейкоз.

The aim of the research was to study the possibility of applying method of counting interferon-gamma-producing T-lymphocytes in the examination of patients with chronic lymphocytic leukemia. This method is known to be a multistep laboratory procedure, involving inhibition of cytokine secretion, preparation of cell culture, stimulation of cytokine production by chemical agents (phorbol-12-myristate-13-acetate and calcium salt of ionomycin), permeabilization and fixation of cells, immunological binding with fluorochrome-conjugated monoclonal antibodies and assessment of reactions by laser flow-cytometry. The possibility of application of the well-known method was studied in 40 patients with chronic lymphocytic leukemia. The negative impact of chemical agents activating cytokine synthesis on the expression of CD3 molecules on lymphocyte membrane and decreased accuracy of determination of the studied parameter were established. During the experiment the well-known method was modified. We recommend to use anti-CD3 antibodies at the stage of inhibition of intracellular transport. This method was patented. Application of the developed method showed that at the stage of diagnosis of chronic lymphocytic leukemia increased spontaneous production of interferon-gamma T-lymphocytes and decreased stimulation index of products were observed. Among the patients with chronic lymphocytic leukemia there were individuals with low or absence of production of interferon- γ T-lymphocytes.

Key words: cell culture, interferon-gamma, T-lymphocytes, chronic lymphocytic leukemia.

Введение

Патогенез хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) сложен и окончательно не исследован [1, 6]. Большим ХЛЛ уже на донозологических этапах заболевания свойственны повышенная подверженность инфек-

ционно-воспалительным процессам, присоединение аутоиммунных осложнений и недостаточность противоопухолевого иммунитета [3].

Малоинформативным для оценки иммунного статуса этой категории онкогематологических больных является содержание иммуноглобулинов

(Ig) сыворотки крови в связи с известной способностью опухолевых лимфоцитов к продукции патологических Ig [4, 10]. В периферической крови больных наблюдается преобладание патологических В-лимфоцитов, не отличающихся от здоровой популяции лимфоцитов по морфологическим признакам. Абсолютное число Т-лимфоидных элементов или находится в пределах нормальных значений, или существенно повышено относительно принятых нормативов. Это объясняется влиянием некоторых цитокинов, вырабатываемых опухолевым клоном и запускающих пролиферацию Т-лимфоцитов и их подвидов [5, 7, 8, 11]. Таким образом, количественная оценка Т-лимфоцитов при ХЛЛ оказывается недостаточной или неадекватной.

Сообщается о признаках дисрегуляции Т-клеточного звена иммунитета, предполагается, что только расширенная характеристика иммунокомпетентных клеток позволяет своевременно выявлять иммунозависимые состояния при ХЛЛ [12, 15]. Учитывая сказанное, полезной может быть разработка тестов, отражающих функциональные способности Т-лимфоцитов у названной группы иммунокомпрометированных лиц.

Т-лимфоциты имеют богатый рецепторный аппарат – около 100 маркеров, внесенных в современную номенклатуру. Высокоспецифическим «неперекрывающимся» маркером Т-лимфоцитов является маркер CD3, это делает его наиболее часто используемым при характеристике иммунного статуса человека. Все известные методы детекции Т-лимфоцитов требуют применения моноклональных антител к Т-клеточным детерминантам [2]. Популяция Т-лимфоцитов периферической крови представляет собой многофункциональную группу, в которой часть клеток синтезирует интерферон- γ . Определение способности Т-лимфоцитов к продукции этого цитокина может дать дополнительную информацию о состоянии Т-клеточного звена иммунитета, например, противовирусной и противоопухолевой защиты.

В исследованиях *in vitro* установлено, что количество Т-лимфоцитов, продуцирующих интерферон- γ в неактивированных культурах мононуклеаров, оказывается крайне незначительным как у новорожденных, так и у взрослых. В то же время выявленная способность некоторых веществ активировать синтез цитокинов *in vitro* позволила проводить изучение стимулированной продукции цитокинов на уровне одной клетки. Форбол-12-миристан-13-ацетат (ФМА) является активатором протеинкиназы С, центральной молекулы многих сигнальных путей, приводящих к индукции синтеза цитокинов. Для работы протеинкиназы С требуется Ca^{2+} , поэтому ФМА применяется в сочетании с ионофорами кальция. Ионмицин кальция является таким ионофором – жирорастворимым веществом, способным транспортировать ионы через липидный бислой клеточной мембраны. Сочетание ФМА с ионмицином кальция считается наиболее эффективным для активации синтеза разных видов цитокинов лейкоцитами человека [14]. Для определения внутриклеточных цитокинов подходит метод лазерной проточной цитометрии с использованием моноклональных антител, напрямую конъюгированных с флуорохромами, при котором флуорохромы имеют существенные различия по длине волны испускаемого света.

Известно, что длительная инкубация с химическими веществами способна повредить мембраны лимфоцитов и влияет на их рецепторный аппарат. Вследствие этого исследователи зачастую предпочитают обходиться без детекции мембранных структур. В этом случае анализируется цитокин-секретирующая функция не в конкретной популяции лимфоцитов, а во всем лимфоцитарном полигоне. Применение данного подхода при изучении лимфоцитов больных ХЛЛ в большинстве случаев оказывается некорректным.

Необходимым этапом при выявлении внутриклеточных цитокинов является ингибирование выхода синтезированных цитокинов из клеток, при этом наибольшей эффективностью обладает брэфелдин А (антибиотик, продуцируемый грибом *Eupenicillium brefeldianum*) [14]. По завершении стимуляции синтеза и ингибирования внутриклеточного транспорта выполняются собственно иммунологические реакции – связывание моноклональных антител с антигенами, экспрессированными на поверхности лимфоцитов и внутри клетки. При этом требуется фиксация и пермеабилзация лейкоцитов, в настоящее время в качестве наилучшего фиксирующего агента используется параформальдегид (0,5–2%), а в качестве пермеабилзирующего – сапонин (0,05–0,1%) [9, 13]. Таким образом, способ идентификации интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов в крови является трудоемкой методикой, этапы которой описаны в разных инструктивных материалах.

Цель настоящего исследования состояла в разработке способа идентификации и подсчета интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов в периферической крови больных ХЛЛ.

Материал и методы

Определение иммунологических показателей проведено у 40 больных ХЛЛ в дебюте заболевания до начала лечения, наблюдавшихся в Кировском научно-исследовательском институте гематологии и переливания крови. В группу обследованных вошли 22 мужчины и 18 женщин. Возраст больных варьировал от 35 до 86 лет (медиана – 68 лет). Группу сравнения составили 39 человек без онкогематологических заболеваний, сопоставимые с группой больных по возрасту и полу.

Для воспроизведения общеизвестного способа использовали 5 образцов крови больных ХЛЛ и 5 – крови доноров. Образцы крови были взяты в гепаринизированные пробирки. Для определения интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов в стандартном спонтанном и стимулированном тестах готовили клеточные культуры двух видов. Подготовка клеточных культур включала в себя смешивание 1000 мкл крови с 1000 мкл среды RPMI 1640 и инкубирование с брэфелдином А в течение 2 часов в среде CO_2 . Для подготовки стимулированной клеточной культуры проводили инкубацию с ФМА (при конечной концентрации вещества – 100 нг/мкл) и ионмицином кальция (при конечной концентрации вещества – 1 мкг/мкл) в течение 18 часов. При подготовке клеточной культуры для оценки спонтанного синтеза интерферона- γ вместо ФМА и ионмицина в клеточную культуру вносили аналогичные аликвоты разбавителей веществ-стимуляторов.

После окончания культивирования обе клеточные культуры дважды отмывали средой RPMI 1640,

Относительное содержание CD3⁺-лимфоцитов в крови доноров и больных ХЛЛ, оцененное разными способами

Группы обследованных	Результаты определения, %, Ме (I кв.; III кв.)		
	в цельной крови (контролируемый метод)	в спонтанной клеточной культуре	в стимулированной клеточной культуре
	I	II	III
Доноры	72,9 (70,3; 76,6)	69,3 (65,8; 72,0) * $p_{I-II} = 0,14$	25,6 (13,6; 39,3) ** $p_{I-III} < 0,001$ *** $p_{II-III} < 0,001$
Больные ХЛЛ	10,2 (6,5; 16,4)	9,2 (5,5; 16,4) $p_{I-II} = 0,93$.	5,2 (3,8; 10,8) $p_{I-III} < 0,05$ $p_{II-III} < 0,05$

Примечание:

* p_{I-II} – значение (p) при сравнении параметра в цельной крови и в спонтанной клеточной культуре;

** p_{I-III} – значение (p) при сравнении параметра в цельной крови и в стимулированной клеточной культуре;

*** p_{II-III} – значение (p) при сравнении параметра в спонтанной и стимулированной клеточных культурах.

инкубировали с анти-CD3 моноклональными антителами, меченными флуоресцеинизотиоцианатом (FITC), в течение 20 минут в темноте и отмывали от несвязавшихся антител методом центрифугирования в течение 5 минут при 600 g забуференным фосфатно-солевым раствором.

Фиксацию клеток 0,5% раствором параформальдегида проводили следующим образом: энергично встряхивали культуру на вортексе, инкубировали ее в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут (в процессе инкубирования происходил частичный лизис эритроцитов), после чего культуру однократно отмывали методом центрифугирования. Пермеабилзация клеток включала пятиминутную обработку культуры раствором сопаина при деликатном покачивании пробирок.

Затем проводили 30-минутную обработку клеток антителами против интерферона- γ человека, меченными фикоэритрином (PE), после чего выполняли отмывку от несвязавшихся антител забуференным фосфатно-солевым раствором путем центрифугирования в течение 5 минут при 600 g. Готовые образцы (спонтанные и стимулированные клеточные культуры) анализировали на лазерном проточном цитофлуориметре. Для этого на основе определения параметров малоуглового и бокового светорассеяния на точечном графике выделяли полигон лимфоцитов, который оценивали на наличие двух флуоресцентных меток.

Проводили экспериментальные работы по модификации способа, методические особенности которых изложены в разделе «Результаты и их обсуждение»; число взятых для этого образцов крови больных ХЛЛ составило 35, а доноров – 34.

Параллельно с данной многоэтапной методи-

кой выполняли оценку числа Т-лимфоцитов в цельной периферической крови каждого из обследуемых. При этом использовали стандартный метод прямой иммунофлуоресценции – связывание с конъюгатами антител CD3 с FITC, CD19 с PE и CD45 с фикоэритрин-цианином-5. Следует отметить, что данный метод был успешно проконтролирован в Федеральной системе внешней оценки качества лабораторных исследований.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с применением пакета программ STATISTICA 6.0. Оценка соответствия распределения количественных данных закону нормального распределения проведена с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные признаки, имеющие нормальное распределение, представлены средней арифметической и ошибкой репрезентативности средней ($M \pm m$); для оценки статистической значимости различия таких данных применяли тест Стьюдента. Количественные данные, имеющие распределение, отличное от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного размаха – Ме (I кв.; III кв.), оценку статистической значимости различия таких данных производили с помощью теста Манна-Уитни. В качестве критического уровня статистической значимости (p) различия выборочных данных выбрано значение $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Группа больных хроническим лимфолейкозом характеризовалась более выраженным варьированием по относительному содержанию в крови CD3⁺-лимфоцитов (2,5–43,0%) по сравнению с группой доноров (69,8–87,0%). Число CD3⁺-лимфоцитов, подсчитанное в клеточных культурах

Таблица 2

Относительное содержание CD3⁺-лимфоцитов в крови доноров и больных ХЛЛ, оцененное разными способами

Группы обследованных	Результаты определения (% , $M \pm m$)		p
	в цельной крови (контролируемый метод)	в стимулированной культуре с модификацией способа	
Доноры	69,8 \pm 4,55	66,2 \pm 5,12	$p = 0,35$
Больные ХЛЛ	13,0 \pm 4,60	12,0 \pm 4,23	$p = 0,68$

Показатели спонтанного и стимулированного синтеза интерферона- γ CD3⁺-лимфоцитами у доноров и больных ХЛЛ

Интерферон- γ ⁺ CD3 ⁺ -лимфоциты	Группы обследованных		P
	доноры (M \pm m)	больные ХЛЛ (M \pm m)	
В спонтанной клеточной культуре (%)	0,05 \pm 0,03	0,2 \pm 0,03	p < 0,05
В стимулированной клеточной культуре (%)	20,7 \pm 4,43	21,4 \pm 5,19	p = 0,89
Индекс стимуляции	1168,6 \pm 323,3	214,0 \pm 45,8	p < 0,001

без стимуляции, не отличалось от результата, полученного в контролируемом методе (табл. 1). Это свидетельствует о том, что на определение CD3⁺-лимфоцитов в культуре крови не влияет добавление брэфелдина А и длительная (20 часов) инкубация в среде RPMI 1640.

Процент CD3⁺-лимфоцитов, оцененный в стимулированных клеточных культурах, был значительно более низким по сравнению с таковым в клеточных культурах без стимуляции и в цельной крови при определении контролируемым методом. Выявленное различие может быть обусловлено влиянием ФМА и кальциевой соли иономицина на экспрессию CD3 на лимфоцитах. Вполне вероятно, что происходит интернирование или частичное расщепление молекулы CD3, что делает ее недоступной для дальнейшего связывания с моноклональными антителами. Таким образом, при оценке результатов в стимулированной культуре было зарегистрировано значимое недоявление CD3⁺-лимфоцитов как у доноров, так и больных ХЛЛ, что является существенным недостатком общеизвестного способа. Этот недостаток отражается на точности подсчета CD3⁺-лимфоцитов, а следовательно, и интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов. Следовательно, общеизвестный способ требует модификации. Дальнейшая работа была направлена на разработку подхода, повышающего точность анализа.

Из венозной гепаринизированной крови больных ХЛЛ и доноров, взятой в стерильную пробирку, готовили клеточную культуру, для чего смешивали 1000 мкл крови с 1000 мкл среды RPMI 1640; к полученной смеси добавляли 1 мкл брэфелдина А, проводили тщательное перемешивание культуры на лабораторном вортексе. Модификация общеизвестного способа заключалась в том, что после этого приготовленную клеточную культуру немедленно обрабатывали анти-CD3 антителами, тщательно перемешивали на лабораторном вортексе и инкубировали в CO₂-камере в течение 2 часов. Затем в клеточную культуру вносили активаторы синтеза цитокинов (ФМА и кальциевую соль иономицина) при перемешивании на вортексе и проводили инкубацию в CO₂-камере в течение 18 часов. После этого повторяли все этапы, описанные в разделе «Материалы и методы исследования», кроме этапа связывания с анти-CD3 моноклональными антителами. Оценку результатов иммунологической реакции проводили при сохранении прежних настроек лазерного проточного цитофлуориметра.

Сравнили результаты подсчета числа CD3⁺-лимфоцитов в обеих группах, полученные в контролируемом методе и при оценке стимулированной

клеточной культуры. Как видно из таблицы 2, относительное содержание CD3⁺-лимфоцитов среди клеток лимфоцитарного полигона не различалось; это относилось и к группе больных, и к группе доноров. Таким образом, при применении описанного подхода нивелируется влияние активаторов синтеза цитокинов на понижение экспрессии CD3 на мембране и в целом повышается точность метода.

Повышение достоверности оценки рассматриваемого иммунологического показателя имеет практическую ценность, поскольку позволяет более точно выявлять среди больных ХЛЛ лиц с отсутствием или недостаточностью интерферон- γ -продуцирующей способности Т-лимфоцитов. Кроме того, он может быть применен для определения активности синтеза других хемокинов иммунокомпетентными клетками при использовании в качестве стимуляторов ФМА и иономицина кальция.

На описанный способ получен патент на изобретение (№ 2526797, дата регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации – 02.07.14 г.).

При анализе спонтанной и стимулированной клеточных культур определяли процент интерферон- γ -позитивных клеток среди CD3⁺-лимфоцитов. Провели расчеты, позволяющие использовать результаты лабораторного исследования стимулированной продукции интерферона- γ Т-лимфоцитами в практике клинического иммунолога. Для каждой пары наблюдений подсчитывали индекс стимуляции: процентное содержание интерферон- γ ⁺ клеток среди CD3⁺-лимфоцитов в стимулированном тесте, деленное на процентное содержание интерферон- γ ⁺ клеток среди CD3⁺-лимфоцитов в спонтанном тесте.

На основании результатов, полученных в группе здоровых доноров, были определены значения нормы изучаемых показателей. В таблице 3 представлены их средние значения со средней репрезентативной ошибкой, что в дальнейшем может быть использовано для статистического анализа различных когорт больных. Кроме того, были установлены 95% доверительные интервалы для рассматриваемых показателей, что необходимо для изучения данных параметров на индивидуальном уровне; разброс значения спонтанного теста интерферон- γ ⁺ CD3⁺-лимфоцитов составил 0,01–0,04%, стимулированного теста – 12,0–29,4%, индекса стимуляции – с 625 до 1620.

У больных ХЛЛ зарегистрированы существенно более высокие значения содержания интерферон- γ ⁺ Т-лимфоцитов в спонтанной культуре, что, вероятно, связано с присутствием в группе больных лиц с напряжением противовирусного и противоопухолевого иммунитета.

В группе больных наблюдалось возрастание относительного числа интерферон- γ -позитивных Т-лимфоцитов в стимулированной клеточной культуре по сравнению с нестимулированной. Среднестатистическое значение индекса стимуляции у больных существенно отличалось от нормы в сторону понижения, что обусловлено более высокими значениями показателя в спонтанном тесте и присутствием в этой группе лиц, характеризующихся полным отсутствием эффекта стимуляции синтеза интерферона- γ . В группе больных в 20% случаев наблюдалось понижение относительного количества интерферон- γ^+ CD3 $^+$ -лимфоцитов в стимулированной клеточной культуре по сравнению с референтными значениями. У 11,4% больных отмечалось совпадение результатов спонтанного и стимулированного тестов, то есть была полная неотвечаемость Т-лимфоцитов на стимуляторы.

Выводы

1. При воспроизведении известного способа определения стимулированной продукции интерферона- γ Т-лимфоцитами больных ХЛЛ выявлен существенный недостаток, отражающийся на точности.
2. Разработанный подход позволяет повысить точность оценки функциональных свойств иммунокомпетентных клеток.
3. При хроническом лимфолейкозе на этапе диагностики заболевания наблюдается повышение спонтанной продукции интерферона- γ Т-лимфоцитами и понижение индекса стимуляции продукции; среди больных встречаются лица с неотвечаемостью Т-лимфоцитов на стимуляторы продукции интерферона- γ .

Заключение

Результаты разработок имеют несомненную практическую ценность. Модификацию известного способа определения интерферон- γ -продуцирующих Т-лимфоцитов при ХЛЛ рекомендуется использовать в комплексной оценке состояния иммунной системы в этой группе онкогематологических больных. Предлагаемый метод исследования является технически доступным для иммунологических лабораторий в учреждениях, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь больным с патологией системы крови.

Список литературы

1. Абраменко И.В., Крячок И.Я. Взаимодействие лейкоэмических клеток с микроокружением при хроническом лимфолейкозе: новые аспекты патогенеза и таргетной терапии // Клиническая онкология. 2012. № 5 (1). С. 99–102.
2. Бурместер Г.Р., Пецуцто А. Наглядная иммунология. М.: Изд-во «БИНОМ», 2007. 320 с.
3. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Изд-во «Медицина», 2001, с. 576.
4. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 томах. Т. 2. М.: Изд-во «Ньюдиамед», 2003. С. 280.
5. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Закономерности изменений цитокинового статуса при хроническом лимфолейкозе и их роль в патогенезе прогрессирующих форм заболевания // Сара-

товский научно-медицинский журнал. 2012. № 8 (2). С. 203–209.

6. Жевак Т.Н., Чеснокова Н.П., Шелехова Т.В. Хронический лимфолейкоз: современные концепции этиологии, патогенеза и особенностей клинического течения (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. № 7 (2). С. 377–385.

7. Исаева Н.В., Зайцева Г.А., Докишина И.А. Характеристики иммунокомпетентных клеток у больных хроническим лимфолейкозом на этапе диагностики. // Медицинская иммунология. 2015. № 17 (5). С. 573–578.

8. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2002. С. 651.

9. Комогорова Е.Э., Костенко Е.В., Стаханов В.А., Наумова А.Н., Мишин В.Ю., Пинегин Б.В. Уровень CD3 $^+$ -лимфоцитов, содержащих интерферон- γ , у больных туберкулезом легких и его изменение после включения в комплексную терапию полиоксидония // Иммунология. 2004. № 25 (4). С. 210–213.

10. Максимов О.Д. Клиническое значение HLA-фенотипа и иммунных нарушений у больных хроническим лимфолейкозом: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 2004, 23 с.

11. Сисла Б. Руководство по лабораторной гематологии. М.: Изд-во «Практическая медицина», 2011. С. 352.

12. Christopoulos P., Pfeifer D., Bartholomé K., Follo M., Timmer J., Fisch P., Veelken H. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL // Blood. 2011. № 117. P. 3836–3846.

13. Jung T., Schauer U., Heusser C., Neumann C., Rieger C. Detection of intracellular cytokines by flow cytometry // Journal of Immunological Methods. 1993. № 159. P. 197–207.

14. Nui T.K., Pfeifer A.C., Lippincott-Schwartz J., Jackson C.L. Dynamics of GBF1, a Brefeldin A – Sensitive Arf1 Exchange factor at the Golgi // Molecular Biology of the Cell. 2005. № 16. С. 1213–1222.

15. Tinhofe I., Marschitz In., Kos M., Henn T., Egle A.A., Andreas Villunger A., Greil R. Differential Sensitivity of CD4 $^+$ and CD8 $^+$ T Lymphocytes to the Killing Efficacy of Fas (Apo-1/CD95) Ligan. Tumor Cells in B Chronic Lymphocytic Leukemia // Blood. 1998. № 91. P. 4273–4281.

References

1. Abramenko I.V., Kryachok I.Ya. *Clinical oncology*, 2012. vol. 5, № 1, pp. 99–102.
2. Burmester G.R., Pezzutto A. *Naglyadnaya immunologiya* [Visual immunology]. Moscow, BINOM, 2007. 320 p.
3. Volkova M.A. *Klinicheskaya onkogematologiya* [Clinical Oncohematology]. Moscow. Medicine, 2001. 576 p.
4. Vorob'ev A.I. *Rukovodstvo po gematologii: v 3 tomakh*. [Manual of Hematology]. Moscow. N'yudiamed, 2003, 280 p.
5. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2012, vol. 8, № 2, pp. 203–209.
6. Zhevak T.N., Chesnokova N.P., Shelekhova T.V. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 2011, vol. 7, № 2, pp. 377–385.
7. Isaeva N.V., Zaitseva G.A., Dokshina I.A. Features of immunocompetent cells in the patients with

chronic lymphocytic leukemia at primary diagnosis. *Medical immunology*, 2015, vol. 17, № 5, pp. 573–578.

8. Karaulov A.V. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical immunology and Allergology]. Moscow, Medical information Agency, 2002. 651 p.

9. Komogorova E.E., Kostenko E.V., Stakhanov V.A., Naumova A.N., Mishln V.Yu., Pinegin B.V. The level of CD3⁺-lymphocytes containing interferon- γ in patients with pulmonary tuberculosis and its changes after addition of polyoxydonium to the complex therapy. *Immunologiya*, 2004, vol. 25, № 4, pp. 210–213. (<http://elibrary.ru/item.asp?id=17205394>).

10. Maksimov O.D. The clinical significance of HLA phenotype and immune disorders on patients with chronic lymphocytic leukemia [dissertation]. Saint Petersburg, 2004, 23 p.

11. Sisle B. *Rukovodstvo po laboratornoj gematologii* [A guide to laboratory Hematology]. Moscow, Practical medicine, 2011. 352 p.

12. Christopoulos P., Pfeifer D., Bartholomé K., Follo M., Timmer J., Fisch P., Veelken H. Definition and characterization of the systemic T-cell dysregulation in untreated indolent B-cell lymphoma and very early CLL. *Blood*, 2011, № 117, pp. 3836–3846.

13. Jung T., Schauer U., Heusser C., Neumann C., Rieger C. *Detection of intracellular cytokines by flow cytometry. Journal of Immunological Methods*, 1993, № 159, pp. 197–207.

14. Nui T.K., Pfeifer A.C., Lippincott-Schwartz J., Jackson C.L. Dynamics of GBF1, a Brefeldin A – Sensitive Arf1 Exchange factor at the Golgi. *Molecular Biology of the Cell*, 2005, № 16, pp. 1213–1222.

15. Tinhofe I., Marschitz In., Kos M., Henn T., Egle A.A., Andreas Villunger A., Greil R. Differential Sensitivity of CD4⁺ and CD8⁺T Lymphocytes to the Killing Efficacy of Fas (Apo-1/CD95) Ligan. Tumor Cells in B Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*, 1998, № 91, pp. 4273–4281.

УДК 612.111.3: 547.562.33: 615.9

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ЭРИТРОПОЭЗА В ЭРИТРОБЛАСТИЧЕСКИХ ОСТРОВКАХ КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ В ДОЗЕ 1/20 LD₅₀*

¹Каюмова А.Ф., ¹Габдулхакова И.Р., ²Богданова А.В., ¹Зиякаева К.Р.

¹ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава России, Уфа, Россия (450000, г. Уфа, ул. Пушкина, 97), e-mail: norfiz@yandex.ru

²Министерство здравоохранения Республики Башкортостан (450002, г. Уфа, ул. Тукаева, 23), e-mail: norfiz@yandex.ru

THE DELAYED CONSEQUENCES OF ERYTHROPOIESIS IN ERYTHROBLASTIC ISLANDS IN RATS' BONE MARROW AFTER EXPOSURE TO POLYCHLORINATED BIPHENYLS WITH A DOSE OF 1/20 LD₅₀*

¹Kayumova A.F., ¹Gabdulhakova I.R., ²Bogdanova A.V., ¹Ziyakaeva K.R.

¹Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ufa, Russia (450000, Ufa, Pushkin Street, 97), e-mail: norfiz@yandex.ru

²Ministry Health of the Republic of Bashkortostan (450002, Ufa, Tukaeva Street, 23), e-mail: norfiz@yandex.ru

Статья посвящена изучению состояния эритропоэза в токсигенном периоде после подострого воздействия полихлорированных бифенилов в дозе 1/20 LD₅₀ с подсчетом абсолютного количества, распределения по классам зрелости и оценкой темпа развития эритробластических островков костного мозга бедренных костей крыс. Прослеживаемая неравномерная регенерация эритроцитов в эритробластических островках, даже после прекращения введения полихлорированных бифенилов, отражает глубокий повреждающий эффект интоксиканта на процессы эритропоэза, сохраняя дизэритропоэз и в отдаленные сроки после прекращения поступления интоксиканта в организм.

Ключевые слова: полихлорированные бифенилы, костный мозг крыс, эритробластические островки, эритропоэз.

The article is devoted to studying the state of erythropoiesis in toxigenic period after subacute exposure to polychlorinated biphenyls with a dose of 1/20 LD₅₀ accompanied by counting the absolute number, maturity class distribution and development rate estimation of bone marrow erythroblastic islands in rats' femurs. The discovered irregular regeneration of red blood cells in the erythroblastic islands, even after cessation of exposure to polychlorinated biphenyls, reflects a profound damaging intoxicant effect on erythropoiesis with diserythropoiesis remaining and within delayed periods after cessation of the body's exposure to the intoxicant.

Key words: polychlorinated biphenyls, rat bone marrow, erythroblastic islands, erythropoiesis.

Введение

Полихлорированные бифенилы (ПХБ) представляют собой синтетические хлорированные углеводороды, которые загрязняют окружающую среду и биоаккумулируются в пищевой цепи. Их относят к группе стойких органических загрязнителей, которые воздействуют на среду обитания на чрезвычайно низком уровне и обладают широким спектром биологического действия на человека и животных. Загрязнение окружающей среды происходит за счет испарения и утечки из промышленных систем, а также в ходе их утилизации в виде промышленных выбросов, хозяйственных сточных вод и ливневых стоков они попадают в природные экосистемы.

Будучи стабильными сохраняются в окружающей среде и накапливаются в пищевых цепях даже через 30 лет после прекращения их выбросов [16]. В организм человека ПХБ могут поступать через органы дыхания (городской воздух и воздух зданий, которые были построены с использованием строительных материалов, содержащих ПХБ), кожу и желудочно-кишечный тракт (продукты питания, особенно молоко и морепродукты) [12]. Необходимо отметить, что как в процессах синтеза, так и в деградации ПХБ образуются более токсичные соединения. По мере включения ПХБ в биологические пищевые цепи происходит прогрессивная потеря низкохлорированных компонентов благодаря их селективной биотрансформации. Поэтому в организмах человека и животных накапливаются наиболее опасные высокохлорированные ПХБ [16]. Они обладают значительной токсичностью, и отдаленные последствия воздействия даже малых доз связаны с иммуно-, гепато-, гонадо-, канцеро- и эмбриотоксическим действием [1, 2, 6, 8–11, 13–15, 17–19]. Особенно подвержены воздействию ПХБ новорожденные, получающие их с молоком матери или через плаценту [17, 18]. ПХБ оказывают значительное воздействие на систему крови. У крыс, подвергнутых подострой интоксикации ПХБ, развивается лейкопения с последующим лейкоцитозом в периферической крови, уменьшается количество костно-мозговых предшественников всех видов лейкоцитов, снижаются костно-мозговой индекс и лейко-эритробластическое отношение, уменьшается функциональная активность лейкоцитов [2].

Проблема оценки влияния на организм человека вредных факторов окружающей среды, в том числе и ПХБ, имеет особое значение. Актуальным представляется изучение общих закономерностей нарушений защитно-приспособительных реакций организма и выявление отдаленных последствий изменений в эритроците после интоксикации ПХБ. Согласно современным представлениям эритробластические островки (ЭО) являются основной функционально-анатомической единицей эритропоэза, изучение которых позволяет анализировать вовлечение КОЕэ в дифференциацию, состояние процессов амплификации эритробластов, соотношение процессов пролиферации и созревания эритроидной ткани животных, подвергнутых воздействию ПХБ [3–7].

Целью настоящего исследования является экспериментальная оценка воздействия ПХБ в дозе 1/20 LD₅₀ на эритропоэз в токсигенный период после подострого введения токсиканта.

Материал и методы

Исследования выполнены на 90 белых беспородных крысах (самцах) весом 170–240 г. Модель подострой интоксикации ПХБ создавали путем введения крысам коммерческой смеси «Совол» в объеме 1 мл ежедневно внутривентрикулярно с помощью зонда в течение 28 дней: I группа экспериментальная (45 крыс) – суммарная доза ПХБ за все сроки его введения составила 300 мг/кг, что соответствует токсическому действию препарата при 1/20 LD₅₀; II – контрольная группа животных (45 крыс) – вводили по 1 мл растительного масла так же в течение 28 дней. В настоящей работе использовали смесь отечественного производства «Совол», изучение которого представляет большой интерес в связи с наличием в его составе изомеров, отличающихся скоростью метаболизма и индуцирующими свойствами, что дает возможность использовать их в качестве моделей одного из вариантов сочетанного действия на организм крыс индукторов разных типов. Животные содержались в стандартных условиях вивария. Эвтаназию животных путем дислокации шейных позвонков проводили под эфирным наркозом в отдельном от вивария помещении. Для исследования состояния эритропоэза производился забор костного мозга. Условия проведения экспериментов были идентичными для контрольной и опытной группы. Сроки забора экспериментального материала составили: 28-е сутки подострого периода (1-е сутки), 7-е, 14-е, 21-е, 28-е, 35-е, 42-е, 49-е и 56-е сутки токсигенного периода, включая контрольную группу.

Анализ состояния кроветворения в центральном звене эритроцитоза проводили с помощью подсчета абсолютного количества и распределения ЭО костного мозга бедренных костей крыс по классам зрелости по методу Захарова Ю.М. и др. [3–5, 7]. По степени зрелости и количеству эритроидных клеток ЭО подразделяются на 5 классов. 1-й класс зрелости (ЭО1) представлен проэритробластами и базофильными нормобластами с числом клеток, способных к делению от 2 до 8. Островки 2-го класса зрелости (ЭО2) представлены базофильными и ранними полихроматофильными эритробластами с числом клеток от 9 до 16. В островках 3-го класса зрелости (ЭО3) находятся от 17 до 32 ядросодержащих эритроидных клеток: поздние полихроматофильные и оксифильные эритробласты, а также ретикулоциты. 4-й класс ЭО инволюционирующие (ЭО инв.) представлен оксифильными эритробластами и ретикулоцитами с числом ядросодержащих клеток менее 16. Реконструирующиеся ЭО (ЭО рек.) островки (5-й класс зрелости) представляют инволюционирующие ЭО с молодыми эритроидными клетками, способными к делению (проэритробласты, базофильные эритробласты) [7].

Для оценки темпа развития ЭО использовали расчетные показатели [7]:

1) общее количество КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку в ЭО: $A_1 = SЭО + ЭО рек.$;

2) показатель вовлечения КОЕэ в дифференцировку проэритробласта в ЭО: $A_2 = ЭО1 + ЭО рек.$;

3) показатель длительности созревания: $A_3 = ЭО3 + ЭО инв. / ЭО1 + ЭО2 + ЭО рек.$;

4) показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз: $A4 = ЭО \text{ рек.} / ЭО \text{ инв.}$

Изучение морфологии ЭО, определение степени зрелости островков проводили при увеличении микроскопа $\times 900$ с масляной иммерсией. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы «STATISTICA 6.0.». Осуществляли определение средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Статистическая значимость различий между группами оценивалась при помощи критерия Стьюдента. В качестве критического уровня статической значимости различий изучаемых показателей (p) считали величину $p < 0,05$.

Результаты исследования

Как следует из данных рис. 1, содержание абсолютного количества ЭО костного мозга к концу подострого периода (28-е сутки) составило $216,7 \pm 20,11 \times 10^3 / \text{бедро}$ при контроле $235,0 \pm 0,98 \times 10^3 / \text{бедро}$. Абсолютное количество ЭО изменялось волнообразно, с пиками повышения на 21-е и 42-е сутки опыта до $253,3 \pm 77,27 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p > 0,05$) и $304,4 \pm 28,04 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) соответственно, с понижением в остальные сроки (на 7-е, 14-е, 28-е, 35-е, 49-е и 56-е сутки) по сравнению с контролем, а также с 28-ми сутками подострого периода, причем наибольшее снижение отмечалось на 14-е сутки, составив $122,2 \pm 11,28 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$). К 56-м суткам количество ЭО соответствовало $167,8 \pm 24,75 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$).

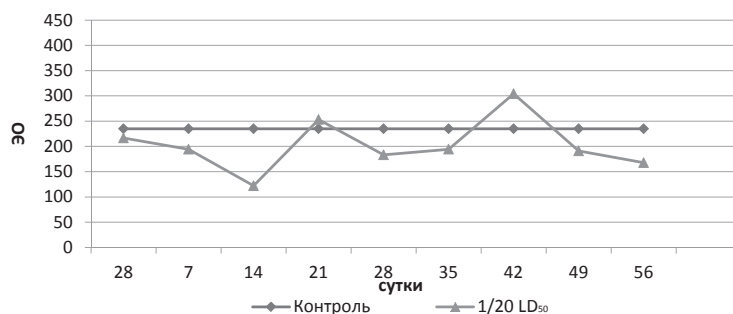


Рис. 1. Содержание абсолютного количества ЭО ($\times 10^3 / \text{бедро}$) костного мозга крыс в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе $1/20 LD_{50}$

Анализ распределения абсолютного количества ЭО костного мозга крыс по классам зрелости в токсигенном периоде после прекращения введения ПХБ с дозой $1/20 LD_{50}$ (табл. 1) показал также волнообразный характер изменений содержания ЭО1. Начало повышения количества ЭО1 наблюдалось еще с 28-х суток подострого периода ($42,4 \pm 5,16 \times 10^3 / \text{бедро}$, $p < 0,05$). На 7-е сутки содержание ЭО1 понизилось до $11,6 \pm 2,3 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p_1 < 0,05$) по сравнению с 28-ми сутками подострого периода, в дальнейшем вновь отмечалось повышение ЭО1 с максимальным значением до $93,13 \pm 27,46 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) на 21-е сутки. На 28-е сутки токсигенного периода количество ЭО1 незначительно снизилось по сравнению с предыдущим показателем, составив $81,6 \pm 6,28 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), а на 35-е сутки содержание ЭО1 составило $83,23 \pm 6,7 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). С 35-х суток и до конца эксперимента (56-е сутки) данный показатель постепенно снижался до минимальных цифр к 56-м суткам ($6,87 \pm 1,55 \times 10^3 / \text{бедро}$, $p_1 < 0,05$), в то время как в остальные сроки количество ЭО1 было выше контрольных результатов (кроме 7-х суток).

Абсолютное количество ЭО2 к 28-м суткам подострого периода было повышенным до $71,1 \pm 3,96 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) при контроле $14,7 \pm 0,32 \times 10^3 / \text{бедро}$ (табл. 1). На 7-е и 56-е сутки содержание ЭО2 уменьшилось в сравнении с данными к концу подострого периода (28-е сутки), составив $31,93 \pm 14,38 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p_1 = 0,05$) и $32,57 \pm 3,45 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. К 14-м суткам количество ЭО2 снизилось до минимальных значений ($9,8 \pm 6,85 \times 10^3 / \text{бедро}$, $p_1 < 0,05$), что было ниже 28-х суток подострого периода. На 28-е сутки эксперимента количество ЭО2 понизилось до $21,73 \pm 2,55 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p = 0,05$, $p_1 < 0,05$). С 35-х суток наблюдалось повышение количества ЭО2 до максимальных значений на

42-е сутки ($172,8 \pm 18,0 \times 10^3 / \text{бедро}$, $p < 0,05$, $p_1 < 0,05$). В последующие сроки (49-е и 56-е сутки) данный показатель постепенно понизился до $32,57 \pm 3,45 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) к концу эксперимента (56-е сутки).

Содержание ЭО3 повысилось к 28-м суткам введения ПХБ до $44,17 \pm 4,45 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) в сравнении с контролем ($22,07 \pm 0,47 \times 10^3 / \text{бедро}$). В течение всего эксперимента количество ЭО3, за исключением 35-х суток ($50,2 \pm 2,19 \times 10^3 / \text{бедро}$, $p < 0,05$), не превышало данные 28-х суток подострого периода. К 49-м и 56-м суткам эксперимента содержание ЭО3 снизилось до минимальных значений, составив $4,44 \pm 0,94 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $6,85 \pm 1,54 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно.

Содержание ЭО рек. (контроль $51,47 \pm 1,05 \times 10^3 / \text{бедро}$) к 28-м суткам подострого периода составило $53,47 \pm 6,16 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p > 0,05$). Понижение количества ЭО рек. наблюдалось на 14-е и 35-е сутки опыта до $7,87 \pm 1,97 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) и $16,17 \pm 0,46 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно по отношению к контролю и 28-м суткам подострого периода.

Абсолютное количество ЭО инв. в дозе $1/20 LD_{50}$ в течение всего эксперимента не превышало контрольных значений ($139,5 \pm 1,47 \times 10^3 / \text{бедро}$) (табл. 1). К 28-м суткам подострого периода содержание ЭО инв. уменьшилось до $5,53 \pm 0,56 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$). К 7-м и 21-м суткам наблюдалось понижение ЭО инв. до $28,1 \pm 8,9 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) и $25,83 \pm 9,3 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$), к 14-м и 56-м суткам – до $40,5 \pm 17,3 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$) и $42,7 \pm 8,25 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) соответственно. С 28-х до 49-х суток эксперимента содержание ЭО инв. было пониженным, причем минимальное значение отмечалось на 28-е сутки токсигенного периода, составив $2,8 \pm 0,2 \times 10^3 / \text{бедро}$ ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$).

Расчеты показателей эритропоза в ЭО костного мозга крыс в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 LD₅₀ представлены в таблице 2. К концу подострого периода показатель общего количества КОЕэ, вступивших в эритроидную дифференцировку (А1), оставался на уровне контроля, составив 286,5±26,26 x10³/бедро при контроле 286,5±1,87 x10³/бедро. К 14-м суткам наблюдалось снижение данного показателя до 130,1±9,34 x10³/бедро (p<0,05, p₁<0,05) по отношению к контролю и 28-м суткам. На 35-е сутки наблюдалось снижение исследуемого расчетного показателя до 210,6±13,2 x10³/бедро (p<0,05) в сравнении с контролем. На 42-е и 49-е сутки данный показатель не превышал контрольные значения, что наблюдалось и к концу эксперимента (56-е сутки).

Показатель интенсивности вовлечения КОЕэ в дифференциацию (А2) (табл. 2) к 28-м суткам введения ПХБ увеличился до 95,87±11,32 x10³/бедро (p<0,05) при контроле 58,77±1,22 x10³/бедро. На 7-е сутки наблюдалась тенденция к снижению показателя, к 14-м суткам данный расчетный показатель был минимальным в течение всего эксперимента и составил 49,23±1,57 x10³/бедро (p<0,05, p₁<0,05). Интенсивность вовлечения КОЕэ в дифференциацию (А2) на 21-е сутки была максимальной (175,8±9,54 x10³/бедро,

p<0,05), далее и до конца опыта исследуемый показатель оставался выше контроля (кроме 56-х суток).

Анализ длительности созревания ЭО (А3) (табл. 2) показал, что к 28-м суткам подострого периода длительность созревания ЭО составила 0,3±0,008 отн. ед. (p<0,05) при контроле 2,2±0,06 отн. ед. К 14-м суткам отмечалось наибольшее повышение данного показателя до 1,14±0,36 отн. ед. (p<0,05), в период проведения эксперимента, но не выше контрольных значений. На 21-е и 35-е сутки длительность созревания ЭО незначительно отличалась от данных 7-х суток, на 21-е сутки составила 0,17±0,02 отн.ед. (p<0,05, p₁<0,05), оставаясь на этом уровне и на 28-е, и на 42-е сутки, несколько повышаясь на 35-е сутки до 0,39±0,04 отн. ед. (p<0,05, p₁<0,05). К концу эксперимента (49-е сутки) данный показатель минимально снизился до 0,05±0,003 отн. ед. (p<0,05, p₁<0,05), а на 56-е сутки вновь повысился до 0,49±0,07 отн. ед. (p<0,05, p₁<0,05) по сравнению с 28-ми сутками введения ПХБ.

Показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз (А4) (табл. 2) к 28-м суткам подострого периода был резко повышен, что составило 9,63±0,35 отн. ед. (p<0,05) при контроле 0,37±0,01 отн. ед. Нужно отметить, что наблюдались разнонаправленные изменения показателя повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоз. На 7-е сутки данный

Таблица 1

Распределение эритробластических островков костного мозга крыс по классам зрелости (x10³/ бедро) в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 LD₅₀ (M ± m)

Показатель Сроки (сутки)	ЭО1	ЭО2	ЭО3	ЭО рек.	ЭО инв.
Контроль	7,3±0,17	14,7±0,32	22,07±0,47	51,47±1,05	139,5±1,47
28-е (подострый период)	42,4±5,16*	71,1±3,96*	44,17±4,45*	53,47±6,16	5,53±0,56*
7-е	11,6±2,3 **	31,93±14,38	30,5±18,93	77,8±27,7	28,1±8,9*
14-е	41,37±3,26 *	9,8±6,85 **	22,67±0,73 **	7,87±1,97*, **	40,5±17,3*
21-е	93,13±27,46*	38,77±13,99	12,93±4,68**	82,7±22,7	25,83±9,3*
28-е	81,6±6,28*, **	21,73±2,55**	27,37±3,03**	49,87±4,79	2,8±0,2*, **
35-е	83,23±6,7*, **	40,33±4,1*, **	50,2±2,19*	16,17±0,4*, **	4,47±0,48*
42-е	30,67±3,24*	172,8±18*, **	30,67±3,24*	63,07±6,19	7,23±1,87*
49-е	26,6±6,3*	72,9±14,5*	4,44±0,94*, **	82,77±15,62	4,43±0,95*
56-е	6,87±1,55**	32,57±3,4*, **	6,85±1,54*, **	78,83±9,98	42,7±8,25*, **

Примечание: «*» – p<0,05 рассчитано по отношению к данным контрольной группы, «**» – p<0,05 рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода.

Таблица 2

Расчетные показатели эритропоза в эритробластических островках костного мозга крыс в токсигенном периоде после подострого воздействия ПХБ в дозе 1/20 LD₅₀ (M ± m)

Показатели Сроки (сутки)	А 1 (x10 ³ / бедро)	А2 (x10 ³ / бедро)	А3 (отн. ед.)	А4 (отн. ед.)
Контроль	286,5±1,87	58,77±1,22	2,2±0,06	0,37±0,01
28-е (подострый период)	286,5±26,26	95,87±11,3*	0,3±0,008*	9,63±0,35*
7-е	272,1±28,5	89,4±28,12	0,6±0,41*	3,93±1,88**
14-е	130,1±9,3*, **	49,23±1,5*, **	1,14±0,36*	0,73±0,63**
21-е	336,0±100,0	175,8±9,54*	0,17±0,02*, **	3,67±0,67*, **
28-е	233,2±21,55	131,4±11,0*	0,19±0,003*, **	17,7±0,43*, **
35-е	210,6±13,2*	99,4±6,65*	0,39±0,04*, **	3,7±0,35*, **
42-е	367,5±33,92*	93,73±9,08*	0,15±0,009*, **	10,02±2,55*
49-е	273,9±53,82	109,3±21,78*	0,05±0,003*, **	18,84±0,54*, **
56-е	246,6±34,7	85,7±11,54	0,49±0,07*, **	1,9±0,1*, **

Примечание: «*» – p<0,05 рассчитано по отношению к данным контрольной группы, «**» – p<0,05 рассчитано по отношению к данным 28-х суток подострого периода; «***» – 28-е сутки подострого периода.

функциональный показатель увеличился до $3,93 \pm 1,88$ отн. ед. ($p_1 < 0,05$), в то же время на 14-е сутки уменьшился до $0,73 \pm 0,63$ отн. ед. ($p_1 < 0,05$), в дальнейшем вновь повысился почти до максимальных значений на 28-е сутки. На 35-е сутки резко снизился до $3,7 \pm 0,35$ отн. ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), далее увеличился до максимума на 49-е сутки и значительно уменьшился вновь до $1,9 \pm 0,1$ отн. ед. ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) на 56-е сутки.

Обсуждение результатов

Введение ПХБ в течение 28 суток в организм крыс привело к выраженной активности пролиферативных процессов в ЭО за счет:

- возрастания количества пролиферирующих классов ЭО (ЭО1, ЭО2 и ЭО рек.) и снижения ЭО инв.;

- увеличения дифференциации КОЕэ в проэритробласты с формированием новых ЭО, о чем свидетельствует повышенное содержание ЭО1 почти во все исследуемые сроки (лишь на 7-е сутки количество ЭО1 незначительно превышало, а на 56-е сутки было на уровне контроля), особенно на 21-е, 28-е, 35-е сутки в 12,7; 11,2 и 11,4 раза соответственно выше контрольных значений ЭО1; в остальные сроки (7-е, 42-е, 49-е, 56-е сутки) отмечалось увеличение содержания и ЭО рек. (кроме 14-х суток);

- возрастания вовлечения КОЕэ в дифференциацию дополнительно из-за повторного вовлечения макрофагов в эритропоэз (показатель повторного вовлечения макрофагов ЭО в эритропоэз во все сроки, кроме 7-х суток, значительно превышал контрольные данные, особенно на 28-е, 42-е и 49-е сутки, в 47,8; 27,1 и 50,9 раза соответственно);

- ускорения процессов созревания в ЭО (показатель длительности созревания ЭО был значительно ниже контроля в течение всего эксперимента), что, возможно, связано либо с торможением высвобождения зрелых эритроидных клеток из «короны» островков из-за нарушения комплементарности между ретикулоцитами и плазматической мембраной макрофагов, либо с повреждением и гибелью ретикулоцитов ЭО до выхода в периферическую кровь [3, 7].

В то же время с 21-х до 35-х суток эксперимента наблюдалось торможение созревания ЭО3 в ЭО инв., что доказывается отсутствием одновременного увеличения ЭО инв. при последовательном увеличении ЭО3 и тенденцией к повышению показателя длительности созревания ЭО в указанные сроки. Также с 42-х до 56-х суток эксперимента отмечалось постепенное снижение количества ЭО1, ЭО2, ЭО3. Синхронность понижения пулов ЭО 1–3 классов указывает на понижение амплификации эритробластов в их «короне» к концу опыта, что может свидетельствовать либо о возможном угнетении эритропоэза к концу эксперимента (56-е сутки) в результате срыва адапционно-компенсаторных реакций с истощением костномозговых резервов, либо о механизме ограничения эритропоэза в ЭО с включением замедленного высвобождения из «короны» ретикулоцитов [3–5, 7].

Прослеживаемая неравномерная регенерация эритроцитов в ЭО, даже после прекращения введения ПХБ, отражала глубокий повреждающий эффект интоксиканта на процессы эритропоэза в ЭО, сохраняя дисэритропоэз в ЭО и в отдаленные сроки после прекращения поступления интоксиканта в организм крыс.

По результатам наших исследований, восстановления нарушений в токсигенный период, про-

изошедших в эритроне после прекращения введения ПХБ, не наблюдалось, наоборот, было доказано еще более выраженное угнетение эритропоэза в костном мозге экспериментальных животных.

Список литературы

1. Габдулхакова И.Р., Каримов Р.Р., Каюмова А.Ф., Самоходова О.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты эритроцитов, костного мозга, сыворотки крови и печени при интоксикации полихлорированными бифенилами // Медицинский вестник Башкортостана. 2015. № 6 (60). С. 44–48.
2. Габдулхакова И.Р., Каюмова А.Ф., Самоходова О.В. Влияние различных доз полихлорированных бифенилов на состояние спонтанной и индуцированной иммуноглобулином люминолзависимой хемилюминесценции цельной крови // Медицинский вестник Башкортостана. 2016. № 1 (61). С. 129–132.
3. Захаров Ю.М., Рассохин А.Г. Эритробластический островок. М.: 2002. 280 с.
4. Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. Гуморальные и межклеточные взаимодействия, регулирующие эритропоэз // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2004. № 8. С. 136–137.
5. Захаров Ю.М. Дизрегуляторная патология системы крови / под ред. Е.Д. Гольдберга, Г.Н. Крыжановского. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 431 с.
6. Каримов Р.Р., Габдулхакова И.Р., Шамратова А.Р., Фазлыхметова М.Я., Зиякаева К.Р., Самоходова О.В., Каюмова А.Ф. Исследование механизмов развития анемии при воздействии полихлорированных бифенилов. Современные проблемы системной регуляции физиологических функций – 4th International Interdisciplinary Conference. 2015. С. 298–300.
7. Тишевская Н.В., Захаров Ю.М., Головнева Е.С. Эритропоэз и его регуляция, методы исследования эритропоэза в эксперименте: учебн. пособие. Челябинск, 2016. 46 с.
8. Aminov Z., Haas R.F., Pavuk M., Carpenter D.O. Analysis of the effects of exposure to polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides on serum lipid levels in residents of Anniston, Alabama // Environ Health. 2013. № 12, p. 108.
9. Burns J.S., Williams P.L., Sergeyev O., Korrick S., Lee M.M., Revich B., Altshul L., Del Prato J.T., Humblet O., Patterson D.G., Turner W.E., Needham L.L., Starovoytov M., Hauser R. Serum dioxins and Polychlorinated Biphenyls Are Associated With Growth Among Russian Boys // Pediatrics. 2011. № 127 (1). P. 59–68.
10. Dallaire R., Dewailly E., Ayotte P., Forget-Dubois N., Jacobson S.W., Jacobson J.L., Muckle G. Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood // Environ Res. 2014. № 134. P. 17–23.
11. Dhakal K., He X., Lehmler H.J., Teesch L.M., Duffel M.W., Robertson L.W. Identification of sulfated metabolites of 4-chlorobiphenyl (PCB3) in the serum and urine of male rats // Chem Res Toxicol. 2012. № 25 (12). P. 2796–2804.
12. Feinberg M., Soler L., Contenet S., Verger P. Assessment of seasonality in exposure to dioxins, furans and dioxin-like PCBs by using long-term food-consumption data // Food Addit Contam Part A Chem

Anal Control Expo Risk Assess. 2011. № 28. P. 502–512.

13. Freeman M.D., Kohles S.S. Plasma Levels of Polychlorinated Biphenyls, Non-Hodgkin Lymphoma, and Causation // *J. Environ Public Health*. 2012. № 2012. P. 258981.

14. Giera S., Bansal R., Ortiz-Toro T.M., Taub D.G., Zoeller R.T. Individual polychlorinated biphenyl (PCB) congeners produce tissue- and gene-specific effects on thyroid hormone signaling during development // *Endocrinology*. 2011. № 152. P. 2909–2919.

15. Goncharov A., Pavuk M., Foushee H.R., Carpenter D.O. Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides // *Environ Health Perspect*. 2011. № 119. P. 319–325.

16. Grimm F.A., Hu D., Kania-Korwel I., Lehmler H.J., Ludewig G., Hornbuckle K.C., Duffel M.W., Bergman A., Robertson L.W. Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls (PCBs) // *Crit Rev Toxicol*. 2015. № 45 (3). P. 245–272.

17. Jackson L.W., Courtney D.L., Kostyniak P.J., McGuinness B.M., Buck Louis G.M. Prenatal and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and child size at 24 months of age // *Reprod Toxicol*. 2010. № 29 (1), p. 25.

18. Ma W.M., Gao C., Bell E.M., Druschel C.M., Caggana M., Aldous K.M., Buck Louis G.M., Kannan K. Analysis of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in archived dried blood spots and its application to track temporal trends of environmental chemicals in newborns // *Environ Res*. 2014. № 133. P. 204–210.

19. Meng G., Feng Y., Nie Z., Wu X., Wei H., Wu S., Yin Y., Wang Y. Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China // *Environ Res*. 2015. № 146. P. 125–135.

References

1. Gabdulkhakova I.R., Karimov R.R., Kayumova A.F., Samokhodova O.V. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*, 2015, № 6 (60), pp. 44–48.

2. Gabdulkhakova I.R., Kayumova A.F., Samokhodova O.V. *Meditinskiy vestnik Bashkortostana*, 2016, № 1 (61), pp. 129–132.

3. Zakharov Yu.M., Rassokhin A.G. *Eritroblasticheskiy ostrovok*. [Erythroblastosis island]. Moscow: 2002, 280 p.

4. Zakharov Yu.M., Tishevskaya N.V. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova*, 2004, № 8, pp. 136–137.

5. Zakharov Yu.M. *Dizregulyatsionnaya patologiya sistemy krovi* [Disregulation disorders of blood system]. Gol'dberg E.D., Kryzhanovskiy G.N. (eds), Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009, 431 p.

6. Karimov R.R., Gabdulkhakova I.R., Shamratova A.R., Fazlyakhmetova M.Ya., Ziyakaeva K.R., Samokhodova O.V., Kayumova A.F. *Issledovanie mekhanizmov razvitiya anemii pri vozdeystvii polikhlorirovannykh bifenilov. Sovremennye problemy sistemnoy regulyatsii fiziologicheskikh funktsiy – 4th International Interdisciplinary Conference*. 2015, pp. 298–300.

7. Tishevskaya N.V., Zakharov Yu.M., Golovneva E.S. *Eritropoez i ego regulyatsiya, metody issledovaniya*

eritropoeza v eksperimente. [Erythropoiesis and its regulation, research methods in erythropoiesis], textbook. Chelyabinsk, 2016, 46 p.

8. Aminov Z., Haas R.F., Pavuk M., Carpenter D.O. Analysis of the effects of exposure to polychlorinated biphenyls and chlorinated pesticides on serum lipid levels in residents of Anniston, Alabama. *Environ Health*. 2013. № 12. P. 108.

9. Burns J.S., Williams P.L., Sergeyev O., Korrick S., Lee M.M., Revich B., Altshul L., Del Prato J.T., Humblet O., Patterson D.G., Turner W.E., Needham L.L., Starovoytov M., Hauser R. Serum dioxins and Polychlorinated Biphenyls Are Associated With Growth Among Russian Boys. *Pediatrics*. 2011. № 127 (1). P. 59–68.

10. Dallaire R., Dewailly E., Ayotte P., Forget-Dubois N., Jacobson S.W., Jacobson J.L., Muckle G. Growth in Inuit children exposed to polychlorinated biphenyls and lead during fetal development and childhood. *Environ Res*. 2014. № 134. P. 17–23.

11. Dhakal K., He X., Lehmler H.J., Teesch L.M., Duffel M.W., Robertson L.W. Identification of sulfated metabolites of 4-chlorobiphenyl (PCB3) in the serum and urine of male rats. *Chem Res Toxicol*. 2012. № 25 (12). P. 2796–2804.

12. Feinberg M., Soler L., Contenot S., Verger P. Assessment of seasonality in exposure to dioxins, furans and dioxin-like PCBs by using long-term food-consumption data. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011. № 28. P. 502–512.

13. Freeman M.D., Kohles S.S. Plasma Levels of Polychlorinated Biphenyls, Non-Hodgkin Lymphoma, and Causation. *J. Environ Public Health*. 2012. № 2012. P. 258981.

14. Giera S., Bansal R., Ortiz-Toro T.M., Taub D.G., Zoeller R.T. Individual polychlorinated biphenyl (PCB) congeners produce tissue- and gene-specific effects on thyroid hormone signaling during development. *Endocrinology*. 2011. № 152. P. 2909–2919.

15. Goncharov A., Pavuk M., Foushee H.R., Carpenter D.O. Blood pressure in relation to concentrations of PCB congeners and chlorinated pesticides. *Environ Health Perspect*. 2011. № 119. P. 319–325.

16. Grimm F.A., Hu D., Kania-Korwel I., Lehmler H.J., Ludewig G., Hornbuckle K.C., Duffel M.W., Bergman A., Robertson L.W. Metabolism and metabolites of polychlorinated biphenyls (PCBs). *Crit Rev Toxicol*. 2015. № 45 (3). P. 245–272.

17. Jackson L.W., Courtney D.L., Kostyniak P.J., McGuinness B.M., Buck Louis G.M. Prenatal and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and child size at 24 months of age. *Reprod Toxicol*. 2010. № 29 (1). P. 25.

18. Ma W.M., Gao C., Bell E.M., Druschel C.M., Caggana M., Aldous K.M., Buck Louis G.M., Kannan K. Analysis of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in archived dried blood spots and its application to track temporal trends of environmental chemicals in newborns. *Environ Res*. 2014. № 133, p. 204–210.

19. Meng G., Feng Y., Nie Z., Wu X., Wei H., Wu S., Yin Y., Wang Y. Internal exposure levels of typical POPs and their associations with childhood asthma in Shanghai, China. *Environ Res*. 2015. № 146. P. 125–135.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОСЛЕ ВОЗМЕЩЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КРОВОПОТЕРИ ХОЛОДНЫМ ИЗОТОНИЧЕСКИМ РАСТВОРОМ

¹Крупин А.В., ¹Гоголевский А.С., ¹Шперлинг Н.В., ¹Тяжев К.В., ²Галака А.А., ¹Владимирова О.О.,
¹Алексеева И.И., ¹Юркевич Ю.В.

¹ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, 4), e-mail: gniiivm_2@mil.ru
²ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6)

PATHOMORPHOLOGICAL FEATURES IN PARENCHYMAL INTERNAL ORGANS AFTER REPLENISHMENT OF EXPERIMENTAL BLOOD LOSS BY COLD ISOTONIC SOLUTION

¹Krupin A.V., ¹Gogolevskiy A.S., ¹Shperling N.V., ¹Tiajev K.V., ²Galaka A.A., ¹Vladimirova O.O., ¹Alekseeva I.I.,
¹Yurkevich Y.V.

¹State Scientific Research Test Institute of the military medicine, Saint-Petersburg, Russia (195043, Saint-Petersburg, Lesoparkovaya Street, 4), e-mail: gniiivm_2@mil.ru
²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia (194044, Saint-Petersburg, Ak. Lebedeva Street, 6)

На модели острой массивной кровопотери (до 50% объема циркулирующей крови) выявлены эффекты усиления сосудистой проницаемости в отдельных органах у лабораторных животных (овцы самцы весом 20–25 кг) после внутривенного введения охлажденного до 0°C изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида, по сравнению с применением раствора того же препарата с температурой 20°C. Выявленные патоморфологические особенности паренхиматозных органов необходимо иметь в виду при использовании инфузионных растворов, предназначенных для проведения неотложной помощи на догоспитальных этапах, особенно в условиях отрицательных температур внешней среды.

Ключевые слова: холодный изотонический солевой раствор, острая массивная кровопотеря, патоморфологические изменения легких, почек.

On the model of acute massive blood loss (up to 50% of the circulating blood volume), effects of vascular permeability enhancement in individual organs in laboratory animals (male sheep weighing 20–25 kg) were revealed after intravenous infusion of isotonic (0,9%) sodium chloride solution, Compared with the use of a solution of the same drug at a temperature of 20°C. The revealed pathomorphological features of parenchymatous organs should be borne in mind when using infusion solutions intended for emergency treatment at prehospital stages, especially in conditions of negative ambient temperatures.

Key words: cold isotonic saline, acute massive blood loss, pathological changes in the lungs, kidneys.

Введение

Оказание помощи раненым и пострадавшим в различных географических регионах обуславливает необходимость разработки средств и методов оказания медицинской помощи в соответствующих климатических условиях. Стремительное освоение арктических территорий повышает актуальность разработки средств оказания медицинской помощи в условиях Арктики. Среднегодовая температура воздуха в этом регионе не поднимается выше 0°C, а на побережье арктических морей достигает минус 50,4°C [1]. В настоящее время при низких температурах внешней среды средства и методы оказания первой медицинской помощи в определенной степени вероятности не могут обеспечить эффективность ее проведения в районе чрезвычайной ситуации.

Одним из факторов, влияющим на возможность и эффективность оказания первой медицинской помощи в низкотемпературных условиях, является

опасность переливания холодных растворов, изменение реакций организма на применение лекарственных препаратов и медицинских изделий.

Переливание инфузионных средств на догоспитальных этапах медицинской эвакуации в условиях отрицательных температур представляет проблему, что обусловлено сложностью сохранения физико-химических свойств существующих инфузионных растворов в данных условиях. Кроме того, не всегда представляется возможным обеспечение соответствующих температурных условий для проведения инфузии (+37°C) [2]. Таким образом, не исключается возможность переливания холодных инфузионных растворов в экстренных ситуациях. Известно, что переливание холодных растворов вызывает постинфузионные осложнения (гиперкалиемия, снижение тонуса миокарда, остановка сердца в диастолу) [3]. В связи с этим понимание процессов, происходящих во внутренних органах после вливания холодных растворов, позво-

лит проводить адекватную терапию после эвакуации пострадавшего из зоны чрезвычайной ситуации. Это обосновало цель настоящего исследования.

Цель исследования: выявить патоморфологические особенности паренхиматозных органов при возмещении острой массивной кровопотери внутривенным вливанием изотонического (0,9%) солевого раствора, охлажденного до 0°C, в эксперименте.

Материал и методы

Материалом исследования служили данные, полученные в результате экспериментов на 15 овцах самцах массой 25–30 кг при моделировании массивной кровопотери, для возмещения которой применяли изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида с температурой +20°C и 0°C.

После общего обезболивания путем внутримышечного введения Sol. Zoletili 100 и Sol. Xylazini 2% в соотношении 1/5 из расчета 0,1 мг/кг веса проводили катетеризацию бедренной артерии и яремной вены, накладывали электроды мониторов для оценки показателей сердечно-сосудистой деятельности. В ходе всех манипуляций животное из наркоза не выводилось.

Эксфузию крови в объеме до 50% ОЦК животного (около 50 мл крови в минуту) осуществляли из бедренной артерии.

Внутривенные инфузии изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида осуществляли через 30 мин. после окончания кровопотери в объеме, равном трем объемам эксфузии, путем вливания через катетер в яремную вену животного [4, 5].

За животными наблюдали в течение 24 ч. от момента стабилизации артериального давления до исходного уровня.

Для оценки гемодинамического эффекта лечения использовали показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и частоты дыхательных движений (ЧДД).

По завершении сроков наблюдения всех животных выводили из эксперимента путем передозировки Sol. Zoletili 100 внутривенно.

Для проведения исследований формировали 3 экспериментальные группы по 5 животных в каждой.

Животным 1-й группы (опытной) внутривенно вводили охлажденный до 0°C изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида. Животным 2-й группы (опытной) внутривенно вводили изотонический (0,9%) раствор натрия хлорида с температурой +20°C. Животным 3-й группы (контроль) возмещение кровопотери не проводили [4, 5].

Для гистоморфологического исследования использовали полученные при аутопсии внутренние органы овец (сердце, легкие, печень, надпочечники, почки, селезенку). Химическая фиксация и хранение полученного гистологического материала осуществлялась в 10% нейтральном забуференном растворе формалина. Приготовление гистологических срезов осуществляли с помощью автомата для гистологической проводки и парафиновой инфильтрации карусельного типа STP-120, Thermoshandon (Великобритания). Окрашивание готовых гистологических препаратов выполняли по стандартной методике кра-

сителями гематоксилин и эозин. В дальнейшем полученный материал подвергали микроскопическому исследованию на микроскопе Leica DM 2500. Фото съемку осуществляли с помощью цифровой фотокамеры Leica DFC 490 с программным обеспечением Leica Image Manager.

Результаты и их обсуждение

Восстановление до исходного уровня и стабилизация показателей АД и ЧСС у животных после возмещения кровопотери теплым и холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида происходило примерно в одинаковые сроки (через 1 час после восполнения кровопотери) при отсутствии нормализации показателей у нелеченых животных в течение всего периода наблюдения (26 часов после начала кровопотери).

Через 1 сутки у животных, которым не проводили возмещение кровопотери, наблюдали изменения внутренних органов, характерные для массивной кровопотери. Имело место неравномерное зональное кровенаполнение сосудов системы микроциркуляции большинства органов с узурацией стенок мелких сосудов, увеличением проницаемости капилляров, диапедезными кровоизлияниями, фибриноидностью плазмы. В ткани печени, надпочечников, сердца определяли уменьшение размеров, уплотнение цитоплазмы и ядер паренхиматозных клеток, появление признаков дистрофических изменений. В селезенке кровопотеря проявилась усилением сидерофагии, несвойственным появлением эритроцитов в белой пульпе и пикноморфией части лимфоцитов. В легких повышенная проницаемость сосудов отразилась наличием пристеночной отечной жидкости и диапедезными эритроцитами в части альвеол, умеренным набуханием альвеолярных перегородок на фоне сужения просветов бронхиол, смыкания мышечных пластин альвеолярных ходов в отдельных фокусах паренхимы. Перераспределение крови по сосудам также было характерно и для ткани почек. Отмечалось выраженное неравномерное кровенаполнение тубулярных и клубочковых капилляров с элементами стагирования крови в них при сужении просветов артериолярных сосудов и запусения венозного звена. В подкапсулярных отделах коры доминировали клубочки со спавшимся мочевым пространством, отеком мезангиума. В структурах нефрона юкстамедулярной зоны и мозгового слоя наблюдали очаговый коагуляционный некроз эпителиоцитов канальцевой системы. В головном мозге отмечали узурацию мелких сосудов, появление диапедезных кровоизлияний, отек астроцитарной глии глубоких слоев. Состояние нейронов коры оставалось близким к норме.

Проведение инфузионной терапии изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида (теплым и холодным) по описанной схеме предупреждало развитие некоторых описанных выше патологических состояний внутренних органов. На фоне усиления кровотока снижались дистрофические проявления в паренхиме печени, отмечалось усиление синтетической активности гепатоцитов. Однако количество деструктивных форм клеток к этому сроку оставалось значительным. В надпочечниках, в отличие от

контрольной группы, преобладали эндокриноциты с большим содержанием секреторных вакуолей в клетках клубочковой и пучковой зон. В меньшем количестве определялись погибающие эндокриноциты в сетчатом слое. В ткани селезенки значительно было уменьшено количество сидерофагов. В почках отсутствовали фокусы с тотальным некрозом эпителия извитых канальцев. В сердечной мышце в значительном объеме продолжали определяться кардиомиоциты в состоянии нарушения сократительной способности (асинхронии) с перемежением пучков кардиомиоцитов обычного вида и зигзагообразной формы. Микроучастки миокарда с повышенной плотностью цитоплазмы кардиомиоцитов и пикнозом их ядер определялись на уровне невосполненной кровопотери.

Применение инфузионной терапии усиливало проявления неравномерной воздушности респираторного отдела легких. При полнокровии капилляров наблюдали чередование обширных зон ателектаза и эмфизем. Особенностью применения холодного изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида было некоторое усиление проницаемости капилляров, что проявилось визуализацией с большей частотой альвеол с интерстициальной отечностью перегородок

док и альвеол с пристеночной серозной жидкостью с макрофагальным и эритроцитарным компонентом. Кроме того, наблюдали мелкие фокусы кровоизлияний с частичным купированием кровью нескольких альвеол. В просвете бронхиол таких ацинусов также содержались эритроциты. Мелкие фокусы кровоизлияний наблюдали и в соединительной ткани сосудисто-бронхиальных магистралей на границе с легочной паренхимой. В почках животных, возмещение кровопотери которым проводили холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида, было выявлено увеличение количества белковых шлаков (в том числе эритроцитарных), наблюдаемое в мочевом пространстве клубочков и в части собирательных трубочек (рис. 1 – фрагменты ткани легких и почек животных, получавших инфузионную терапию теплым изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида, через 1 сутки после острой экспериментальной кровопотери в объеме до 50% объема циркулирующей крови, рис. 2 – фрагменты ткани легких и почек животных, получавших инфузионную терапию холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида, через 1 сутки после острой экспериментальной кровопотери в объеме до 50% объема циркулирующей крови).

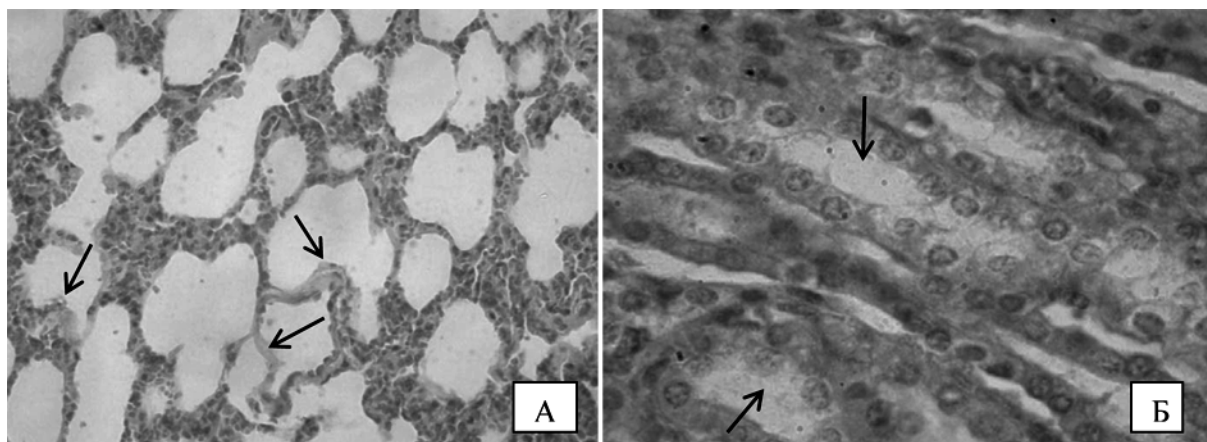
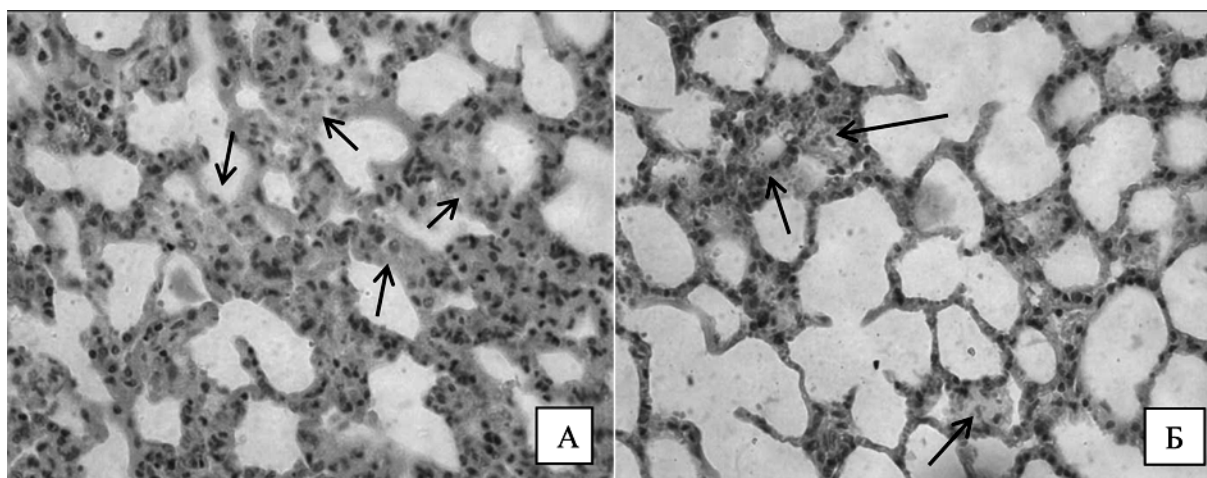


Рис. 1А – Фрагмент легких животного, получавшего инфузионную терапию теплым изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида. Полнокровие капилляров альвеолярных перегородок. Единичные альвеолы с узкой полоской пристеночного экссудата (указано стрелками). Ув. X 400. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци. 1Б – Фрагмент мозгового вещества почек животного, получавшего инфузионную терапию теплым изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида. Свободные просветы собирательных трубочек (указано стрелками). Ув. X 1000. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци



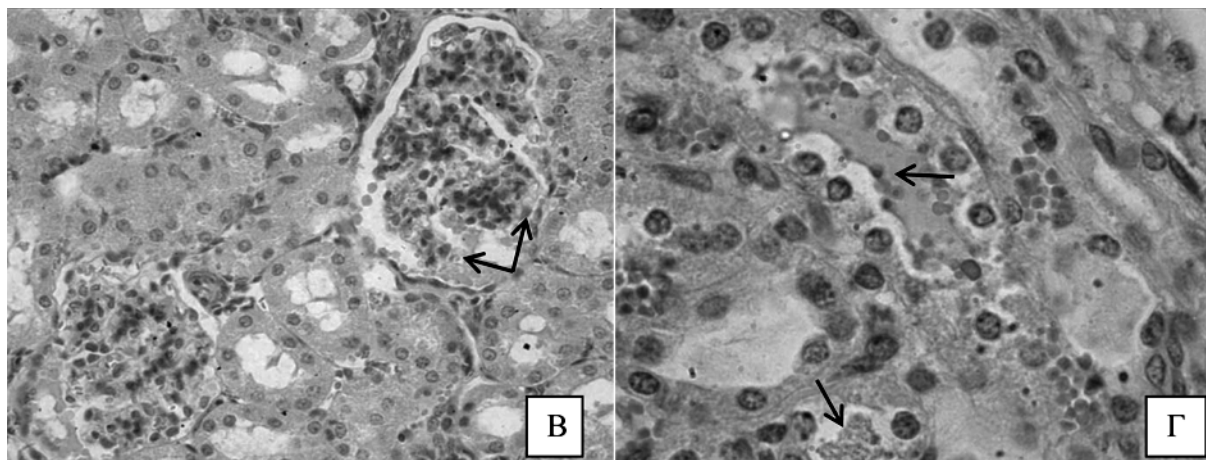


Рис. 2А – Фрагменты ткани легких животного, получавшего инфузионную терапию холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида, с отечными альвеолярными перегородками и пристеночным выпотом (указано стрелками). Ув. X 400. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци. 2Б – Участок легких с отечными альвеолярными перегородками и пристеночным выпотом (указано стрелками) животного, получавшего инфузионную терапию холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида. Ув. X 400. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци. 2В – Фрагмент почек животного, получавшего инфузионную терапию холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида. Белковый и эритроцитарный шлак в просвете клубочка (указано стрелками). Ув. X 400. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци. 2Г – Собираательные трубочки, содержащие эритроцитарный и белковый шлак (указано стрелками) животного, получавшего инфузионную терапию холодным изотоническим (0,9%) раствором натрия хлорида. Ув. X 1000. Окр. гематоксилиом и эозином по Каррацци

Заключение

На модели острой массивной кровопотери (до 50% объема циркулирующей крови) выявлены эффекты усиления сосудистой проницаемости в отдельных органах у лабораторных животных (овцы самцы весом 20–25 кг) после внутривенного вливания охлажденного до 0°C изотонического (0,9%) раствора натрия хлорида, по сравнению с применением того же препарата с температурой 20°C. Выявленные патоморфологические особенности паренхиматозных органов необходимо иметь в виду при использовании инфузионных растворов, предназначенных для проведения неотложной помощи на догоспитальных этапах, особенно в условиях отрицательных температур внешней среды.

Список литературы

1. Мнациканьян А.З., Пономаренко Т.И., Тушнова Л.К. Некоторые проблемы спасания и оказания медицинской помощи военнослужащим в экстремальных условиях арктической зоны России // Актуальные проблемы военной медицины, современные медицинские технологии и медицинская техника двойного назначения. Научно-информационный сборник / Под ред. С.В. Чепура. М.: Бюро оперативной полиграфии, 2015. № 1. С. 223–235.
2. Жибурт Е.Б. Принципы безопасной трансфузии. Учебно-методическое пособие. М., 2005.
3. Сведенцов Е.П. Руководство по трансфузионной медицине. Киров, 1999. 716 с.

4. Военно-полевая хирургия: национальное руководство / Под ред. И.Ю. Быкова, Н.А. Ефименко, Е.К. Гуманенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 206–208.

5. Руководство по военной трансфузиологии / ИД № 02909: утв. нач-ком главного военно-медицинского управления МО РФ. М.: 2005. С. 186–188.

References

1. Mnatsikan'yan A.Z., Ponomarenko T.I., Tushnova L.K. *Aktual'nye problemy voennoy meditsiny, sovremennye meditsinskie tekhnologii i meditsinskaya tekhnika dvoynogo naznacheniya. Nauchno-informatsionnyy sbornik*, S.V. Chepur (ed). Moscow: Byuro operativnoy poligrafii, 2015, № 1, pp. 223–235.
2. Zhiburt E.B. *Printsipy bezopasnoy transfuzii. Uchebno-metodicheskoe posobie* [Principles of safe transfusion]. Moscow, 2005.
3. Svedentsov E.P. *Rukovodstvo po transfuzionnoy meditsine*. [Guide to transfusion medicine]. Kirov, 1999, 716 p.
4. Bykova I.Yu., Efimenko N.A., Gumanenko E.K. (eds). *Voенно-polevaya khirurgiya: natsional'noe rukovodstvo* [Military surgery: national guidance]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, pp. 206–208.
5. *Rukovodstvo po voennoy transfuziologii* [Manual of military transfusion service] / ID № 02909: approved by Chief of military-medical management MO the Russian Federation. Moscow: 2005, pp. 186–188.

ГЕНЕРАТОРЫ ОКСИДА АЗОТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹Мартусевич А.К., ²Разумовский А.В.

¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия (603155, г. Нижний Новгород, Верхневолжская наб., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

²ГБУЗ НО «Городская больница № 13 Автозаводского района» Нижний Новгород, Россия (603000, г. Нижний Новгород, ул. Патриотов, 51), e-mail: info@hosp13.nnov.ru.

GENERATORS OF NITRIC OXIDE FOR MEDICINE: MODERN STATE-OF-ART

¹Martusevich A.K., ²Razumovsky A.V.

¹Privolzhsky Federal Medical Research Centre, Nizhny Novgorod, Russia (603155, Nizhny Novgorod, Verhne-Volzhsкая emb., 18), e-mail: cryst-mart@yandex.ru

² City hospital № 13, Nizhny Novgorod, Russia (603000, Nizhny Novgorod, Patriotov st., 51), e-mail: info@hosp13.nnov.ru

Целью данного обзора явился комплексный анализ состояния технических средств для NO-терапии, а также основных потенциальных механизмов реализации ее действия на биосистемы. Охарактеризованы существующие варианты проведения NO-терапии, в том числе особенности применения для этой цели баллонов с оксидом азота, а также ингаляционных и «общемедицинских» генераторов. Кратко приведены сведения о биологических эффектах экзогенного монооксида азота при ингаляционном применении, разделяемых на локальные и системные. Эта информация позволяет заключить, что к настоящему времени имеется определенный спектр оборудования и технологий, обеспечивающих применение экзогенного оксида азота, однако это касается лишь ингаляционного применения. В то же время NO-медицина в настоящее время находится на этапе становления, а свободнорадикальная медицина требует дополнительных экспериментальных и клинических изысканий.

Ключевые слова: оксид азота, генераторы, биологические эффекты.

The aim of this review is complex analysis of technical devices for NO-therapy and general potential mechanisms of its influence on biological systems. Present variants of NO-therapy realization, including the use of balloons with gaseous NO or special (inhalatory) and non-specific generators of nitric monoxide, is characterized. Data about biological effects of exogenous (inhalation) nitric oxide are shortly demonstrated. These effects are divided into local and systemic. So, at present we have some devices and technologies for the use of exogenous nitric oxide, but it is realized only for inhalations.

Key words: nitric oxide, generators, biological effects.

В последние годы относительно новое научное направление – биология оксида азота [1, 2] – дает начало еще одному – NO-медицине. Это обусловлено отчетливым пониманием многогранной биорегуляторной роли соединения, реализующейся практически во всех функциональных системах организма [1–6]. Более того, изучение эффектов оксида азота в живых системах открывает эпоху новых биорегуляторных молекул-газотрансмиттеров, к которым также относятся H₂S и CO [4, 7, 8], однако последние еще достаточно слабо исследованы для планирования их клинических параметров. В то же время имеют место попытки тестового введения добровольцам с гипертонической болезнью физиологического донора H₂S с положительным результатом [4]. Несмотря на это, фактически единственным представителем семейства газотрансмиттеров, клинические возможности которого однозначно широки, остается на данный момент лишь NO [4, 6, 8–11].

С другой стороны, необходимы специализированные технические средства и/или фармакологические субстанции, обеспечивающие поступление в организм экзогенного NO [2, 12–14]. В настоящее время преобладающим вариантом последнего является ингаляционная NO-терапия [15–21]. Для ее осу-

ществления обязательным условием служит наличие генераторов соединения, адаптированных для медицинского применения [13, 15]. С другой стороны, информация о подобных аппаратах и вызываемых ими биологических эффектах достаточно скудна. Поэтому целью данного обзора явился комплексный анализ состояния технических средств для NO-терапии, а также основных потенциальных механизмов реализации ее действия на биосистемы.

I. Варианты получения NO-содержащей газовой смеси.

Принципиально способы получения газовой смеси, содержащей определенную концентрацию оксида азота, для лечебных целей можно разделить на 3 группы:

1. Использование баллонов с NO

Данный вариант в качестве положительных сторон имеет отсутствие требований к наличию генераторного оборудования и относительную доступность технологии [17, 18, 20]. С другой стороны, у указанного подхода присутствуют многочисленные недостатки, основными среди которых являются:

- необходимость наличия специальных условий для хранения баллона;

- затруднения точной дозировки объема газа;
- возможность изменения состава газовой смеси при хранении;
- зависимость от поставок требуемого количества баллонов.

Кроме того, велика вероятность возгорания и взрывоопасность, а образующийся в результате быстрого окисления NO кислородом воздуха NO₂ высокотоксичен [2, 8, 10]. В связи с этими причинами применение баллонного NO достаточно ограничено.

2. Применение специализированных ингаляционных генераторов NO

В настоящее время преимущественно за рубежом, с учетом достаточно широкого распространения в ряде стран ингаляционной NO-терапии бронхо-легочной патологии у детей и взрослых (острый респираторный дистресс-синдром [18, 20], легочная гипертензия [21], пневмония [17] и др.), получают развитие портативные и стационарные генераторы, создающие NO-содержащую газовую смесь для ингаляционного применения [13, 15]. К преимуществам данного класса приборов следует отнести возможность четкого дозирования концентрации соединения и подаваемого объема газа, независимость от производителей и поставщиков баллонов NO и т.д. В то же время специализированность этих систем не позволяет их использовать для реализации других путей введения оксида азота [14, 15]. Кроме того, данные аппараты недостаточно полно стандартизированы по содержанию в газовом потоке иных компонентов, а также слабо изучено их биологическое действие на различных моделях [3]. Не учитывается и контроль влияния подобного варианта NO-терапии на текущий уровень соединения в крови и тканях [22].

3. Генераторы NO «общемедицинского назначения»

К этой, на данный момент сравнительно небольшой, группе аппаратных средств относятся на территории РФ лишь 2 генератора: воздушно-плазменный генератор «Плазон», разработанный в МФТИ им. Баумана [23–25], и экспериментальный генератор оксида азота, созданный в РФЯЦ-ВНИИЭФ (г. Саров) [13].

Указанные приборы имеют существенные отличия. Исходно аппарат «Плазон» был разработан для наружной обработки ран различного происхождения NO-содержащим газовым потоком. Несколькими коллективами исследователей было показано, что применение прибора способствует стимуляции регенеративных процессов [23–25]. В то же время его действие на другие биосистемы неоднозначно вследствие высокой концентрации оксида азота и присутствия существенного количества озона и других активных форм кислорода [14], способных образовываться как побочные продукты при электросинтезе NO в плазменном разряде. Это приводит к возникновению выраженного окислительного стресса, ингибированию ферментов энергетического обмена, детоксикации и к другим негативным эффектам *in vitro* (на образцах крови [26]). Следовательно, рассматриваемый генератор имеет достаточно ограниченную область применения, не включающую системное воздействие.

Указанные ограничения, по нашему мнению, обусловлены избыточной действующей концентрацией NO (500 ppm и выше) и присутствием АФК [14], способных в совокупности формировать пероксинитрит – высокотоксичный для биосистем окислитель [27, 28].

Для устранения этих обстоятельств, затрудняющих системное применение NO-терапии, в г. Сарове был создан принципиально новый генератор NO, образующий соединение в низких концентрациях (менее 100 ppm) и не содержащий примеси АФК [13]. По его системному использованию, в т.ч. в варианте ингаляционной терапии, получены позитивные результаты [15, 19, 26, 29]. В целом в настоящее время имеется широкий ассортимент различных технологий, обеспечивающих экзогенную коррекцию NO-метаболизма организма.

II. Биологические эффекты экзогенного NO при ингаляционном применении.

Эффекты, возникающие при проведении ингаляций NO-содержащей газовой смеси, можно условно подразделить на две основных группы: локальные и системные (рис.1).



Рис.1. Классификация биологических эффектов ингаляций NO, возникающих при действии низких концентраций соединения

Под «локальными» эффектами мы понимаем непосредственное действие вдыхаемого оксида азота, реализующееся в структурах легких и сопряженном с ними сосудистом русле. В свою очередь данная группа эффектов также неоднородна и включает метаболические и функциональные компоненты. В экспериментальных исследованиях показано, что метаболическое действие газообразного NO в физиологической концентрации (до 50 ppm) преимущественно связано с умеренной активацией интенсивности процессов перекисного окисления липидов в ткани органа при сохранности резервов антиоксидантных систем [15]. Этот аспект NO-терапии пока слабо учитывается при формировании показаний к ее назначению.

В настоящее время наибольшее внимание практикующих врачей привлекает второй компонент действия ингаляционного NO – функциональный [18]. Он в первую очередь связан с вазодилаторными свойствами соединения [1, 4, 7, 9, 30], что позволяет оксиду азота проявлять саногенетическое действие при состояниях, ассоциированных с нарушениями легочной вентиляции и легочного кровотока различного генеза (в частности, острый респираторный дистресс-синдром, легочная гипертензия и др. [17, 18]). Следует особо отметить, что при использовании для ингаляций низких концентраций NO на первый план действительно выходит второй (функциональный) компонент эффекта вещества. Напротив, при проведении ингаляций средними и высокими дозами оксида азота (>100 ppm) превалируют метаболические компоненты, запускаемые быстрым синтезом пероксинитрита в условиях переизбытка NO [9, 27, 28]. Данное токсичное соединение с крайне высоким окислительным потенциалом инициирует выраженную стимуляцию липопероксидации вплоть до развития окислительного стресса [27, 28]. Подобный характер метаболического ответа препятствует формированию NO-зависимой релаксации сосудов [4]. Все вышеперечисленное предопределяет невозможность использования данного диапазона концентраций для ингаляционного применения.

Вторая группа эффектов ингаляций NO, обозначаемая как «системные», связана с частичным транспортом соединения через аэрогематический барьер [10, 31, 32] и возникновением в крови под действием NO вторичных соединений [8, 16, 33]. Согласно точке зрения ряда зарубежных авторов в качестве подобного мессенджера выступает нитрозогемоглобин [10, 31, 34, 35]. В то же время данное вещество обладает высокой устойчивостью, слабо диссоциирует в крови [27]. Это обстоятельство затрудняет реализацию системного действия NO за счет сложности его высвобождения. На данном основании более предпочтительными кандидатами на роль мессенджеров служат физиологические депонирующие соединения – динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы [11, 27, 36]. Выполняя в организме функцию депо оксида азота, данные вещества относительно легко присоединяют и высвобождают NO [11, 29], за счет чего и могут опосредовать его эффекты, возникающие при ингаляционном применении. Их, как и «локальные», можно дополнительно подразделить на метаболические и функциональные. Согласно нашим данным и результатам, полученным другими исследователями, ингаляции низких концентраций оксида азота обеспечивают умеренную активацию липопероксидации,

не влекущую за собой дефицит антиоксидантных резервов плазмы крови и эритроцитов, стимуляцию энергетического обмена эритроцитов, а также детоксикационных ферментных систем [15, 19, 26]. Особый интерес представляет умеренное активирующее действие ингаляций NO на каталитические свойства альдегиддегидрогеназы – единственного фермента, обеспечивающего биodeградацию органических нитратов до NO [37]. Это свидетельствует о наличии феномена субстратной активации альдегиддегидрогеназы оксидом азота [38]. Интерес также представляет гипергликемическое действие NO, проявляющееся как при краткосрочном, так и при длительном курсе ингаляционного введения соединения.

Характеризуя функционально-метаболические эффекты ингаляционного оксида азота, следует в первую очередь обратить внимание на состояние микроциркуляции. Выявлено, что даже применение низких концентраций NO демонстрирует умеренное угнетение интенсивности кровотока по мелким сосудам, фиксируемое по динамике интегрального параметра – показателя микроциркуляции, причем оно имеет место как при краткосрочном, так и при длительном курсе ингаляций NO и является дозозависимым. Интересно заметить, что этот эффект лезжит и в основании местного применения аппарата «Плазон» [39], генерирующего высокие концентрации оксида азота в газовом потоке, что обеспечивает его клиническую применимость при ряде патологических состояний и заболеваний [23–25, 40]. На этом фоне участие регуляторных факторов, определяющих характер микроциркуляции, после курса изучаемого воздействия изменяется непропорционально. Так, введение экзогенного оксида азота закономерно приводит к нарастанию значимости эндотелиального фактора, однако этот эффект присутствует только после нескольких первых процедур. В дальнейшем превалирует элевация других «внутренних» механизмов регуляции – нейрогенного и миогенного.

Принципиально иной ответ обнаруживается при использовании высоких концентраций NO. С учетом негативности ответа биосистем на крайне высокие концентрации соединения (500–800 ppm) уже при тестировании *in vitro* изучено действие лишь свободного оксида азота в диапазоне концентраций 20–100 ppm NO [19, 26]. Максимальная из изученных концентрация соединения вызывает умеренное угнетение энергетического и окислительного метаболизма крови, причем механизм этих сдвигов, по нашему мнению, аналогичен описанному в отношении локальных метаболических эффектов [19]. Указанные метаболические трансформации сопровождаются и функциональными, включающими, в частности, снижение интенсивности микроциркуляции, создание предпосылок для развития «синдрома обкрадывания» [41] (по динамике показателя шунтирования). Эти тенденции особенно отчетливо просматриваются при проведении длительного курса ингаляций NO (30 дней). В то же время аналогичной была и скорость восстановления после ингаляций соединения: на 60-е сутки после применения низких концентраций оксида азота функционально-метаболический статус организма экспериментальных животных практически не отличался от исходного, тогда как при использовании более высокой концентрации NO (100 ppm) к данному сроку наблюдений регистрировали только частичное его восстановление.

Заключение

Таким образом, анализ современного состояния формирующегося научного направления – NO-медицины – позволяет заключить, что к настоящему времени имеется определенный спектр оборудования и технологий, обеспечивающих применение экзогенного оксида азота, однако это касается лишь ингаляционного применения.

С другой стороны, клиническая эффективность и понимание фундаментальных механизмов реализации эффектов NO даже в случае ингаляционного введения требует проведения дальнейших исследований. При этом не разработан вопрос индивидуализации назначения оксида азота, т.к. отсутствуют подобные средства и методы. Именно это обстоятельство и предопределяет неоднозначность результата многих клинических исследований данного профиля.

Кроме того, остается слабо изученным вопрос о других путях применения экзогенного оксида азота. В целом NO-медицина в настоящее время находится на этапе становления, а свободнорадикальная медицина требует дополнительных экспериментальных и клинических изысканий.

Список литературы

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 3–5.
2. Граник В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств. М.: Вузовская книга, 2004.
3. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2003. № 7. С. 32–36.
4. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. с соавт. // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 4. С. 53–73.
5. Костюк В.А., Потапович А.И. Биорадикалы и биоантиоксиданты. Минск: БГУ, 2004.
6. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2008.
7. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. с соавт. // Успехи физиологических наук. 2007. Т. 38, № 4. С. 39–58.
8. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. // Exp. Biol. Med. 2006. Vol. 231. P. 343–365.
9. Kalyanaraman B. // Redox biology. 2013. № 1. P. 244–257.
10. LeCras T.D., McMurthy I.F. // Am. J. Physiol. 2001. Vol. 280, № 4. P. 1575–1582.
11. Vanin A.F. // Nitric Oxide Biol. Chem. 2009. Vol. 21. P. 136–149.
12. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. // Успехи биологической химии. 2009. Т. 49. С. 341–385.
13. Карелин В.И., Буранов С.Н., Пименов О.А. и др. // Медиаль. 2013. № 4. С. 46.
14. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Ванин А.Ф. // Медицинская физика. 2012. № 4. С. 80–86.
15. Мартусевич А.К., Перетягин С.П., Соловьева А.Г., Мартусевич А.А., Плеханова А.Д. // Биофизика. 2016. Т. 61, № 1. С. 165–171.
16. Gries A., Bode C., Peter K. et al. // Circulation. 1998. Vol. 97. P. 1481–1487.
17. Kincella J.P. // New England Journal. 2006. Vol. 355. P. 354–364.
18. Kumar P. et al. // Pediatrics. 2014. Vol. 133, № 1. P. 164–170.

19. Martusevich A.K., Samodelkin A.G., Solov'eva A.G., Karimova R.G., Plekhanova A.D. // Asian Journal of Biochemical and Pharmaceutical Research. 2015. Vol. 5, № 2. P. 130–135.

20. Mathisen D.J., Kuo E.Y., Hahn C. et al. // Ann. Thor. Surg. 1998. Vol. 66. P. 1894–1902.

21. Ricciardi M.J., Knight B.P., Martinez F.J., Rubenfire M. // Journal of the American College of Cardiology. 1998. Vol. 32. P. 1068–1073.

22. Hall C.N., Garthwaite J. // Nitric Oxide Biol. Chem. 2009. Vol. 12. P. 92–103.

23. Ланутан Д.Г. и др. // Медицинская физика. 2012. № 1. С. 61–68.

24. Лунатов К.В., Сопромадзе М.А., Шехтер А.Б. и др. // Хирургия. 2002. № 2. С. 41–43.

25. Shekhter A.B., Serezhenkov V.A., Rudenko T.G. et al. // Nitric oxide. 2005. Vol. 12. P. 210–219.

26. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П., Карелин В.И., Селемир В.Д. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158, № 7. С. 40–42.

27. Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. // Nitric Oxide Biol. Chem. 2008. Vol. 18. P. 37–46.

28. van der Vliet A. et al. // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 7617–7625.

29. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Ашихмин С.П., Перетягин С.П. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015. Т. 101, № 2. С. 180–188.

30. Gryglewsky R.J., Minuz P. Nitric Oxide. Basic Research and Clinical Application. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington, IOS Press, 2001.

31. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. // Eur. J. Pharmacol. 2006. Vol. 533. P. 222–239.

32. Young I.S., Woodside J.V. // J. Clin. Pathol. 2001. Vol. 54. P. 176–186.

33. Lee S., Acosta T.J., Nakagawa Y., Okuda K. // J. Reprod. Dev. 2010. Vol. 56, № 4. P. 454–459.

34. Mohr S., Hallak H., de Boitte A. et al. // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 9427–9430.

35. Young M.E., Radda G.K., Leighton B. // Biochem. J. 1997. Vol. 322. P. 223–228.

36. Tsuura Y., Shida H., Shinomura T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1998. Vol. 252. P. 34–38.

37. DeMaster E.G., Redfern B., Quast B.J., Dahlseid T., Nagasawa H.T. // Alcohol. 1997. Vol. 14, № 2. P. 181–189.

38. Мартусевич А.К., Соловьева А.Г., Перетягин С.П. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2014. № 11. С. 60–65.

39. Ванин А.Ф., Манухина Е.Б., Малышев И.Ю. и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 12. С. 626–630.

40. Ефименко Н.А., Хрупкин В.И., Марахонич Л.А. и др. // Военно-медицинский журнал. 2005. № 5. С. 51–54.

41. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. // Physiol. Rev. 2005. Vol. 85. P. 1093–1120.

References

1. Vanin A.F. Oksid azota v biomedicinskih issledovanijah, *Vestnik RAMN*, 2000, № 4, p. 3–5.
2. Granik V.G., Grigor'ev N.B. Oksid azota (NO). *Novyj put' k poisku lekarstv*. [Nitric oxide (NO). New way to drug discovery] M.: Vuzovskaja kniga, 2004.
3. Vanin A.F., Manuhina E.B., Malyshev I.Ju. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2003, № 7, p. 32–36.

4. Gusakova S.V., Kovalev I.V., Smaglij L.V. i dr. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 2015, vol. 46, № 4, p. 53–73.
5. Kostjuk V.A., Potapovich A.I. *Bioradikaly i bioantioksidanty* [Bioradicals and bioantioxidants]. Minsk: BGU, 2004.
6. Men'shnikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar' I.A., Trufakin V.A. Okislitel'nyj stress. *Patologicheskie sostojanija i zabojevanija*. [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases] Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe izdatel'stvo, 2008.
7. Reutov V.P., Ohotin V.E., Shuklin A.V. i dr. *Uspehi fiziologicheskikh nauk*, 2007, vol. 38, № 4, p. 39–58.
8. Manukhina E.B., Downey H.F., Mallet R.T. *Exp. Biol. Med.*, 2006, vol. 231, p. 343–365.
9. Kalyanaraman B. *Redox biology*, 2013, № 1, p. 244–257.
10. LeCras T.D., McMurthy I.F. *Am. J. Physiol.*, 2001, vol. 280, № 4, p. 1575–1582.
11. Vanin A.F. *Nitric Oxide Biol. Chem.*, 2009, vol. 21, p. 136–149.
12. Vladimirov Ju.A., Proskurina E.V. *Uspehi biologicheskoy himii*. 2009. T. 49. S. 341–385.
13. Karelin V.I., Buranov S.N., Pimenov O.A. i dr. *Medial'*, 2013, № 4, p. 46.
14. Martusevich A.K., Peretjagin S.P., Vanin A.F. *Medicinskaja fizika*, 2012, № 4, p. 80–86.
15. Martusevich A.K., Peretjagin S.P., Solov'eva A.G., Martusevich A.A., Plehanova A.D. *Biofizika*, 2016, vol. 61, № 1, p. 165–171.
16. Gries A., Bode C., Peter K. et al. *Circulation*, 1998, vol. 97, p. 1481–1487.
17. Kincella J.P. *New England Journal*, 2006, vol. 355, p. 354–364.
18. Kumar P. et al. *Pediatrics*. 2014, vol. 133, № 1, p. 164–170.
19. Martusevich A.K., Samodelkin A.G., Solov'eva A.G., Karimova R.G., Plekhanova A.D. *Asian Journal of Biochemical and Pharmacuetical Research*, 2015, vol. 5, № 2, p. 130–135.
20. Mathisen D.J., Kuo E.Y., Hahn C. et al. *Ann. Thor. Surg.*, 1998, vol. 66, p. 1894–1902.
21. Ricciardi M.J., Knight B.P., Martinez F.J., Rubenfire M. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, vol. 32, p. 1068–1073.
22. Hall C.N., Garthwaite J. *Nitric Oxide Biol. Chem.*, 2009, vol. 12, p. 92–103.
23. Lapitan D.G. i dr. *Medicinskaja fizika*, 2012, № 1, p. 61–68.
24. Lipatov K.V., Sopromadze M.A., Shehter A.B. i dr. *Hirurgija*, 2002, № 2, p. 41–43.
25. Shekhter A.B., Serezhenkov V.A., Rudenko T.G. et al. *Nitric oxide*, 2005, vol. 12, p. 210–219.
26. Martusevich A.K., Solov'eva A.G., Peretjagin S.P., Karelin V.I., Selemir V.D. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2014, vol. 158, № 7, p. 40–42.
27. Shumaev K.B., Gubkin A.A., Serezhenkov V.A. et al. *Nitric Oxide Biol. Chem.*, 2008, vol. 18, p. 37–46.
28. van der Vliet A. et al. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, p. 7617–7625.
29. Martusevich A.K., Solov'eva A.G., Ashihmin S.P., Peretjagin S.P. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova, 2015, vol. 101, № 2, p. 180–188.
30. Gryglewsky R.J., Minuz P. *Nitric Oxide. Basic Research and Clinical Application*. Amsterdam, Berlin, Oxford, Tokyo, Washington, IOS Press, 2001.
31. Rahman I., Biswas S.K., Kode A. *Eur J. Pharmacol.*, 2006, vol. 533, p. 222–239.
32. Young I.S., Woodside J.V., *J. Clin. Pathol.*, 2001, vol. 54, p. 176–186.
33. Lee S., Acosta T.J., Nakagawa Y., Okuda K. *J. Reprod. Dev.*, 2010, vol. 56, № 4, p. 454–459.
34. Mohr S., Hallak H., de Boitte A. et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, p. 9427–9430.
35. Young M.E., Radda G.K., Leighton B. *Biochem. J.*, 1997, vol. 322, p. 223–228.
36. Tsuura Y., Shida H., Shinomura T. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, vol. 252, p. 34–38.
37. DeMaster E.G., Redfern B., Quast B.J., Dahlseid T., Nagasawa H.T. *Alcohol*, 1997, vol. 14, № 2, p. 181–189.
38. Martusevich A.K., Solov'eva A.G., Peretjagin S.P. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*, 2014, № 11, p. 60–65.
39. Vanin A.F., Manuhina E.B., Malyshev I.Ju. i dr. *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*, 2006, № 12, p. 626–630.
40. Efimenko N.A., Hrupkin V.I., Marahonich L.A. i dr. *Voenno-medicinskij zhurnal*, 2005, № 5, p. 51–54.
41. Stanley W.C., Recchia F.A., Lopaschuk G.D. *Physiol. Rev.*, 2005, vol. 85, p. 1093–1120.

УДК 612.112.9.91

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ГИСТАМИНА НА ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ПОДВЕРГНУТЫХ ТЕМПЕРАТУРНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ (IN VITRO)

¹Худяков А.Н., ²Патурова И.Г., ¹Соломина О.Н., ¹Зайцева О.О., ¹Безмельцева О.О., ¹Ковалькова М.И., ¹Полежаева Т.В., ³Ветошкин К.А.

¹ФГБУН Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Сыктывкар, Россия (167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, 50), e-mail: ddc@yandex.ru

²ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: paturova_ig@mail.ru

³ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. Красноармейская, 72), e-mail: kostyavetoshkin@yandex.ru.

STUDY OF HISTAMINE EFFECT ON THE INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION IN HUMAN BLOOD NEUTROPHILS AFTER BEING EFFECTED BY TEMPERATURE (IN VITRO)

¹Khudyakov A.N., ²Paturova I.G., ¹Solomina O.N., ¹Zaitseva O.O., ¹Bezmeltseva O.O., ¹Kovalkova M.I., ¹Polezhaeva T.V., ³Vetoshkin K.A.

¹Physiology Institute of Komi Scientific Center affiliated to the Ural Branch of the RAS, Syktyvkar, Russia (167982, Komi Republic, Syktyvkar, Pervomayskaya Street, 50), e-mail: ddic@yandex.ru

²Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: paturova_ig@mail.ru

³Kirov research Institute of Hematology and Blood Transfusion of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Kirov, Russia (610027, Kirov, Krasnoarmeyskaya Street, 72), e-mail: kostyavetoshkin@yandex.ru.

Характер и масштабы производства активированных форм кислорода (АФК) нейтрофилами в ответ на различные стимулы являются предметом обширных исследований. Модуляция функции нейтрофилов гистамином применима к различным моделям заболеваний.

С помощью хемилюминесцентного метода изучено влияние гистамина (10^{-2} – 10^{-5} моль/л) на степень активации НАДФН-оксидазы мембран нейтрофилов периферической крови человека, в том числе после температурного воздействия ($+45^{\circ}\text{C}$, $+2^{\circ}\text{C}$, -2°C). Показано, что чувствительность нейтрофилов к гистамину повышается после экспозиции клеток при $+2^{\circ}\text{C}$ или $+45^{\circ}\text{C}$. Возможность температурной модуляции активности НАДФН-оксидазы нейтрофилов через рецепторы к гистамину может стать новым путем управления механизмами иммунитета в условиях *in vitro*.

Ключевые слова: нейтрофилы, радикальная активность, НАДФН-оксидаза, гистамин, охлаждение до -2°C , экспозиция при $+45^{\circ}\text{C}$, экспозиция при $+2^{\circ}\text{C}$.

The amount of ROS produced by neutrophils and nature of their production in response to various stimuli are the subject of extensive research. Modulation of neutrophil function by histamine is applicable to various disease models.

Effect of histamine (10^{-2} – 10^{-5} mol/l) on the degree of activation of neutrophil NADPH oxidase blood membranes (including after exposure to temperature $+45^{\circ}\text{C}$, $+2^{\circ}\text{C}$ and -2°C) has been studied by using chemiluminescence method. It has been shown that thermal effects increases the indicators of lipid peroxidation and antioxidant activity level of neutrophils. The ability of temperature modulation of the activity of neutrophil NADPH-oxidase by histamine receptors can become a new way to control immune mechanisms *in vitro*.

Key words: neutrophils, radical activity of NADPH-oxidase, histamine, cooled to -2°C , exposure at $+45^{\circ}\text{C}$, exposure at $+2^{\circ}\text{C}$.

Введение

Являясь основным медиатором воспалительного процесса в организме, гистамин участвует в регуляции центральных звеньев воспаления – функционального состояния нейтрофилов и интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембранах нейтрофилов, увеличивая или снижая таким образом функциональную активность клеток, гистамин способен участвовать в регуляции уровня активных кислородных метаболитов в крови [14]. Эффекты гистамина опосредованы четырьмя типами рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCRs, или G-protein-coupled receptors), три из которых (H_1 -, H_2 - и H_4 -) экспрессированы на иммунных клетках, в том числе нейтрофилах [2].

Основная масса существующих исследований посвящена изучению влияния H_1 - и H_2 -рецепторов гистамина на иммунные реакции [1, 3, 6, 7]. Обусловлено это более ранними сроками обнаружения данных популяций рецепторов на клетках и, как следствие, большим количеством действующих фармакологических способов воздействия. Гистамин может вызывать сложную сеть межклеточных взаимодействий за счет четырех особых рецепторов (H_1 - H_4) по причине наличия специфических внутриклеточных сайтов связывания (скорее всего, члены семейства цитохрома P450), а также мембранного переносчика – транспортера органических катионов [8]. Пути взаимодей-

ствия между различными клетками зависят от стадии дифференцировки или активации клеток-мишеней, что добавляет дополнительную степень сложности в системе. По этой причине опубликованные данные зачастую противоречивы и варьируются в зависимости от конкретного типа клеток или отклика реакции и используемых экспериментальных подходов. Многими работами доказывается, что как гистамин, так и его природные и синтетические аналоги оказывают супрессорное воздействие на исследуемые клетки, в частности, выявлено ингибирующее влияние гистамина и гистаминоподобных веществ на продукцию реактивных форм кислорода и на окислительные ферменты клеток [5]. Однако встречаются и прямо противоположные результаты исследований как на клетках животных, так и на нейтрофилах человека. Так, выявлено, что в низких концентрациях ($\sim 10^{-6}$ моль/л) при взаимодействии с H_1 -рецепторами на мембране нейтрофилов гистамин вызывает респираторный взрыв, сопровождающийся выбросом в кровь активных форм кислорода (АФК), инициирующих перекисное окисление липидов (ПОЛ). В более высоких концентрациях ($\sim 10^{-5}$ моль/л) этот биогенный амин через H_2 -рецепторы снижает хемилюминесцентный (ХЛ) ответ нейтрофилов, а также оказывает противовоспалительное действие [16]. Следует сказать, что в настоящее время выявлено разнонаправленное влияние данных типов рецепторов гистамина на функци-

ональное состояние иммунных клеток. В частности, с помощью люцигенинзависимой хемилюминесценции установлено, что через гистаминовые рецепторы реализуется не только активация НАДФН-оксидазы, но и снижение активности миелопероксидазы [14].

Многими исследователями отмечалось, что эффект гистамина на нейтрофилы и прочие иммунные клетки не может быть обусловлен лишь присутствием H_1 - и H_2 -рецепторов, обосновывая это тем, что их количество в абсолютном значении и для данных клеток невелико. В связи с этим долгое время исследовались дополнительные источники влияния на иммунные клетки. Результатом данных работ явилось обнаружение новой популяции гистаминовых рецепторов H_4 на клетках костного мозга и впоследствии на иммунных клетках [7]. Так, экспрессия данной популяции рецепторов фармакологически доказана на тучных клетках, эозинофилах, дендритных клетках, клетках Лангерганса, НК-клетках (натуральные киллеры), моноцитах, лимфоцитах (подсемейство Т-клеток), кератиноцитах, фибробластах и нейтрофилах [5]. Изучение влияния гистамина посредством рецепторов данного типа на физиологическую активность нейтрофилов также выявило подавляющий эффект, в частности, у нейтрофилов блокируется адгезивно-зависимая дегрануляция и обнаруживается противовоспалительный эффект. Это также доказывается экспериментальными данными, согласно которым гистамин заметно снижает нейтрофилию и выделение фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в модели перитонита у подопытных животных [4]. Однако многие авторы связывают в одну цепь появление воспалительной активности, ее поддержание и даже усиление именно с увеличением в данной области общего количества H_4 -рецепторов посредством как изменения, так и увеличения клеток, содержащих данный тип рецептора. Помимо этого отмечается иммуномодуляторная роль H_4 -рецепторов в производстве цитокинов [9]. Однако экспрессия H_4 -рецепторов на нейтрофилах до сих пор не является окончательно утвержденной точкой зрения. По-видимому, некоторые, если не все, из специфически наблюдаемых эффектов H_4 -рецепторов гистамина в нейтрофилах могут быть опосредованы другими типами клеток. Например, Takeshita et al. [10] представили доказательства критической роли H_4 -рецепторов гистамина в тучноклеточно-зависимом рекрутинге нейтрофилов. Точно так же Thurmond et al. [9] сообщили, что селективный антагонист H_4 -рецептора гистамина, соединение JNJ7777120, существенно блокирует нейтрофильную инфильтрацию в модели зимозан-индуцированного перитонита мышей. Также сообщается, что эта модель тучноклеточно-зависимая, это предполагает, что действие этого соединения так же может быть опосредовано тучными клетками.

Несмотря на большое количество имеющихся данных, нельзя утверждать однозначно об угнетающем либо стимулирующем влиянии гистамина непосредственно на нейтрофилы как клетки неспецифической защиты организма.

Целью данной работы явилось изучение влияния гистамина на интенсивность перекисного окисления липидов нейтрофилов крови человека, подвергнутых температурному воздействию (*in vitro*).

Материал и методы

В качестве объекта исследования использовали лейкоциты крови человека, полученные из крови доноров-добровольцев (39 ± 10 лет) путем цитафереза (2500 об/мин с охлаждением 5 минут, Sorvall, США), с их информированного согласия. Количество лейкоцитного концентрата в среднем составляло $21,0 \pm 2,0$ мл. Данная трансфузионная среда с высоким содержанием лейкоцитов (27 000–32 000 в 1 мкл) имела незначительную примесь эритроцитов, тромбоцитов, стволовых клеток и плазмы.

В работе использован раствор дигидрохлорид гистамина (Sigma-Aldrich, Германия) в концентрациях от 10^{-2} до 10^{-5} моль/л, для приготовления которого использован раствор Хенкса стерильный (ООО «БиолоТ», СПб).

Степень активности НАДФН-оксидазы клеток оценивали с помощью метода индуцированной (перекисью водорода с сульфатом железа) хемилюминесценции на биохемилюминиметре БХЛ-07 (ЦНИЛ НГМА; «ИМБИО», Нижний Новгород). В связи с тем, что среди клеток крови основным продуктом активных форм кислорода, обладающих бактерицидным действием, являются нейтрофилы, при оценке хемилюминесценции венозной или капиллярной крови интенсивностью свечения моноцитов и лимфоцитов пренебрегали [15].

В измерительную кювету прибора вносили 0,1 мл лейкоцитного концентрата с гистамином в изучаемой концентрации и 0,4 мл фосфатного буфера (рН=7,5), добавляли 0,4 мл 0,01 мМ раствора сульфата железа (ОАО «Спектр-Хим», г. Москва) и помещали в измерительную кювету. После чего в нее быстро вносили 0,2 мл 2% раствора перекиси водорода (ЗАО «СП Химпром», г. Самара) и регистрировали сигнал в течение 30 сек. Оценивали следующие параметры: I_{\max} (мВ) – максимальную интенсивность быстрой вспышки, отражающей потенциальную способность биологического объекта к свободно радикальному окислению; S (мВ×сек) – светосумму за 30 сек, отражающую содержание радикалов RO_2 ; $tg(-2\alpha)$ – тангенс угла наклона кривой оси времени (характеризует максимальную крутизну спада кривой, со знаком « \leftarrow »), чем выше значение показателя $tg(-2\alpha)$, тем выше активность ферментативных систем клеток, регулирующих содержание гидроперекисей.

Использовали следующие температуры: $+45^\circ\text{C}$, $+2^\circ\text{C}$ и -2°C . Выбор температур, используемых в работе, обусловлен тем, что согласно данным литературы [11, 12], каждая из данных температур является для клеток пограничным по силе воздействия стресс-фактором, после действия которого клетка способна восстанавливать свою первоначальную функциональную активность. Холодовое и тепловое воздействие являются удобными экспериментальными моделями клеточного стресса. Холодовое воздействие $+2^\circ\text{C}$ выступает в роли стрессора, вызывает активацию резервных возможностей клеток и способствует течению ответных реакций по типу эустресса. Для нейтрофилов данное воздействие является стимулом для повышения активности их НАДФН-оксидазы. Важно отметить, что при температуре -2°C внеклеточная и внутриклеточная вода

не замерзает, метаболизм в клетках незначительно замедлен. В опытах с температурами $+45^{\circ}\text{C}$ и $+2^{\circ}\text{C}$ лейкоцитный концентрат разливали по 2 мл в микропробирки и выдерживали соответственно в течение 30 мин в термостате для микропробирок «Гном» и бытовом электрическом холодильнике «Саратов-1615М». В опытах с температурой -2°C лейкоцитный концентрат в пластиковой пробирке в объеме 5 мл помещали в электрический морозильник «Derby» (Дания) на -20°C . С помощью цифрового дистантного термометра «Checktemp 1» (Румыния) контролировали температуру охлаждаемой клеточной взвеси. Средняя скорость снижения температуры составляла $2,3^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Отмечалось плавное снижение температуры без выброса кристаллизационного тепла с сохранением вязкого состояния биообъекта. Общее время охлаждения составляло 9–10 мин. Сохранность клеток, подвергнутых охлаждению до -2°C , оценивали с помощью метода световой микроскопии (Nikon H550S, Япония) в пробах с раствором суправитального красителя эозина (1%), считая признаком повреждения клеточной мембраны диффузное окрашивание цитоплазмы в розовый цвет. Необходимо отметить, что данное температурное охлаждение во всех случаях не вызывало статистически значимой гибели клеток.

При статистической обработке данных вычисляли среднее арифметическое значение \pm среднее квадратичное отклонение ($M \pm \delta$). Для выявления статистической значимости различий ($p < 0,05$) между группами применяли непараметрический критерий Уилкоксона [13] с использованием компьютерной программы для медико-биологической статистики «BIOSTAT».

Результаты и их обсуждение

При оценке влияния гистамина в разных кон-

центрациях на скорость протекания процессов ПОЛ и антиоксидантной активности (АОА) в мембранах нейтрофилов установлено (табл.), что статистически значимое ($p < 0,05$) изменение показателей происходит лишь при использовании концентрации 10^{-3} моль/л. В данном случае изменяется показатель светосуммы (S). Использование других концентраций значимо не изменило хемилюминесцентный ответ лейкоцитов. Эти данные согласуются с данными литературы [14, 16]. Вероятно, в данном случае имеет место перекрестная реакция различных типов рецепторов гистамина, а также подтвержденные ранее данные [9, 10] о влиянии других популяций иммунных клеток на взаимодействие нейтрофильных лейкоцитов и гистамина.

При определении влияния различных концентраций гистамина на показатели ПОЛ-АОА лейкоцитов и при воздействии на них температуры $+2^{\circ}\text{C}$ установлено (табл.), что такой вид стрессового воздействия изменяет активность нейтрофилов лишь в опытах с высокими концентрациями гистамина (10^{-2} и 10^{-3} моль/л). Так, все показатели статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивались. Таким образом, можно заключить, что использование такого стрессового фактора, как температура $+2^{\circ}\text{C}$, вызывает повышение интенсивности перекисных процессов в клетке и сочетанной с этим антиоксидантной ферментативной активности, однако лишь при высоких концентрациях добавляемого гистамина. Согласно современным данным [2] инициация ПОЛ и усиление «респираторного взрыва» происходят во многом посредством активации H_1 -рецепторов гистамина. Поэтому логичным будет предположить, что данная температура изменяет способность к восприятию гистамина именно посредством данной популяции гистаминовых рецепторов, значительно превышая порог восприятия концентрации гистамина.

Таблица

Влияние различных концентраций гистамина на характер ПОЛ и АОА лейкоцитов ($M \pm \delta$; $n=9$) при действии различных температур

	Исх. ЛК	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}
Нативные лейкоциты					
I_{\max} (мВ)	151,9 \pm 7,3	153 \pm 17,2	167,3 \pm 10,7	163,1 \pm 11,3	152,2 \pm 11,0
S (мВ \times с)	1095 \pm 89,3	1227 \pm 106,6	1270 \pm 108,6*	1210 \pm 90,6	1124 \pm 101,3
tg (-2α)	29,6 \pm 2,9	26,9 \pm 6,6	31,5 \pm 2,7	32,0 \pm 3,3	29,9 \pm 3,7
при действии температуры $+2^{\circ}\text{C}$					
I_{\max} (мВ)	153,2 \pm 9,4	174,2 \pm 7,6*	173 \pm 14,6*	163,5 \pm 13,4	159,8 \pm 20,9
S (мВ \times с)	1159 \pm 90,2	1349 \pm 107,1*	1443 \pm 175,9*	1236 \pm 89,2	1164 \pm 226,7
tg (-2α)	29,9 \pm 3,3	34,4 \pm 2,9*	31,4 \pm 2,0*	32,8 \pm 3,1	32,1 \pm 3,5
при действии температуры -2°C					
I_{\max} (мВ)	159,5 \pm 13,3	163,7 \pm 12,8	171,2 \pm 8,7	165,3 \pm 9,8	170,2 \pm 14,7
S (мВ \times с)	1143 \pm 68,5	1202 \pm 144	1222 \pm 111,8	1231 \pm 134,7	1239 \pm 200,7
tg (-2α)	33,6 \pm 1,9	32,9 \pm 2,8	34,7 \pm 1,5	33,1 \pm 2,4	34,3 \pm 4,0
при действии температуры $+45^{\circ}\text{C}$					
I_{\max} (мВ)	159,0 \pm 18,1	174,5 \pm 18,3*	158,6 \pm 10,6	158,5 \pm 15,04	182 \pm 18,1*
S (мВ \times с)	1179 \pm 170,1	1294 \pm 198,5	1207 \pm 116,6	1172 \pm 136,2	1490 \pm 251,1*
tg (-2α)	32,2 \pm 2,2	35 \pm 3,6*	32,6 \pm 4,3	33,1 \pm 3,3	33,7 \pm 3,2

Примечание: * – различие с уровнем лейкоцитов статистически значимо по коэффициенту Уилкоксона при $p < 0,05$.

При воздействии разных концентраций гистамина на нейтрофилы, подвергнутые кратковременному охлаждению до -2°C , статистически значимых различий показателей системы ПОЛ-АОА по сравнению с исходными данными не выявлено (табл.). Можно предположить, что при данной температуре работа всех типов гистаминовых рецепторов блокирована. Известно, что при охлаждении клеток от $+37^{\circ}\text{C}$ до 0°C и ниже происходит снижение гидрофобных взаимодействий структурных компонентов мембран и их перестройка, которая вызывает угнетение функций ферментов [11].

При определении влияния различных концентраций гистамина на показатели ПОЛ-АОА лейкоцитов, подвергнутых воздействию на них температуры $+45^{\circ}\text{C}$, установлено (табл.), что при использовании гистамина в концентрации 10^{-5} моль/л наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение I_{max} и $\text{tg}(-2\alpha)$ наблюдали при использовании высокой концентрации гистамина (10^{-2}) в сочетании с указанной температурой. Вероятно, данное гипертермическое воздействие, так же как и гипотермическое ($+2^{\circ}\text{C}$), выступает в роли стресс-фактора.

Заключение

Таким образом, показано, что чувствительность нейтрофилов к гистамину повышается после экспозиции клеток при $+2^{\circ}\text{C}$ или $+45^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Возможно, усиление хемилюминесцентных показателей нейтрофилов после температурного воздействия в большей степени обусловлено изменением чувствительности H_1 -рецепторов, что в свою очередь вызывает респираторный взрыв и инициирует повышение ПОЛ, лежащее в основе медиаторного действия гистамина при воспалении. Также можно предположить, что температурное воздействие блокирует работу H_2 -рецепторов гистамина, отвечающих за противовоспалительное действие, свидетельством чему является отсутствие статистически значимого снижения хемилюминесцентных показателей в результатах эксперимента. Возможность температурной модуляции активности НАДФН-оксидазы нейтрофилов через рецепторы к гистамину может стать новым путем управления механизмами иммунитета в условиях *in vitro*.

Список литературы

1. Akamatsu H., Miyachi Y., Asada Y., Niwa Y. Effects of azelastine on neutrophil chemotaxis, phagocytosis and oxygen radical generation // *Jpn J Pharmacol*. 1991. Vol. 57. P. 583–589.
2. Akdis C.A., Simons F.E. Histamine receptors are hot in immune pharmacology // *Eur J Pharmacol*. 2006. Vol. 533. P. 69–76.
3. Ching T.L., Koelemij J.G., Bast A. The effect of histamine on the oxidative burst of HL60 cells before and after exposure to reactive oxygen species // *Inflamm Res*. 1995. Vol. 44. P. 99–104.
4. Dib K., Perecko T., Jenei V., McFarlane C., Comer D., Brown V., Katebe M., Scheithauer T., Thurmond R.L., Chazot P.L., Ennis M. The histamine H4 receptor is a potent inhibitor of adhesion-dependent degranulation in human neutrophils // *Journal of Leukocyte Biology*. 2014. Vol. 96. P. 411–418.
5. Fogel W.A., Lewinski A., Jochem J. Histamine in idiopathic inflammatory bowel diseases – not a standby player // *Folia Med Cracov*. 2005. Vol. 46. P. 107–118.
6. Kralova J., Ciz M., Nosal R., Drabikova K.,

Lojek A. Effect of H(1)-antihistamines on the oxidative burst of rat phagocytes // *Inflamm Res*. 2006. Vol. 55 (1). P. 15–16.

7. Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y., Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. // *J BiolChem*. 2000. Vol. 275. P. 36781–36786.

8. Schneider E., Leite-de-Moraes M., Dy M. Histamine, immune cells and autoimmunity // *Adv Exp Med Biol*. 2010. Vol. 709. P. 81–94.

9. Thurmond R.L., Desai P.J., Dunford P.J., Fung-Leung W.P., Hofstra C.L., Jiang W., Nguyen S., Riley J.P., Sun S., Williams K.N., Edwards J.P., Karlsson L. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties // *J Pharmacol Exp Ther*. 2004. Vol. 309. P. 404–413.

10. Takeshita K., Bacon K.B., Gantner F. Critical role of L-selectin and histamine H4 receptor in zymosan-induced neutrophil recruitment from the bone marrow: comparison with carrageenan // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2004. Vol. 310. P. 272–280.

11. Белоус А.М., Грищенко В.И. Кробиология. Киев: Наукова думка. 1994. 432 с.

12. Вишневская С.М. Количественно-морфологические критерии оценки перестроек хроматина лейкоцитов в норме и при экстремально повышенной температуре // *Вестник Могилевского государственного университета им. А.А. Кулешова*. 2009. № 4. С. 185–191.

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

14. Искусных А.Ю., Баширина О.В., Артюхов В.Г., Алабовский В.В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность пероксидного окисления липидов в крови доноров // *Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2008. № 1. С. 93–96.

15. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ефремов А.В. Клиническое значение хемилюминесцентного ответа лейкоцитов крови при коклюше // *Бюллетень СО РАМН*. 2005. № 3. С. 44–47.

16. Спасов А.А., Черников М.В. Гистамин: рецепторы и гистаминергические вещества (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. 2002. № 8. С. 3–15.

References

1. Akamatsu H., Miyachi Y., Asada Y., Niwa Y. Effects of azelastine on neutrophil chemotaxis, phagocytosis and oxygen radical generation. *Jpn J Pharmacol*, 1991. Vol. 57. P. 583–589.
2. Akdis C.A., Simons F.E. Histamine receptors are hot in immune pharmacology. *Eur J Pharmacol*, 2006. Vol. 533. P. 69–76.
3. Ching T.L., Koelemij J.G., Bast A. The effect of histamine on the oxidative burst of HL60 cells before and after exposure to reactive oxygen species. *Inflamm Res*, 1995. Vol. 44. P. 99–104.
4. Dib K., Perecko T., Jenei V., McFarlane C., Comer D., Brown V., Katebe M., Scheithauer T., Thurmond R.L., Chazot P.L., Ennis M. The histamine H4 receptor is a potent inhibitor of adhesion-dependent degranulation in human neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology*, 2014. Vol. 96. P. 411–418.
5. Fogel W.A., Lewinski A., Jochem J. Histamine in idiopathic inflammatory bowel diseases – not a standby player. *Folia Med Cracov*, 2005. Vol. 46. P. 107–118.

6. Kralova J., Ciz M., Nosal R., Drabikova K., Lojek A. Effect of H (1)-antihistamines on the oxidative burst of rat phagocytes. *Inflamm Res*, 2006. Vol. 55 (1). P. 15–16.
7. Oda T., Morikawa N., Saito Y., Masuho Y., Matsumoto S. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J BiolChem*, 2000. Vol. 275. P. 36781–36786.
8. Schneider E., Leite-de-Moraes M., Dy M. Histamine, immune cells and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol*, 2010. Vol. 709. P. 81–94.
9. Thurmond R.L., Desai P.J., Dunford P.J., Fung-Leung W.P., Hofstra C.L., Jiang W., Nguyen S., Riley J.P., Sun S., Williams K.N., Edwards J.P., Karlsson L. A potent and selective histamine H4 receptor antagonist with anti-inflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004. Vol. 309. P. 404–413.
10. Takeshita K., Bacon K.B., Gantner F. Critical role of L-selectin and histamine H4 receptor in zymosan-induced neutrophil recruitment from the bone marrow: comparison with carrageenan. *J. Pharmacol. Exp. Ther*, 2004. Vol. 310. P. 272–280.
11. Belous A.M., Grishhenko V.I. *Kriobiologiya* [Cryobiology]. Kiev: Naukova dumka, 1994. 432 p.
12. Vishnevskaya S.M. *Vestnik Mogilevskogo gosudarstvennogo universiteta im. A.A. Kuleshova*, 2009, № 4, pp. 185–191.
13. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*. [Biomedical statistics], Moscow: Praktika, 1998, 459 p.
14. Iskusnykh A.Yu., Basharina O.V., Artyukhov V.G., Alabovskij V.V. *Vestnik VGU, Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*, 2008, № 1, pp. 93–96.
15. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Efremov A.V. *Byulleten' SO RAMN*, 2005, № 3, pp. 44–47.
16. Spasov A.A., Chernikov M.V. *Khimiko-farmatsevticheskij zhurnal*, 2002, № 8, pp. 3–15.

УДК 616-093.3

ВЕГЕТАЦИЯ РЕДКИХ ВИДОВ БАКТЕРИЙ РОДА *ESCHERICHIA* НА СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧКАХ ВЛАГАЛИЩА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Частоедова Е.В., Колеватых Е.П.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: hibica@mail.ru

VEGETATION RARE SPECIES OF BACTERIA OF THE GENUS *ESCHERICHIA* IN THE VAGINAL MUCOUS MEMBRANES OF REPRODUCTIVE AGE WOMEN

Chastoedova E.V., Kolevatykh E.P.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: hibica@mail.ru

В работе представлены результаты бактериологического исследования содержимого влагалища женщин репродуктивного возраста при неспецифическом вагините. Цель исследования заключалась в оценке частоты вегетации редких видов бактерий рода *Escherichia* на слизистых оболочках влагалища женщин при воспалительных процессах.

Проводили посев клинического материала на питательные среды Эндо, кровяной агар. Идентифицировали в биохимическом тесте фирмы API 20C (BioMerieux, Франция). Чувствительность к антибактериальным препаратам: цефалоспорином, карбапенемам, монобактамам, пиперациллином, азлоциллином, аминогликозидам определяли диско-диффузным методом. Всего было изучено и проанализировано 149 образцов биологического материала.

В результате дифференциации установлено, что достоверно чаще изолировали из клинического материала больных по сравнению с интактными лицами *E. coli* inactive (16,9 и 4,5%), *E. blattae* (25,3 и 10,1%), *E. hermannii* (34,9 и 10,1%), *E. fergusonii* (31,3 и 13,6%), *E. vulneris* (36,1 и 13,6%). На кровяном агаре зону гемолиза вызывали *E. coli* inactive, *E. blattae*, также обладали высокой адгезивностью к энтероцитам *in vitro*, резистентностью к эшерихиозному фагу, цефалоспорином, аминогликозидам.

Ключевые слова: бактериальный вагинит, эшерихии, идентификация, нормоценоз.

The scientific article below presents the results of bacteriological examination of vaginal content of reproductive age women with nonspecific vaginitis. The purpose of the study was to assess the frequency of vegetation with rare species of *Escherichia* bacteria on the vaginal mucous membranes of women with inflammatory processes. Clinical material was plated on Endo, blood agar nutrient media and identified by biochemical testing with API 20C (API bioMerieux, France). Susceptibility to antibiotics, such as: cephalosporins, carbapenems, monobactams, piperacillin, azlocillin, aminoglycosides, was tested by disc diffusion method. 149 samples of biological material were studied and analyzed.

As a result, differentiation found out that significantly more the patients' clinical material contained *E. coli* inactive (16,9 and 4,5%), *E. blattae* (25,3 and 10,1%), *E. hermannii* (34,9 and 10,1%), *E. fergusonii* (31,3 and 13,6%), *E. vulneris* (36,1 and 13,6%), if compared with intact persons. *E. coli* inactive, *E. blattae* gave a clear

hemolysis zone on blood agar, they exhibited high adhesiveness to enterocytes in vitro, resistance to Escherichia phage, cephalosporins, aminoglycosides.

Key words: bacterial vaginosis, Escherichia, identification, normotsenoz.

Введение

В последние годы отмечается рост патологических процессов репродуктивной системы женщин разного возраста [1]. По данным ВОЗ, причиной неспецифических бактериальных вагинитов является грамотрицательная микрофлора в 57% случаев [2]. К грамотрицательным микроорганизмам относят *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp. Однако редкие виды бактерий рода *Escherichia*, по данным литературы, не исследовались [3].

Цель исследования: оценка частоты вегетации редких видов бактерий рода *Escherichia* на слизистых оболочках влагалища женщин при неспецифических бактериальных вагинитах.

Задачи: определить частоту персистенции *E. coli*, *E. coli* inactive, *E. blattae*, *E. hermannii*, *E. fergusonii*, *E. vulneris* на слизистых оболочках влагалища; установить чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам.

Материал и методы

Под наблюдением находились 149 женщин в возрасте 21–35 лет. Все обследуемые были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациентки с диагнозом «Неспецифический бактериальный вагинит» (80 человек), группу сравнения (вторая группа) составили клинически здоровые женщины (69 человек). Постановку диагноза проводили на основании клинических симптомов, объективной оценки, лабораторной диагностики: микроскопический метод, бактериологический анализ, полимеразная цепная реакция. Взятие вагинального отделяемого осуществляли с помощью ложечки Фолькмана на приеме у врача-гинеколога, затем материал погружали в 1 мл буферного раствора. Готовили десятикратные разведения с последующим высевом на питательные среды: Эндо, кровяной агар. Инкубировали при температуре 37°C в течение 24 часов. Идентифицировали в биохимическом тесте производства Lachema, Чехия (таблица 1).

Таблица 1

Межвидовая дифференциация бактерий рода *Escherichia*

Тест или субстрат	<i>E. coli</i>	<i>E. hermannii</i>	<i>E. vulneris</i>	<i>E. fergusonii</i>	<i>E. blattae</i>
Индолообразование	+/-	+	-	+	-
Орнитин	+/-	+	-	+	+
Сахароза	+/-	-/+	-	-	-
Дульцит	+/-	+	-	+	-
Адонит	-/+	-	-	+	-
Сорбит	+/-	-	-	-	-
Малонат натрия	-	-	+/-1	-/+	+
Целлобиоза	-	+	+	+	-
Желтый пигмент	-	+	+/-	-	-

С целью установления микробного статуса культивировали микроорганизмы на питательных средах: желточно-солевой агар (ЖСА, ООО «НПО «Биокомпас-С», Россия) для стафилококков, Columbia agar (BioMerieux, Франция) – для стрептококков, Enterococcus agar (HiMedia, Индия) – для энтерококков, среда Сабуро (HiMedia, Индия) – для дрожжевых грибов, Gardnerella vaginalis agar (BioMerieux, Франция) – для гарднерелл, MRS (HiMedia, Индия) – для лактобактерий, среда Блаурокка (HiMedia, Индия) – для бифидобактерий, Columbia agar Base с добавлением бараньей крови, колистина и налидиксовой кислоты (HiMedia, Индия) – для бактерий рода *Mobiluncus*, AnaeroAgar (HiMedia, Индия) – для анаэробных бактерий. Дифференциальную диагностику осуществляли в биохимических тестах API 20C (BioMerieux, Франция). Чувствительность к антибиотикам (цефалоспори-

ны, карбапенемы, монобактамы, пиперациллины, азлоциллины, аминогликозиды) определяли диско-диффузным методом.

Анализ результатов исследования проводился с помощью статистического пакета Excel. Результаты описательной статистики для количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, представлялись в виде средней арифметической (M) и стандартной ошибки средней ($\pm m$). Для выявления достоверности отличия применяли критерий t-Стьюдента для несвязанных выборок. Результаты описательной статистики для качественных данных представлялись в виде доли (d) и стандартной ошибки доли ($\pm s_d$). С целью установления достоверности отличия в данном случае применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки 0,1% ($p < 0,001$).

Частота персистенции бактерий рода *Escherichia*

Группы обследованных	<i>E. coli</i>	<i>E. coli inactive</i>	<i>E. blattae</i>	<i>E. hermanii</i>	<i>E. fergusonii</i>	<i>E. vulneris</i>
I группа (больные)	38 (47,5%)	13 (16,25%)	21 (26,25%)	29 (36,25%)	26 (32,5%)	30 (37,5%)
II группа (здоровые)	26 (37,68%)	4 (5,8%)	15 (21,74%)	15 (21,74%)	15 (21,74%)	9 (13%)

Результаты исследования

В результате исследования установлено, что выявляли бактерии *E. coli* (42,9%), *E. coli inactive* (11,4%), *E. blattae* (24,2%), *E. hermanii* (29,5%), *E. fergusonii* (27,5%), *E. vulneris* (26,2) (таблица 2).

Достоверно чаще изолировали из клинического

материала представителей первой группы по сравнению с интактными лицами *E. coli inactive* (16,9 и 4,5%), *E. blattae* (25,3 и 10,1%), *E. hermanii* (34,9 и 10,1%), *E. fergusonii* (31,3 и 13,6%), *E. vulneris* (36,1 и 13,6%). Интенсивность микробной обсемененности представлена на рисунке 1.

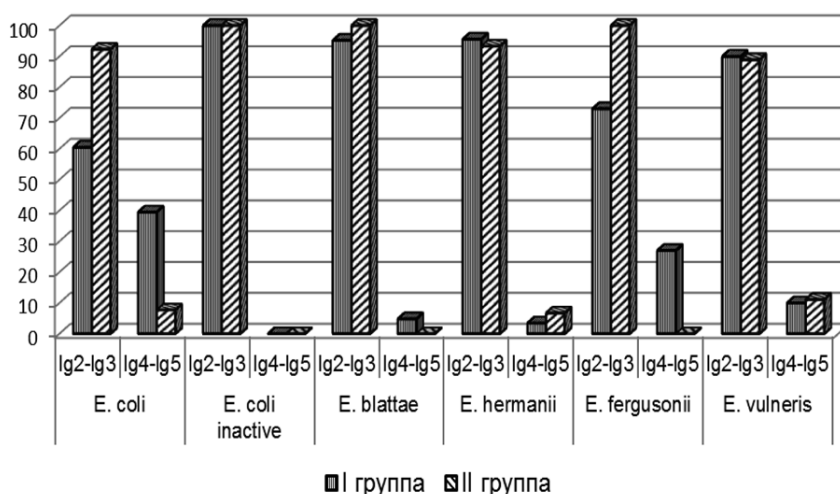


Рис. 1. Обсемененность слизистых оболочек влагалища бактериями рода *Escherichia* (в %)

Высокая величина микробной контаминации также преобладала среди представителей I группы. Микробный очаг 10^4 – 10^5 КОЕ/мл *E. coli* составил 39,7 и 7,7%, *E. blattae* – 4,8 и 0%, *E. fergusonii* – 27 и 0%.

На кровяном агаре зону гемолиза вызывали *E. coli inactive*, *E. blattae*, выделенные от пациентов с воспалительными процессами в биотопе. Данные микроорганизмы были не чувствительны

к эшерихиозному бактериофагу, обладали высокой адгезивностью к энтероцитам *in vitro*. Бактерии рода *Escherichia* первой группы обследованных обладали резистентностью к антибиотикам группы цефалоспоринов четвертого поколения (цефепиму), карбапенемам (имипенему), азтреонам, аминогликозидам (гентамицину, сизомицину) (рис. 2, 3, 4, 5, 6).

Цефалоспорин

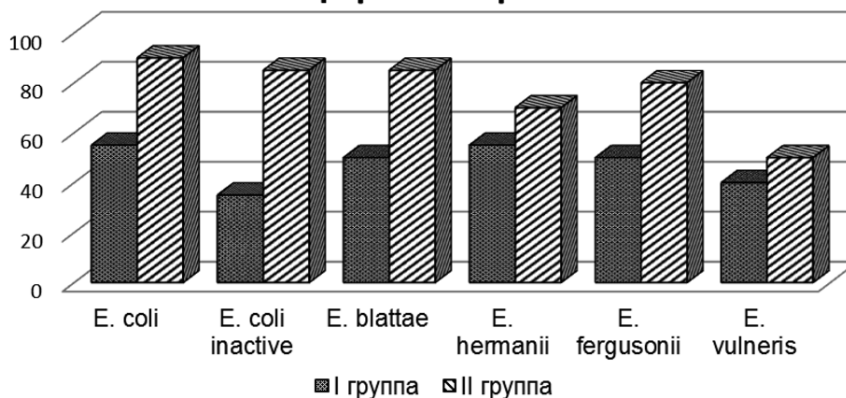


Рис. 2. Чувствительность бактерий к цефалоспориноу

Рифампицин

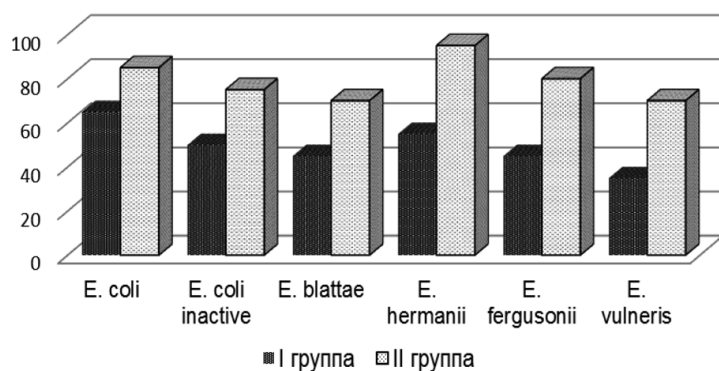


Рис. 3. Чувствительность бактерий рода *Escherichia* к рифампицину

Гентамицин

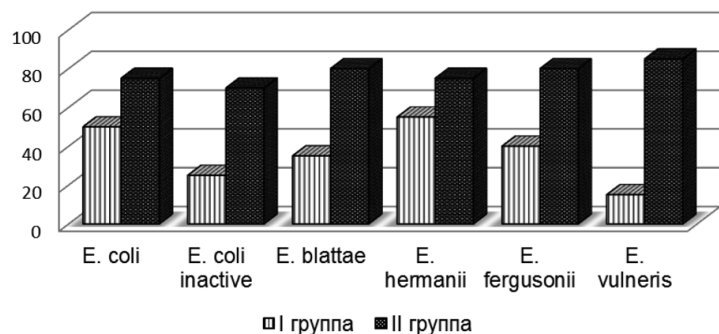


Рис. 4. Чувствительность бактерий рода *Escherichia* к гентамицину

Тетрациклин

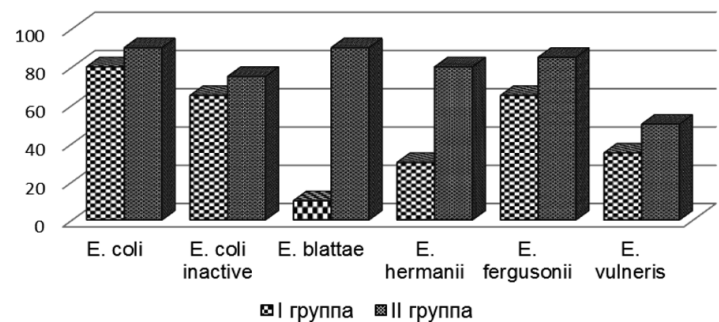


Рис. 5. Чувствительность бактерий рода *Escherichia* к тетрациклину

Ампициллин

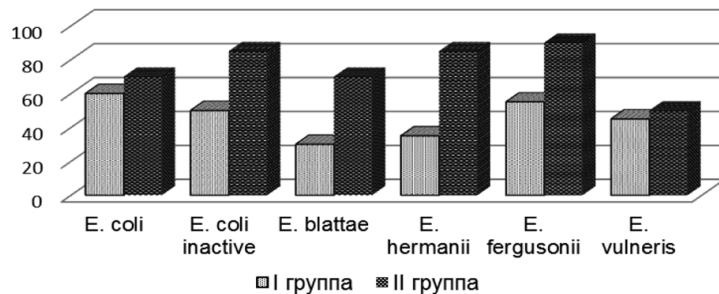


Рис. 6. Чувствительность бактерий рода *Escherichia* к ампициллину

Обсуждение результатов исследования

Анализ результатов исследования показал, что представители бактерий рода *Escherichia* персистируют на слизистых влагиалища женщин репродуктивного возраста. Однако среди пациенток с неспецифическими воспалительными процессами урогенитального тракта чаще регистрировали виды *E. coli* inactive (16,9 и 4,5%), *E. blattae* (25,3 и 10,1%), *E. hermanii* (34,9 и 10,1%), *E. fergusonii* (31,3 и 13,6%), *E. vulneris* (36,1 и 13,6%). Известно, что естественной средой обитания их является кишечник [4, 5]. Попадание эшерихий на слизистые оболочки других биотопов макроорганизма приводит к активизации факторов защиты и агрессии микробов: гемолизин, адгезин, агг्रेसин. При массовой гибели бактерий освобождается универсальный фактор патогенности эндотоксин (липополисахарид клеточной стенки грамотрицательных прокариот).

Уровень микробной колонизации также определяет степень поражения органов. Установлено, что высокая микробная обсемененность 10^4 – 10^5 КОЕ/мл была выражена у *E. coli* 39,7 и 7,7%, *E. blattae* 4,8 и 0%, *E. fergusonii* 27 и 0%, вегетирующих среди женщин с выявленной патологией. Известно, что для развития патологического процесса необходима инфицирующая доза, поэтому у женщин первой группы риск участия бактерий рода *Escherichia* выше по сравнению с контрольной группой. Патогенные и непатогенные эшерихии не различаются по ферментативным свойствам и на средах первичного посева образуют практически одинаковые колонии. Установлено [6], что *E. vulneris* чаще участвует в гнойно-воспалительных процессах раневых поверхностей, гемолитические формы обнаружены при эрозиях шейки матки. Вероятно, дальнейшие исследования позволят разработать алгоритм прогнозирования развития патологических процессов с деструкцией слизистых оболочек половых путей. *E. fergusonii* проявила устойчивость к ампициллину в 90% случаев, по данным литературы [7], ампициллинрезистентные штаммы эшерихий могут обладать множественной устойчивостью к антибиотикам, вызывая у женщин циститы. Показательным было обнаружение *E. blattae*, штаммы которой чаще изолировали [2] с поверхностей объектов окружающей среды, в частности в фекалиях тараканов. G.A. Popescu (2004) считает *E. hermanii* крайне редким возбудителем инвазивных инфекций. В наших исследованиях указанный вид эшерихий персистировал на слизистых оболочках влагиалища у женщин с заболеваниями щитовидной железы и нарушениями менструального цикла [8].

Таким образом, при неспецифическом бактериальном вагините необходимо идентифицировать род *Escherichia* до вида, так как редкие представители эшерихий являются маркерами неспецифических факторов резистентности макроорганизма.

Выводы

Редкие виды бактерий рода *Escherichia* принимают участие в развитии неспецифических вагинитов.

Активную роль в формировании патологического процесса играют представители видов *E. coli*, *E. blattae*, *E. fergusonii*.

Среди микроорганизмов рода *Escherichia* преобладали антибиотикорезистентные штаммы в биотопах пациентов с воспалительными процессами репродуктивной системы.

В практическом здравоохранении при лабораторной диагностике необходимо учитывать участие в воспалительном процессе редких видов грамотрицательных бактерий, резистентных к антимикробным препаратам.

Список литературы

1. *Staphylococcus aureus* и *Escherichia hermanii* при сахарном диабете у пациентов. [Электронный ресурс], 2004 г. URL: <http://www.biomedsearch.com/article/Staphylococcus-aureus-Escherichia-hermanii-in/120468336.html> (Дата обращения 09.08.2016)
2. *Escherichia blattae*. [Электронный ресурс], 2009 г. URL: <http://lifeinthefastlane.com/fascinella-001/> (Дата обращения 09.08.2016)
3. *Escherichia fergusonii*. [Электронный ресурс], 2012 г. URL: http://www.intuitiveinc.com/vumiehelp/index.htm#VUMICRO/Escherichia_fergusonii.htm (Дата обращения 09.08.2016)
4. *Escherichia vulneris*. [Электронный ресурс], 2006 г. URL: http://zipcodezoo.com/index.php/Escherichia_vulneris (Дата обращения 09.08.2016)
5. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга 2 / Колл. авторов // Под редакцией Лабинской А.С., Костюковой Н.Н., Ивановой С.М. М.: Издательство БИНОМ, 2010. – С. 446–460.
6. Brenner, Don J., Alma C., McWhorter, Jean K., Lette Knutson and Arnold G., Steigerwalt. *Escherichia vulneris*: a New Species of Enterobacteriaceae Associated with Human Wounds // *J. Clin. Microbiol.* 15 (6): 1133–1140. Retrieved 24 October 2012.
7. Savini V., Catavittello C. et al. Multidrug-resistans *Escherichia fergusonii*: a case of acute cystitis // *J. Clin. Microbiol.* 2008. 46 (4): 1551–2. Doi:10.1128.
8. Popescu G.A. et al. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia hermanii* in diabetes patient // *J. of Infectious*, 2004. P. 1080–6040.

References

1. *Staphylococcus aureus* i *Escherichia hermanii* pri *sakharnom diabete u patsientov* 2004 g. [Staphylococcus aureus and Escherichia hermanii in diabetes patients] 2004 g. Available at URL: <http://www.biomedsearch.com/article/Staphylococcus-aureus-Escherichia-hermanii-in/120468336.html> (accessed 09.08.2016).
2. *Escherichia blattae*, 2009 g. Available at URL: <http://lifeinthefastlane.com/fascinella-001/> (accessed 09.08.2016).
3. *Escherichia fergusonii*, 2012 g. Available at URL: http://www.intuitiveinc.com/vumiehelp/index.htm#VUMICRO/Escherichia_fergusonii.htm (accessed 09.08.2016).
4. *Escherichia vulneris*, 2006 g. Available at URL: http://zipcodezoo.com/index.php/Escherichia_vulneris (accessed 09.08.2016).
5. Labinskaya A.S., Kostyukova N.N., Ivanova S.M. (eds). *Rukovodstvo po meditsinskoy mikrobiologii. Chastnaya meditsinskaya mikrobiologiya i etiologicheskaya diagnostika infektsiy. Kniga 2. Koll. avtorov.* [Manual of medical Microbiology. Private medical Microbiology and etiological diagnosis of infections. Book 2. The team of authors]. Moscow: BINOM, 2010, pp. 446–460.
6. Brenner, Don J., Alma C., McWhorter, Jean K., Lette Knutson and Arnold G., Steigerwalt. *Escherichia vulneris*: a New Species of Enterobacteriaceae Associated with Human Wounds. *J. Clin. Microbiol.* 15 (6): 1133–1140. Retrieved 24 October 2012.
7. Savini V., Catavittello C. et al. Multidrug-resistans *Escherichia fergusonii*: a case of acute cystitis. *J. Clin. Microbiol.* 2008. 46 (4):1551–2. Doi:10.1128.
8. Popescu G.A. et al. *Staphylococcus aureus* and *Escherichia hermanii* in diabetes patient. *J. of Infectious*, 2004. P. 1080–6040.

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, ЭКОЛОГИЯ И ГИГИЕНА ЧЕЛОВЕКА

УДК 614.253.1

ПАРИТЕТНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ РАЗДЕЛОВ РАБОТЫ УЧАСТКОВЫХ ВРАЧЕЙ-ТЕРАПЕВТОВ В АСПЕКТЕ ОРГАНИЗАЦИИ ИХ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Баянова Н.А.

ФГБОУ ВО Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6), e-mail: Doctor_bajanova@mail.ru

DISTRIBUTION OF PRIMARY CARE PHYSICIANS' ACTIVITIES IN THE CONTEXT OF THEIR WORK ORGANISATION

Bayanova N.A.

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia (460000, Orenburg, Sovetskaya Street, 6), e-mail: Doctor_bajanova@mail.ru

Проведено исследование по изучению разделов работы врачей-терапевтов участковых на территории Оренбургской области в соотношении занятости на терапевтическом участке. В исследовании принял участие 61 врач-терапевт участковый. На основании полученных данных следует, что в организации паритетного распределения профессиональной занятости врачей-терапевтов участковых существует явная недооценка времени работы на участке и времени, затрачиваемого на передвижение до и по участку.

Ключевые слова: врач-терапевт участковый, разделы работы, работа на участке, прием в поликлинике, организация участковой службы.

The research has been done to study different kinds of primary care physicians' activities in Orenburg Region in the ratio of their employment in the district. 61 primary care physicians took part in the research. The study shows that primary care doctors underestimate the work time in the district and the time spent on moving to and around the district.

Key words: primary care physician, kinds of activities, the work in the district, appointment in the polyclinic, organization of local medical service.

Введение

В современных условиях здоровье общества во многом определяется деятельностью врача-терапевта участкового (ВТУ) [1, 2]. Опыт многих исследований доказывает, что организационные мероприятия способны обеспечить высокую эффективность профессиональной деятельности ВТУ лишь при условии научно-обоснованного совершенствования основных разделов деятельности на фоне комфортных условий работы [4, 5, 7, 8, 9]. Бесспорна целесообразность внедрения инновационной деятельности различного характера в амбулаторно-поликлинических учреждениях, с учетом эффективности реализации технических, организационных, медицинских и экономических новаций [3]. Деятельность ВТУ является эмоционально насыщенной работой, предъявляющей особые личностные характеристики к специалисту, способному справиться и своевременно переключиться с одной индивидуальной медицинской, а порой и медико-социальной, проблемы пациента на другую – следующего пациента. Усиливает специфический характер деятельности ВТУ неравномерность потока пациентов, разный половозрастной состав, занятость пациентов в трудовом процессе и прочие нестабильные фоновые ситуации профессии. Следует отметить особый раздел работы УВ – рабо-

та на участке в условиях места проживания обслуживаемого населения, характерный только для этой профессиональной группы врачей. Такой вид помощи используется при обслуживании немобильных или маломобильных граждан (инвалидов, граждан в острый период заболевания, новорожденных детей и пр.) [6].

Цель исследования: изучение разделов профессиональной деятельности ВТУ при работе на терапевтическом участке в паритетном сравнении.

Материал и методы

Для паритетного сравнения нами предложен 61 ВТУ (10% от генеральной совокупности), работающих в медицинских организациях Оренбургской области, который оценил структуру своей профессиональной занятости при предоставлении медицинских услуг прикрепленному населению в конце рабочего дня ежедневно в течение пятидневной рабочей недели. Всего – 305 единиц наблюдения. Учетным документом являлась «Карта изучения структуры профессиональной занятости врачей-терапевтов участковых», состоящая из профессиональной характеристики врача и оценочной таблицы структуры занятости при обслуживании пациентов. Статистическая обработка накопленного материала выполнена в пакете прикладных программ «STATISTICA 10,0»

Характеристика терапевтических участков (ТУ) в зависимости от типа расселения

Тип расселения	ТУ городских поселений		ТУ сельских поселений		ТУ всего	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Только многоквартирные дома	4	9,4	0	0	4	6,6
Только частным сектором	8	18,2	14	84	22	36,1
Примерно одинаковое соотношение многоквартирных домов и частного сектора	14	30,7	0	0	14	22,9
Преобладают многоквартирные дома (проживает 80 и более % жителей участка)	11	23,5	0	0	11	18,0
Преобладает частный сектор (проживает 80 и более % жителей участка)	8	18,2	2	15	10	16,4
Итого	45	100,0	16	100,0	61	100,0

с использованием частотного (%), сравнительного (критерий Стьюдента) анализа.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование свидетельствует, что большинство ВТУ имеют длительный стаж работы в должности. Более половины ВТУ, принявших участие в исследовании, работают более пяти лет (67,9%), от 3 до 5 лет – 12,3%; от 1 года до 2 – 10,6%, менее года – 9,2%.

Участки обслуживания ВТУ на территории Оренбургской области имеют разную удаленность от медицинской организации даже среди МО, обслуживающих городские поселения. В городских поселениях преобладают участки удаленностью от 2 до 5 км (45,8%), удаленность участка от 5 до 10 км характерна для сельских поселений (69,4%). В 71,4% случаев население участка представлено в основном

частным сектором, в 55% – только частным сектором, в 16,4% – преобладает частный сектор (проживает 80 и более % жителей участка), что характеризует невозможность рационального планирования амбулаторно-поликлинической службы территории региона, создавая неравные условия деятельности ВТУ. Кроме этого, в 10,1% случаев на терапевтических участках имеются общежития. Характеристика терапевтических участков в зависимости от типа расселения представлена в таблице 1.

Изучение работы ВТУ на участке невозможно без оценки способа передвижения врача до участка и оценки транспортной доступности участка. Среди всех ВТУ, принявших участие в исследовании, на участок добираются пешком 41,6% респондентов. Используют общественный транспорт 22,1% врачей. На служебном транспорте добираются 34,3%. Остальные 2% ВТУ используют личный транспорт (рис. 1).

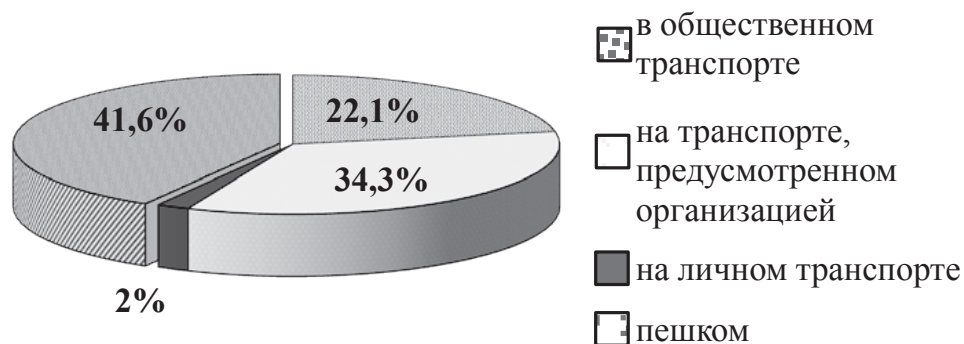
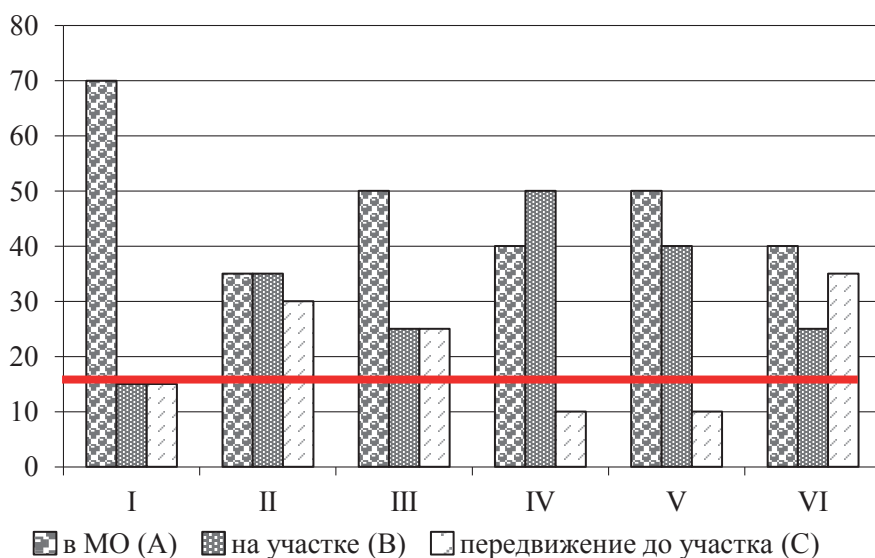


Рис. 1. Распределение ВТУ по способу передвижения до территориального участка

Оценка распределения рабочего времени по разделам работы в сравнении с действующими нормативно-правовыми документами (4 часа – прием пациентов в медицинской организации; 2 часа – работа на терапевтическом участке), распределение времени работы ВТУ в процентах представлены на рисунке 2, где А – время, затрачиваемое ВТУ на приеме в медицинской организации; В – время, затрачиваемое ВТУ на участке без учета дороги; С – время, затрачиваемое ВТУ на дорогу до участка. По результатам исследования нами выделено 5 типов распределения: 1 тип характеризуется равным распределением времени, затрачиваемого ВТУ на приеме и на участке (по 35%), причем время, затрачива-

емое на передвижение по участку (30%), превышает время, предусмотренное нормативом, в 2 раза; 2 тип характеризуется равным распределением времени на дорогу и на работу на участке (по 25%), однако оно увеличено в 1,5 раза от нормативного значения, работа на приеме УТ (50%) меньше в процентном соотношении в сравнении с нормативом; 3 тип характеризуется большими временными затратами при работе на участке (50%); 4 тип характеризуется преобладанием времени работы в поликлинике (50%), но с высокой долей работы на участке (40%); 5 тип характеризуется преобладанием времени на передвижение по участку (35%) над временем работы на участке (25%).



■ в МО (А) ■ на участке (В) □ передвижение до участка (С)
 I – в соответствии с нормативно-правовыми документами;
 II – 1 тип: A=B, C<A, B; III – 2 тип: B=C, A>B, C; IV – 3 тип: B>A, C;
 V – 4 тип: A>B, C; VI – 5 тип: C>B

Рис. 2. Типы распределения рабочего времени ВТУ в сравнении с действующими нормами времени работы на участке

Заключение

На основании полученных данных следует, что в организации паритетного распределения профессиональной занятости ВТУ существует явная недооценка времени работы на участке и времени, затрачиваемого на передвижение до и по участку. Данное исследование требует дальнейшей проработки материала и проведения исследования в организационном аспекте с учетом сезонности, погодных условий, медико-социального содержания участка и других факторов.

Результаты исследования могут быть использованы при разработке норм времени ВТУ.

Список литературы

1. Авдеева М.В., Лобзин Ю.В., Лучкевич В.С. Медицинская информированность и удовлетворенность жителей Санкт-Петербурга медицинской помощью профилактического профиля // Профилактическая и клиническая медицина. 2014. Т. 51. № 2. С. 14–18.
2. Карачарова Ю.А. Психологические факторы профессиональной успешности участкового врача-терапевта: Автореф. дисс... канд. псих. наук. М., 2010. 23 с.
3. Полунина Н.В., Доронкина М.В., Попов В.В. Медико-организационные новации в деятельности амбулаторно-поликлинических учреждений // Российский медицинский журнал: Двухмесячный научно-практический журнал. 2005. № 6. С. 5–7: 1 табл.
4. Попов А.П. Некоторые аспекты амбулаторно-поликлинической работы в современных условиях // Военно-медицинский журнал. Том 332, № 11, 2011, с. 14–19.
5. Стародубов В.И., Флек В.О., Сон И.М. Методологические предпосылки построения современных региональных моделей медицинского обеспечения населения [Текст] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины: Двухмесячный научно-практический журнал. 2010. № 4. С. 23–27.

Двухмесячный научно-практический журнал. 2010. № 4. С. 23–27.

6. Смирнова С.А., Баянова Н.А., Борщук Е.Л. Профессиональный стресс врача-терапевта участкового в аспекте организации деятельности: монография. Оренбург: ООО Агентство «ПРЕССА», 2015. 262 с.

7. Суслин С.А. Организация деятельности амбулаторно-поликлинического звена в условиях сельского района // Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2008. № 2. С. 21–29.

8. Шильникова Н.Ф. Анализ социальной удовлетворенности населения амбулаторно-поликлинической помощью // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. № 1, 2012, С. 40–42.

9. Шипова В.М., Попова Л.Г., Ляпунова Л.И. Организация нормирования труда в амбулаторно-поликлиническом учреждении // Здравоохранение, 2005. № 12. С. 33–38.

References

1. Avdeeva M.V., Lobzin Y.V., Luchkevych V.S. Medical awareness and satisfaction of residents of St. Petersburg medical preventive Profile. *Preventive and clinical medicine*, 2014, vol. 51, № 2, pp. 14–18.
2. Karacharov Y.A. *Psikhologicheskie faktory professional'noy uspehnosti uchastkovogo vrachaterapevta* [Psychological factors of professional success of a district general practitioner] (PhD Thesis), Moscow, 2010, 23 p.
3. Polunina N.V., Doronkina M.V., Popov V.V. Medical and organizational innovations in the activities of outpatient clinics. *Russian medical journal: The two-month scientific journal*, 2005, № 6, pp. 5–7: Tabl 1.
4. Popov A.P. Some aspects of outpatient work in modern conditions. *Military Medical Journal*, 2011, vol. 332, № 11, pp. 14–19.

5. Starodubov V.I., Fleck V.O., Son I.M. Methodological background of construction of modern regional models of health care provision [Text]. *Problems of social hygiene, health and medical history: Bi scientific and practical journal*, 2010, № 4, pp. 23–27.

6. Smirnova S.A., Bayanova N.A., Borschuk E.L. Occupational stress therapist medical district in the aspect of organization: a monograph. Orenburg: LLC «Agency» PRESS», 2015, 262 p.

7. Suslin S.A. Organization of activity of outpatient care in a rural area. *Deputy Chief Physician: medical work and medical examination*, 2008, № 2, pp. 21–29.

8. Shilnikova N.F. Analysis of the social satisfaction with the outpatient care. *Problems of Social Hygiene, health and medical history*, 2012, № 1, pp. 40–42.

9. Shipova V.M., Popova L.G., Lyapunova L.I. Regulation of labor organization in outpatient clinics. *Health*, 2005, № 12, pp. 33–38.

УДК 614.1: 614.2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДХОДОВ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В КОНТЕКСТЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ТРЕНДОВ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

¹Брынза Н.С., ²Кича Д.И., ¹Захарченко Н.М.

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия (625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54)

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8), e-mail: d_kicha@mail.ru

EFFICIENCY OF APPROACHES OF GOOD QUALITY MEDICAL CARE ENSURING AND CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION IN THE CONTEXT OF POSITIVE TRENDS OF DISEASE INCIDENCE

¹Brynza N.S., ²Kicha D.I., ¹Zakharchenko N.M.

¹Tyumen State Medical University, Tyumen', Russia (625023, Tyumen', Odesskaya Street, 54)

²RUDN University, Moscow, Russia (117198, Moscow, Miklukho-Maklaya Street, 8), e-mail: d_kicha@mail.ru

В свете роста современных требований к качеству медицинской помощи (КМП) и эффективности системы управления здравоохранением приоритетным является анализ динамики и структуры заболеваемости и совершенствование непрерывного медицинского образования (НМО). Многообразие профессиональных особенностей деятельности врачей требует совершенствования возможностей контролирующих технологий предупреждения дефектов, КМП и повышения уровня здоровья населения. Исходя из вышеизложенного, в ранг высокой степени актуальности выводятся исследования закономерностей и тенденций заболеваемости, региональных особенностей поэтапного внедрения систем управления КМП, перехода на современные технологии НМО. Эти механизмы и технологии привели к целевому совершенствованию здоровья населения, снижению и оптимизации структуры заболеваемости. В конечном счете по результатам сформирована региональная компонента системы «качество медицинской помощи = эффективность системы управления здравоохранения = действенность системы образования медицинского персонала».

Ключевые слова: структура заболеваемости, качество медицинской помощи, система управления здравоохранения, профессиональное медицинское общество, непрерывное медицинское образование.

In the light of growth of modern requirements to the quality of medical care (QMC) and effectiveness of health care management the analysis of dynamics and structure of incidence and improvement of the continuous medical education (CME) is high-priority. The variety of professional features of doctor's activity demands improvement of controlling technologies of defect prevention, QMC and increase in population health level. Based on the above, researches of regularities and tendencies of incidence, regional features of stage-by-stage introduction of control systems of QMC, transition to modern CME technologies are of high degree of relevance. These mechanisms and technologies have resulted in target-oriented improvement of population health, decrease and optimization of structure of incidence, and eventually regional component of the « medical care quality = effectiveness of the system of health care management = effectiveness of continuous medical education» system.

Key words: structure of incidence, medical care quality, health care control system, professional medical society, continuous medical education.

Основной задачей организации медицинской помощи на современном этапе является эффективное и экономичное использование имеющихся ресурсов

здравоохранения, увеличение доступности и повышение качества медицинской помощи. В условиях современных требований к качеству медицинской

помощи и эффективности системы управления здравоохранением важное значение приобретает внедрение и совершенствование непрерывного медицинского образования (НМО). Современные особенности профессиональной деятельности медицинских работников требуют совершенствования возможностей контролирующих технологий качества медицинской помощи и уровня здоровья населения. В настоящее время актуальными представляются исследования региональных особенностей поэтапного внедрения систем управления КМП, перехода на современные технологии НМО.

Цель работы: обзор и оценка эффективности мероприятий по обеспечению непрерывного медицинского образования и повышению качества медицинской помощи на примере Тюменской области.

Материал и методы

В исследовании использовались данные статистической отчетности департамента здравоохранения Тюменской области (ДЗТО), Тюменской региональной медицинской организации (ТРМО) и Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для оценки доступности и качества медицинской помощи населением применялся метод социологического опроса с помощью разработанных нами анкет. Изучаемые признаки представлены средними и относительными величинами (%). Статистическая обработка данных выполнена в программе Microsoft Excel, включала анализ частот качественных данных, корреляционный анализ Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости корреляционной связи (p) выбрано значение $<0,05$.

Результаты и их обсуждение

Проанализированные тренды динамики и структура заболеваемости населения Тюменской области (ТО) выявили статистически значимые ($p<0,05$) корреляционные связи на фоне оценок системы обеспечения КМП и профессиональной деятельности врачей в ходе разработки системы непрерывного медицинского образования медицинского персонала.

Была реализована задача по разработке и внедрению технологии непрерывного медицинского образования персонала как механизма непрерывного повышения КМП и профессиональных компетенций врачей. Создан региональный учебно-методический комплекс с применением информационных технологий дистанционного образования, вебинаров и online-тестирования слушателей [3, 4].

С 2011 года между департаментом здравоохранения Тюменской области и Тюменской региональной медицинской организацией действует соглашение о взаимодействии по вопросам аттестации специалистов с высшим и средним профессиональным образованием, работающих в системе здравоохранения.

Для оценки эффективности НМО были получены и представлены результаты работы профильных комиссий, при этом отмечается рост количества аттестованных специалистов за период исследования на 14,2%. Наибольший удельный вес составляют специалисты, подтвердившие высшую квалификационную категорию (40,1%), либо она впервые была присвоена (38%); при этом в динамике отмечается снижение количества специалистов, которым была присвоена более низкая категория, на 41%.

На созданном сайте ТРМО открыто online-тестирование в рамках аттестации медицинских работников. Разработаны и размещены на сайте тестовые задания по различным специальностям и категориям. Вся информация о результатах тестирования поступает в аттестационную комиссию и учитывается при прохождении собеседования.

Введение тестирования – это еще один шаг к системе непрерывного профессионального образования. Специалисты, используя информационные ресурсы, самостоятельно дают оценку своим знаниям, определяют потребность в повышении квалификации, в том числе и в вопросах законодательства в области охраны здоровья. По новой системе проведена аттестация 3346 специалистов, работающих в системе здравоохранения Тюменской области. С 2013 года на сайте ТРМО создан Электронный медицинский журнал для публикации научных материалов специалистов учреждений здравоохранения.

Задачи внедрения, усовершенствования и оценки эффективности региональной системы управления качеством медицинской помощи рассматривались через призму НМО как механизм для предупреждения рисков некачественного оказания медицинской помощи, совершенствования работы с обращениями населения и технологии повышения эффективности здравоохранения.

Были разработаны системные технологии, суть которых заключается в принятии управленческих решений на основе анализа целевых показателей (или результатов) деятельности. Показатели носят многоступенчатую (иерархическую) структуру, формируются по принципу «вертикаль целей» для здравоохранения региона в целом, медицинских организаций, вида деятельности, отдельно взятого подразделения и выражаются в количественных показателях [5].

Региональные показатели изложены в долгосрочной целевой программе «Основные направления развития здравоохранения Тюменской области до 2020 года». Одновременно в каждой медицинской организации разработана система показателей, которая отражает ее специфику и приоритеты, сформирована оптимальная организационная структура, в наибольшей степени ориентированная на решение стратегических задач и тактическую реализацию функциональных стратегий. Определение поставленных стратегических целей и задач было основано на соблюдении требований нормативных документов по организации и контролю качества медицинской помощи, разработанных внешних (ведомственных), региональных и внутренних классификаторов документов для медицинских учреждений.

После выхода Приказа Минздрава РФ от 21 декабря 2012 г. № 1340н «Об утверждении порядка организации и проведения ведомственного контроля качества и безопасности медицинской деятельности» были получены в исследовании подтверждения правильности осуществленных мероприятий по предупреждению и выявлению нарушений требований к обеспечению качества и безопасности медицинской деятельности. Результаты контроля в ежемесячном режиме анализируются, на уровне ДЗТО принимаются управленческие решения, в том числе используются как показатели эффективности работы МО. Сведения о результатах контрольных мероприятий размещаются в открытом доступе на

сайте ДЗТО, используются для формирования рейтинга учреждений.

В основу контроля КМП положена экспертиза соответствия оказанной МП утвержденным федеральным порядкам и стандартам. Предложенная методика ведомственного контроля основана на ретроспективной экспертизе. Более перспективной, с точки зрения защиты законных прав граждан на своевременную и качественную медицинскую помощь, представляется методология проспективного контроля КМП с целью предотвращения нежелательных исходов медицинской помощи и некорректных управленческих решений [1]. По результатам исследования Совместным приказом ДЗТО и ТФОМС ТО внедрены показатели эффективности для медицинских организаций (МО), проводится ежемесячный мониторинг достижения целевых значений по МО, с этой целью разработаны и даны рекомендации по оплате труда. Формируется также рейтинг учреждений здравоохранения региона по уровню КМП.

Внедрение организационных технологий управления качеством оказания медицинской помощи в ТО, по материалам исследований, позволило достичь положительных результатов: в 2012 г. Тюменская область заняла пятое ранговое место в рейтинге регионов РФ по результатам обращений граждан в Росздравнадзор по вопросам организации медицинской помощи населению, показатель составил 1,52 на 100 тыс. населения (по РФ 10, 21) [2].

Оценки результатов были бы некорректны без исследования мнений потребителей-пациентов и удовлетворенности врачей. Был осуществлен экспертный анализ результатов социологического исследования мнения, отношения и знаний населения, пациентов и врачей в вопросах состояния качества медицинской помощи в регионе и эффективности взаимоотношений с врачами. Следует подчеркнуть масштабность задач в рамках ресурсной емкости здравоохранения области. Амбулаторно-поликлиническая помощь оказывается населению ТО в 64 учреждениях здравоохранения и 69 филиалах, результаты которой представлены в материалах работы. Среднее число посещений врачей амбулаторно-поликлинических учреждений на одного жителя в год составило в 2013 г. – 10,6, в государственных и муниципальных учреждениях – 10,3, что выше на 7,5% показателя 2007 г. – 9,8. Позитивная тенденция наблюдается и по числу посещений в рамках ОМС на одного жителя, которое возросло с 8,2 в 2007 г. до 9,0 в 2013 г.

Эффективность системы здравоохранения напрямую зависит от состояния кадровых ресурсов лечебно-профилактических учреждений. Дефицит и неравномерное распределение кадров здравоохранения – это не только российская проблема. Как правило, во многих странах мира не хватает медицинских работников, и пациенты не получают качественной помощи [1].

Планирование подготовки кадровых ресурсов с учетом потребности и эффективного использования – основа кадровой политики. На конец 2011 г. все медицинские организации г. Тюмени и области имели электронную почту и выход в Интернет с целью непрерывного образования. В 2013 г. 94% муниципальных и государственных учреждений здравоохранения области подключены к функционалу «Регистратура» РС ЕГИСЗ. Автоматизированная запись на прием к врачу реализована во всех медицинских организациях, оказывающих амбулаторную помощь населению ТО.

Самостоятельная запись граждан осуществлялась через региональный портал, интегрированный с порталом государственных услуг, единый контакт-центр, а также собственные сайты медицинских организаций. В 2013 году через региональную информационную систему осуществлено свыше 8,7 миллиона записей на прием к врачу, из них через систему самозаписи (Интернет и другие) – более 250 тысяч.

Результаты проведенных исследований в течение ряда лет демонстрируют позитивную динамику уровня доверия медицинским работникам. Было установлено, что 69,3% респондентов удовлетворены качеством медицинского обслуживания. Так, в ходе исследования было выявлено, что среди населения области врачам полностью доверяют 16,7%, а «скорее доверяют» – 63,4% опрошенных. Таким образом, общий уровень доверия составил 80,1%.

Доступность медицинской помощи (МП) законодательно рассматривается как один из основных принципов охраны здоровья населения РФ. При этом под доступностью услуг здравоохранения понимается не просто возможность обратиться в лечебно-профилактическое учреждение, а своевременное получение МП, адекватной потребности, обеспечивающей наилучшие результаты для здоровья. Так, в ходе исследования установлено, что большая часть опрошенных – 50,5% – смогли попасть на прием к участковому врачу в день обращения, в течение недели – 32%, на следующий день – 12% респондентов и в течение 2–3 недель – всего 2% опрошенных. Социальная доступность МП должна удовлетворять потребности гражданина в сохранении и укреплении здоровья. Каждый четвертый опрошенный в нашем исследовании посчитал посещение участкового врача недоступным. Посетившие участкового врача респонденты получили следующие рекомендации: по режиму труда и отдыха – 31% обратившихся; по питанию – 38,2%; по физическим упражнениям и нагрузкам – 32,4%, а также по отказу от курения – 15,2% респондентов. Почти 81% из посетивших участкового врача стараются соблюдать его рекомендации, из них «от случая к случаю» вспоминают о них 42% респондентов, а 7,2% – соблюдают всегда.

Анализ представленных данных показывает позитивную динамику показателей удовлетворенности КМП, технического оснащения, доверия к врачам, удобной организации работы учреждений. Также положительную динамику имеет показатель уровня информированности о существовании центров здоровья и увеличение доли обследованных в них граждан (с 3% в 2011 году до 16,6%). Основными причинами неудовлетворенности населения в получении МП в учреждениях здравоохранения являются очереди и дефицит медицинских работников. Недовольство незначительным отношением со стороны медицинского персонала, трудностями в получении бесплатной помощи и недостаточной технической оснащенностью МО выразила меньшая доля опрошенного населения по сравнению с предыдущим периодом.

В Тюменской области в течение нескольких лет создавались основы и условия для создания саморегулируемой профессиональной медицинской организации, которые показаны в работе в сокращенном виде. Первый опыт работы ТРМО на принципе добровольного участия относится к его учреждению (16.10.2009). Учредителями общества стали девять

крупнейших медицинских организаций Тюменской области. В настоящее время ТРМО является одним из учредителей НМП. Председатель правления ТРМО является членом Координационного совета по реализации Соглашения между Минздравом РФ и НМП, а также вице-президентом Совета НМП.

На сегодняшний день членами ТРМО являются большинство лечебных учреждений Тюменской области, 16 профессиональных объединений медицинских работников, около 5000 врачей. Благодаря ТРМО в области создана и функционирует система защиты медицинского персонала, которая позволяет постоянно повышать квалификацию специалистов как в вопросах законодательства, так в области охраны здоровья.

В рамках реализации Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 11 ноября 2013 г. № 837 «Об утверждении Положения о модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования для врачей-терапевтов участковых, врачей-педиатров участковых, врачей общей практики (семейных врачей) с участием общественных профессиональных организаций» проведена работа по внедрению технологии обучения медицинских работников.

Для проведения циклов повышения квалификации были рекомендованы программы по основным разделам специальностей, на основании которых кафедрами были разработаны учебные модули, согласованные с департаментом здравоохранения и ТРМО.

Обучение проводилось по дистанционно-модульной форме с привлечением общественных медицинских организаций – российского научного медицинского общества терапевтов, ТРМО и общества оториноларингологов России – и предусматривало 2 очные части в июне и декабре 2014 г. в объеме 72 часа. На долю общественных профессиональных сообществ выделялось 36 часов.

Дистанционное обучение проводилось с использованием системы EDUCON, в которой было размещено 14 учебных модулей по основным разделам терапии. Каждый модуль предусматривал итоговое тестирование. Согласно требованиям Координационного совета НМО ТюмГМУ ежемесячно представлял отчеты по утвержденной форме о реализации проекта.

Заключение

По результатам исследования получены положительные оценки региональных трендов заболеваемости населения на фоне корреляций с динамикой формирования механизмов обеспечения качества медицинской помощи и непрерывного медицинского образования. Корректными показателями этих эффектов определены показатели повышения эффективности профессиональной деятельности врачей и удовлетворенности населения оказанной медицинской помощью.

Дана оценка эффективности деятельности региональной системы здравоохранения и управления качеством медицинской помощи (КМП) по трендам динамики заболеваемости, ее структуры и становления активности созданной территориальной профессиональной медицинской организации (ТРМО) и работы с обращениями населения в органы здравоохранения.

Согласно данным проведенного социологиче-

ского опроса получены результаты, подтверждающие рост удовлетворенности населения КМП, положительных мотиваций медицинского персонала в отношении совершенствования профессиональных навыков и снижения дефектов оказания медицинской помощи и обращений пациентов с судебными исками.

Выявлены условия, способствующие повышению КМП и снижению профессиональных рисков, основанные на медицинских, управленческих и образовательных технологиях. Дана оценка значимости эффективной работы с обращениями граждан с жалобами на некачественное оказание медицинской помощи и повышения мотивации медицинского персонала в снижении рисков некачественного оказания медицинской помощи.

Оценки эффективности деятельности медицинских организаций по результатам экспертного анализа, в т.ч. качества медицинской помощи, позволили углубить научно-практическую разработку инноваций в области управления профессиональными рисками некачественного оказания медицинской помощи, целевого повышения квалификации медицинского персонала и совершенствования медико-демографических показателей в регионе.

Список литературы

1. Дьяченко В.Г. Качество в современной медицине: монография. Дальний Восток: Изд-во ГОУ ВПО ДВГМУ Росздрава, 2007. 384 с.
2. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 24.05.2013 № 16и-523/13 «О деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации по рассмотрению обращений граждан». Москва, 2013.
3. Семенов В.Ю. Экономика здравоохранения. МИА. 2-е изд., 2014. 997 с.
4. Старченко А.А. Страховые медицинские компании – реально действующий орган общественного контроля в сфере здравоохранения России // Менеджер здравоохранения. 2013. № 8. С. 56–68.
5. Фоменко А.Г. Методы выявления, анализа и оценки ошибок и неблагоприятных событий, возникающих при оказании медицинской помощи // Медицинские новости. 2012. № 4. С. 41–47.

References

1. D'yachenko V.G. *Kachestvo v sovremennoj medicine* [Quality in modern medicine]. Khabarovsk, DVG MU Publ, 2007. 384 p.
2. *Pis'mo Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zdravookhraneniya ot 24.05.2013 № 16i-523/13 «O deyatel'nosti organov ispolnitel'noy vlasti sub» ektov Rossiyskoy Federatsii po rassmotreniyu obrashcheniy grazhdan* [Letter of the Federal Service for Supervision in the Healthcare of May 24, 2013 № 16i-523/13 «On the activities of the executive authorities of the subjects of the Russian Federation to consider appeals of citizens»]. Moscow, 2013.
3. Semenov V.Yu. *Ekonomika zdravookhraneniya* [Healthcare Economics]. Moscow, MIA Publ, 2014. 997 p.
4. Starchenko A.A. *Menedzher zdravookhraneniya*, 2013, № 8, pp. 56–68.
5. Fomenko A.G. *Meditinskie novosti*, 2012, № 4, pp. 41–47.

ЭКОНОМИКА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: «ИЗБОРСКИЙ АКЦЕНТ»

Мазин П.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

HEALTH CARE ECONOMICS: ACCENT OF ISBORSK

Mazin P.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru

Экономика здравоохранения России нуждается для дальнейшего развития в новых концептах и понятийных базах, затрагивающих геополитические процессы. Проблемы импортозамещения, доминанции западного производителя медицинской техники и лекарств над отечественным на российском рынке могут иметь геополитические причины. Борьба за «права пациента» может быть нацелена на разлад медицинских отношений с целью генерации спроса на все возрастающее количество медицинского оборудования. Также необходимы методологические и правовые корректировки в деятельности профессиональных объединений российских медработников.

Ключевые слова: фармакоэкономика, клинко-экономический анализ, ТНК, ВОЗ, оценка медицинских технологий, геополитика, импортозамещение, автаркия.

Health care economics in Russia needs new concepts and bases of notions for progressive development. This new conceptual bases must render geopolitical events. Import substitution problems, western manufacturers domination in medical/ pharmaceutical market segments in Russia may have geopolitical roots. Fighting the «rights of the patient» may be intended to destruct the patient-to-physician relationships and thus, to generate the demand of medical equipment increasing numbers. Also the methodological and juridical correction is necessary for medical professional association activities.

Key words: pharmaco-economics, clinic-economical analysis, multinational corporation, WHO, HTA, geopolitics, import substitution, autarchy.

Экономика здравоохранения является самостоятельным, бурно развивающимся научным направлением и учебной дисциплиной с такими дочерними ответвлениями, как фармакоэкономика и оценка медицинских технологий [1, 10, 12, 13]. В своей эволюции экономика здравоохранения зависит от фундаментальных по отношению к ней наук, например, от макро- и микроэкономики, международной экономики [6, 7]. В последние годы, однако, произошел ряд событий международного масштаба, которые вызвали существенный сдвиг понятийных баз в экономических науках и заставляют рассматривать наиболее важным фактором экономического развития не пресловутый «рынок» или «мягкую и жесткую кредитно-денежные политики государства» [6], а явления геополитического масштаба и «мягкую силу» [4]. Изучение этой закономерности осложняет и то, что традиционно-академический научный дискурс несколько запаздывает в адекватном понятийном отражении глобальных кризисных процессов. Зато более гибкими и быстрыми оказываются публицисты-аналитики, которые, используя известные научно-экономические концепты и научную логику, публикуют результаты своих исследований в блогосфере и научно-популярной прессе, зачастую намного опережая коллег из вузов и академических НИИ. Так, одно из консервативно-ориентированных общественных объединений «Изборский Клуб» представлено на сегодняшний день как состоявшимся учеными (А.Г. Дугин, М.Г. Делягин, В.В. Аверьянов, В.М. Коровин и др.), так и писателями, публицистами, общественными деятелями [2, 4, 5, 8, 9, 11]. Нарботки «Изборского Клуба» в области освещения взаимосвязей экономики

и геополитики, экономики и суверенитета, технологий «гибридных войн», «мягкой силы» и «цветных революций» [2, 8, 9, 11] за все годы его существования (2012–2017) уже набрали критическую массу для постановки вопроса об их влиянии как на экономику здравоохранения, так и в более широком смысле – на организацию здравоохранения и социальную гигиену. Существуют как минимум три круга таких проблематик, воздействие которых на здравоохранение и его экономику отрицать больше нельзя и для разрешения которых нельзя обойтись без ключевых «изборских» концептов.

1) Специалисты «Изборского Клуба» наиболее последовательно развивают в России геополитический подход к освещению реальности. Геополитика предлагает рассматривать многие политические и экономические феномены не с позиций отдельных государств и правительств/ министерств (или меньших образований – фирм, больниц, предпринимателей и т.д.), а наоборот, в более крупном масштабе. В геополитике фигурируют такие концепты, как «мир-системы» (И. Валлерстайн) [4, 19], «цивилизации Суши и Моря» (Х. Макиндер) [4, 18], «морской и континентальный сеттинги» (С. Коэн) [4, 17] и некоторые другие. Например, выделение «цивилизаций Суши и Моря» Х. Макиндером – это не просто оформление международных групп типа коалиций между США, Великобританией и Францией («Море») или между континентальными империями типа Российской или Австро-Венгерской («Суша») [4, 18]. Антагонизм между «Сушей» и «Морем» просматривается в извечной межцивилизационной борьбе тысячелетнего масштаба, в частности, еще между Римом («Суша») и Карфа-

геном («Море»). И момент сегодняшнего дня выглядит с этой точки зрения как последняя схватка между разросшимся до планетарных масштабов «морским» блоком атлантистов (НАТО, Федеральная резервная система США, Международный валютный фонд, крупнейшие транснациональные корпорации) и раздираемым внутренними противоречиями Heartland-ом (современная Россия) [4, 5]. Также геополитика уделяет большое внимание условиям превосходства, «доминации» одного цивилизационного блока над другим как признакам приближающейся исторической победы [4, 9, 11]. Данный ракурс рассмотрения может оказаться очень полезным для экономики и организации здравоохранения, поскольку такие феномены, как процветание импорта высокотехнологической медико-фармацевтической продукции [1], на фоне проблем «импортозамещения» и состояния российских конкурирующих производств перестают быть парадоксальными фактами и выстраиваются в систему. Если мы видим с одной стороны превосходство чисто западных конструкций «прав пациента» над игнорируемыми проблемами все снижающихся доходов российских медработников с другой стороны [15] или превосходство предлагаемых зарубежными транснациональными корпорациями (ТНК) лекарств/медтехники с одной стороны над отечественными аналогами с другой – это уже не эклектика. Нет ли за этими противоречиями другого, более масштабного? Нет ли в этом одного из проявлений тысячелетнего противостояния торгово-логистического «Моря» с героически-традиционной «Сушей»? И не является ли поле российского здравоохранения полем доминации (приближающейся исторической победы) «Моря» (США, НАТО, Запад) над «Сушей» (Россия как государство и цивилизация)?

2) «Рынок», «Либерализм» и «Бизнес» в проработках «Изборского Клуба» перестают быть радужно-восторженными понятиями и абсолютными ценностями просвещенно-мыслящего человека. Напротив, современный либерализм все более последовательно и убедительно представляется не как борьба за «свободу, равенство и братство», а как безжалостная и даже «тоталитарная» диктатура транснациональных бизнес-структур [2, 3]. Ради взращивания новых рынков сбыта с помощью средств массовой информации (СМИ), Интернета и «проплаченных» лоббистов в органах исполнительной и законодательной власти последовательно разлагаются государства, традиционные ценности, человеческие отношения, семья и здравоохранение [2, 3, 14]. Человек рассматривается лишь как потребитель, и ради навязывания ему новых потребностей (из которых вырастает новый спрос) в ход идет даже пресловутая «толерантность» к ЛГБТ-меньшинствам. Ведь смена пола тоже стоит денег, а поток соответствующих операций потребует медицинской инфраструктуры, на поставках для которой можно нажиться. Население целых стран через депопуляцию, коррупцию и монопольно-олигопольную трансформацию рынков «перерабатывается» элитами в миллиардные состояния для вывода таковых в «фешенебельные» страны Запада [2, 3]. Поскольку эти серьезные формулировки опубликованы и отрефлексированы, следует лишний раз проверить, насколько глубоко данные процессы затрагивают российскую медицину. Нет ли в пресловутой «борьбе за права пациента» грантового финансирования со стороны наднационально-геополитически консолидированного Запада [14]? Ведь разрушая отношения врача и пациента, наполняя их конфликтами и провокациями, так удобно «выбивать» спрос на все новые и новые

медицинские приборы, с помощью которых лечащий врач вынужден будет все более и более дотошно самооправдываться, уклоняться от конфликта!

3) Понятийно-концептуальный аппарат отраслевой интеграции российских медработников стремительно утрачивает адекватность и требует экспертно-аналитической корректировки с помощью концептов «Изборского Клуба». В Российской Федерации уже в течение нескольких лет действуют крупные профессиональные объединения медицинских работников. Одним из самых значительных таких объединений является «Национальная медицинская палата» с ее бессменным лидером Л.М. Рошалем [16]. За последние годы достигнуты большие успехи в борьбе с медицинскими конфликтами, в снятии отраслевых противоречий здравоохранения. Специалисты «Национальной медицинской палаты», без сомнения, являются блестящими миротворцами. Их усилия в конечном счете обеспечили стабильность нашего государства, несмотря на остроту ресурсных и кадровых проблем российского здравоохранения. Однако выдерживаемый данным объединением дискурс перестает быть полным, многие вопросы в течение нескольких лет остаются без ответов. Например, давно обсуждаемое распределение выпускников медицинских вузов до сих пор не отработано в части следующего за ним пакета социальной поддержки и ротационно-карьерных предпочтений. Усложняющаяся схема профподготовки с чехардой то отменяемой, то вводимой вновь интернатуры и серьезно удлиняющейся по срокам клинической ординатуры не компенсируется более чем скромным жалованием закончивших подготовку медицинских специалистов. Сложность и ответственность медицинских специальностей требует иногда сверхъестественных мотиваций для работы, поскольку существующие бюджетные зарплаты не обеспечивают врачам и медсестрам не только престиж, но и элементарно крышу над головой [15, 16]. Не все просто и с пресловутым «саморегулированием»: за этой маской может скрываться подрывная деятельность зарубежных иностранных агентов, так называемого «третьего сектора» [14]. Ведь «саморегулирование» является одним из либеральных концептов, которые провозглашают независимость от государственного контроля и умалчивают о неясном, но полном контроле со стороны западных грантодателей и импортеров-«отказаносителей». Отсюда вопрос – не пришло ли время дополнить теоретико-доктринальное сопровождение структур типа «Национальной медицинской палаты» выкладками «Изборского Клуба» о борьбе за суверенитет, за сильное государство, о противостоянии «гибридным» и «оранжевым» технологиям? Как следствие – о новом, мобилизационно сконфигурированном здравоохранении с четким нормативно определенным статусом медицинского работника (наподобие статуса судьи, полицейского, военнослужащего)? С жестким государственным контролем как импорта медицинских изделий, лекарств и госзаказа для нужд здравоохранения в целом, так и субъектного состава каналов финансирования правозащитных организаций, занимающихся правами пациента? С регламентацией принципов и пределов владения профессиональных медицинских ассоциаций властными полномочиями в отношении оценки медицинских и фармацевтических технологий, сквозного мониторинга ценообразования на значимую для здравоохранения продукцию, во взаимодействии с крупными ТНК, уклоняющимися от прямых инвестиций на территории нашей страны?

Представленный перечень вопросов, доктринально-терминологических и концептуальных формулировок является далеко не полным и должен расширяться для решения накопившихся проблем здравоохранения Российской Федерации. Целесообразно привлечение к их детальному обсуждению большого количества экспертов консервативно-патриотического направления из таких структур, как «Изборский Клуб», Институт проблем глобализации, общественно-политическое движение «Антимайдан», и смежных организаций.

Список литературы

1. Власов В.В. Новые технологии вводят в заблуждение: обзор приемов достижения положительного результата в исследовании медицинского вмешательства // *Здравоохранение Дальнего Востока*, 2010. Т. 45. № 3. С. 4–11.
2. Делягин М. Русский поворот: от угрозы смуты – к свободе и справедливости // *Изборский Клуб*. 2013. № 5. С. 20–51.
3. Делягин М.Г. Светочи тьмы. Физиология либерального клана. Москва. Институт проблем глобализации: «Книжный мир», 2016. 800 с.
4. Дугин А.Г. Геополитика. Москва: «Гаудеамус», «Академический проект», 2011. 584 с.
5. Коровин В.М. Удар по России. Геополитика и предчувствие войны. СПб: «Питер», 2014. 304 с.
6. Курс экономической теории / Под ред. М.Н. Чепурина, Е.А. Киселевой. Киров: «АСА», 2004. 831 с.
7. Международные экономические отношения / Под ред. Н.Н. Ливенцева. М.: ТК Велби, «Проспект», 2005. 648 с.
8. Овчинников В., Сундиев И. Организационное оружие // *Изборский Клуб*. 2013. № 6. С. 43–59.
9. Овичинский К., Ларина Е. «Холодная война 2.0» // *Изборский Клуб*. 2014. № 9 (21). С. 38–69.
10. Решетников А.В., Шамигурина Н.Г., Алексеева В.М. и др. Применение клинко-экономического анализа в медицине (определение социально-экономической эффективности). М: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 179 с.
11. Черемных К., Восканян М., Кобяков А. Анонимная война // *Изборский Клуб*. 2013. № 6. С. 60–93.
12. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // *Фармакоэкономика (теория и практика)*. 2015. Т. 3. № 1. С. 7–16.
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика. Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. 237 с.
14. Интернет-ресурс «Красноярское время», «Запад подбирается к семье через «третий сектор». URL: <http://krasvremya.ru/zapad-podbiraetsya-k-semeherez-tretij-sektor/> (Дата обращения 20.02.2017).
15. Интернет-ресурс «Врачи РФ», «Лишь 5,7% врачей получают зарплату не менее 50 тысяч рублей». URL: <https://vrachirf.ru/company-announce-single/32378> (Дата обращения 24.03.2017).
16. Официальный сайт НП «Национальная медицинская палата». URL: <http://www.nacmedpalata.ru> (Дата обращения 24.03.2017).
17. Cohen S.B. *Geopolitics of World System*. NY: Rowman & Littlefield publishers. 2002.
18. Mackinder H.J. *Britain and British Seas*. Charleston: BiblioLife, 2010.
19. Wallerstein I. *Geopolitics and geoculture: essays on the changing world-system*. Cambridge: Press Syndicate, 1991.

References

1. Vlasov V.V. *Zdravoohranenie Dalnego Vostoka*, 2010, vol. 45, № 3, pp. 4–11.
2. Delyagin M. *Izborskiy Klub*, 2013, № 5, pp. 20–51.
3. Delyagin M.G. *Svetochi tmyi. Physiologiya liberalnogo klana*. [The Lights of darkness. Physiology of the liberal clan]. Moscow, Institute of problems of globalization: Book world, 2016, 800 p.
4. Dugin A.G. *Geopolitica*. [Geopolitics]. Moscow: Gaudeamus, «Akademicheskii proyekt», 2011. 584 p.
5. Korovin V.M. *Udar po Rossii. Geopolitica i predchuvstvie voyny*. [Strike on Russia. Geopolitics and the premonition of war]. St-Peterburg: Piter, 2014, 304 p.
6. Chepurina M.N., Kiseleva E.A. (eds). *Kurs ekonomicheskoy teorii*. [Course of economic theory]. Kirov: ASA, 2004, 831 p.
7. Livenceva N.N. (ed). *Mezhdunarodniye ekonomicheskiye otnosheniya*. [International economic relations]. M.: TK Velby, «Prospekt», 2005. 648 p.
8. Ovchinnikov V., Sundiev I. *Izborskiy Klub*, 2013, № 6, pp. 43–59.
9. Ovchinskiy K., Larina E. *Izborskiy Klub*, 2014, № 9 (21), pp. 38–69.
10. Reshetnikov A.V., Shamshurina N.G., Alekseeva V.M. et al. *Primeneniye kliniko-ekonomicheskogo analiza v medicine (opredeleniye socialno-ekonomicheskoy effektivnosti)*. [The Use of clinico-economic analysis in medicine (determining socio-economic efficiency)]. Moscow: GEOTAR-Media, 2009, 179 p.
11. Cheremnih K., Voskanyan M., Kobayakov A. *Izborskiy Klub*, 2013, № 6, pp. 60–93.
12. Yagudina R.I., Babiy V.V. *Pharmacoeconomica (teoriya i practica)*, 2015, vol. 3, № 1, pp. 7–16.
13. Yagudina R.I., Kulikov A.U., Serpik V.G. *Pharmacoeconomica*. [Pharmacoeconomics]. Rostov-na-Donu: Feniks, 2017. 237 p.
14. «Krasnoyarsk time», «West approaching the family through the «third sector», the link. Available at: URL: <http://krasvremya.ru/zapad-podbiraetsya-k-semeherez-tretij-sektor/> (accessed 20.02.2017).
15. «Doctors of Russia», «Only 5,7% of physicians receive a salary of not less than 50 thousand rubles.» Available at: URL: <https://vrachirf.ru/company-announce-single/32378> (accessed 24.03.2017).
16. «National medical chamber». Available at: URL: <http://www.nacmedpalata.ru> (accessed 24.03.2017).
17. Cohen S.B. *Geopolitics of World System*. NY: Rowman & Littlefield publishers, 2002.
18. Mackinder H.J. *Britain and British Seas*. Charleston: BiblioLife, 2010.
19. Wallerstein I. *Geopolitics and geoculture: essays on the changing world-system*. Cambridge: Press Syndicate, 1991.

ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 140.8

МИРОВОЗЗРЕНЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА БУДУЩЕГО ВРАЧА

Михайлов А.Е.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия
(610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: aemikhailov@yandex.ru

FUTURE DOCTORS' OUTLOOK MOULDING

Mikhailov A. Ye.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: aemikhailov@yandex.ru

Рассматриваются вопросы реализации мировоззренческой функции философии в процессе ее преподавания студентам-медикам с учетом основных аспектов и типов мировоззрения. Мировоззренческие убеждения многих студентов, которые начинают обучение в медицинском вузе, носят разрозненный, противоречивый и не опосредованный рефлексией характер. При изучении биомедицинских дисциплин идеи эволюционизма и строгая научная аргументация в их мировоззрении могут сосуществовать с иррационализмом, креационизмом и мистикой. Философия направлена на формирование у студентов-медиков более широкого научного мировоззрения и воспитание человеческих качеств, предпосылкой которых является осмысление духовно-нравственных и социально-правовых аспектов врачебной деятельности.

Для преодоления эклектичности мировоззрения студентов, повышения его системности и целостности необходимо углубленное осмысление проблематики, исторически сложившейся в различных вариантах философской рефлексии. Занятия философией способствуют формированию у будущих врачей теоретико-методологических оснований научного мировоззрения. На этой основе с учетом достижений в современной биомедицине создаются предпосылки для развития у студентов умений и навыков выявлять границы, отделяющие научное знание от ненаучного.

Технологические инновации в сфере биомедицины открывают новые возможности модификации человеческой природы и альтернативные перспективы для человечества, которые требуют философского осмысления. Рассмотрение возникающих в ходе медицинских научных исследований и врачебной практике этических-правовых коллизий и способов их разрешения не может быть достаточным в мировоззренческой подготовке и воспитании будущих врачей в медицинском вузе. Приоритетной является самоценность тех духовных оснований, которые должны закладываться в каждом студенте-медике в процессе его подготовки к будущей профессии.

Ключевые слова: мировоззрение, научное мировоззрение, мировоззренческая функция философии, взаимодействие медицины и философии, биомедицинские инновации, природа человека, будущее человечества, трансгуманизм, ценности.

Problems of outlook functions in the process of medical students education are considered in the article. Basic aspects and types of outlooks are analyzed. Outlook convictions of many students are uncoordinated, contradictory, and have non-mediated characters. While studying biochemical disciplines the ideas of evolutionism and strict scientific argumentation may coexist with irrationalism, creationism and mysticism. Philosophy influences formation of wider outlooks and developing human qualities. Prerequisites of the latter are realization of spiritual and moral, social and jurisdiction aspects of medical practice.

In order to overcome eclectic outlooks of students and in order to increase the systematization and integrity it is necessary to realize profound consideration of problems historically developed in different variants of philosophic reflection. Philosophic investigations contribute to formation of future doctors' theoretical methodological outlooks. Modern medicine creates development of students' skills to find boundaries between scientific and non-scientific knowledge.

Technological innovations in biomedicine open new possibilities for modification of human nature and alternative perspectives for humans that require philosophic approach. Consideration of medical scientific investigations and ways of the development of ethic collisions and ways of their consideration may be enough for outlook preparation and future doctors upbringing at medical schools. The priority is focused on students' self-assessment of spiritual basics. They should be raised in every medical student within their college life period to prepare them for future profession.

Key words: outlooks, scientific outlooks, outlook function of philosophy, interaction of medicine and philosophy, biomedical innovations, nature of humans, future of humans, transhumanism, values.

«Современное научное мировоззрение – и вообще господствующее научное мировоззрение данного времени – не есть тахитит раскрытия истины данной эпохи.

Отдельные мыслители, иногда группы ученых достигают более точного ее познания, но не их мнения определяют ход научной мысли эпохи. Они чужды ему.

Господствующее научное мировоззрение ведет борьбу с их научными взглядами, как ведет оно ее с некоторыми религиозными и философскими идеями».

В.И. Вернадский

Лежащая в основе высшего образования общая идея формирования специалистов с широким научным и культурным кругозором, критичным и самостоятельным мышлением имеет особое значение и специфику реализации в подготовке будущих врачей. Высокий уровень профессионализма в медицинской сфере не может быть достигнут только благодаря изучению специализированных естественнонаучных дисциплин и разработанных на их основе технологий диагностики и лечения без формирования у студентов медицинских вузов более широкого научного мировоззрения и воспитания человеческих качеств, предпосылкой которых является осмысление духовно-нравственных и социально-правовых аспектов врачебной деятельности.

Междисциплинарный характер медицины проявляется в сложном переплетении процессов дифференциации и интеграции естественнонаучных и социально-гуманитарных знаний уже в силу того, что этиология многих заболеваний выходит за рамки соматики, чему находится подтверждение, когда в ходе более глубокого и всестороннего изучения выявляются психические, личностные, социальные причины и условия возникновения заболеваний. При выборе направлений биомедицинских научных исследований, при оценке целей, средств и возможных последствий решения проблемных ситуаций в процессе применения полученных знаний социальная установка биомедицины формируется на основе аксиологической проработки ее критериев и ориентиров. Успешное решение перспективных проблем развития медицины предполагает выход за рамки ценностно нейтральной классической модели философии науки, соответствующей ранним этапам становления естествознания или его отдельным узкоспециализированным направлениям в отвлечении от культурно-исторического контекста.

Поскольку мировоззрение является предельно общей формой познания, то включаемые в его определение такие характеристики, как системность и целостность, в реальности оказываются труднодостижимыми. Кроме того, историческое развитие мировоззрения от наивно-реалистического и религиозно-мифологического типов к научному сопровождалось изменениями самой природы системности и целостности, наполняя их новым смыслом. В нормативном подходе при определении мировоззрения врача также указываются данные характеристики, однако на индивидуальном уровне системность и целостность зачастую реализуются лишь в той его части, где сосредоточены узкопрофессиональные интересы.

Мировоззренческие убеждения у многих студентов, начинающих обучение в медицинском вузе, носят разрозненный, противоречивый и не опосредованный рефлексией характер. В исследовании проблемы развития культуры междисциплинарных

отношений у студентов-медиков, проведенном Л.Г. Сахаровой в Кировской государственной медицинской академии в период с 2003-го по 2012 г., экспериментальная группа из студентов 1–5 курсов, принимавших участие в деятельности молодежных объединений, насчитывала 2567 человек. Из них 94% идентифицировали себя через принадлежность к той или иной конфессии [4]. Следовательно, в настоящее время в мировоззрении большинства студентов при изучении биомедицинских дисциплин идеи эволюционизма и строгая научная аргументация сталкиваются с иррационализмом, креационизмом и мистикой. При этом степень осознанности противоречивости собственного мировоззрения может быть различной, вплоть до нулевой.

Можно согласиться с выводом, что «современный выпускник медицинского вуза должен обладать умениями и навыками взаимодействия в поликонфессиональной среде» и быть толерантным, открытым для сотрудничества, способным предотвращать и разрешать конфликты [4]. Но с оговоркой: если религиозные убеждения не несут в себе угрозы здоровью и жизни людей. В статье 5 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» границы толерантности определяются приоритетом охраны здоровья в обеспечении государством в этой сфере прав граждан независимо от их биологических, социально-экономических и прочих различий и обстоятельств, включая «отношение к религии». В статье 6 того же закона речь идет уже о приоритете прав пациента при оказании медицинской помощи, но «с учетом его физического состояния и с соблюдением *по возможности* (курсив мой) культурных и религиозных традиций пациента» [8]. Таким образом, религиозно-мистические убеждения не должны быть препятствием в реализации опирающегося на исторически сложившиеся гуманистические ценности научного подхода в биомедицине и врачебной практике.

Целенаправленное формирование у студентов в процессе обучения целостной научной картины мира и мировоззренчески значимых ценностных ориентиров не может ограничиваться только изучением узкоспециальных учебных дисциплин, обеспечивающих профессиональную компетентность. Философская подготовка будущего врача направлена не только на расширение кругозора, но и на преодоление мировоззренческой эклектичности через углубленное осмысление исторически сложившейся в философии проблематики. При этом приоритетное значение имеет раскрытие исторической взаимосвязи философии с теми науками, которые способствовали развитию медицины.

Изучение философии, развивая у студентов теоретико-методологические основы научного мировоззрения, способствует формированию у них осознан-

ных убеждений и установок, задающих ориентиры в нарастающем потоке противоречивой информации в условиях быстро меняющегося мира. Такая философская подготовка закладывает основы для развития самостоятельного мышления [3]. Научно-технический прогресс сопровождается пересмотром прежних теорий и формированием новых все более универсальных и абстрактных понятийных структур, в интерпретации отдельных элементов которых сохраняются трудности. В современной науке стираются грани между «революционным» и «нормальным» ее состояниями. Открытия из редких и неординарных событий превращаются в относительно рядовые явления, а научная революция становится нормой, приобретая перманентный характер. В связи с этим в науке возрастает гипотетичность знаний и актуализируется значимость развития у студентов умений и навыков выявлять в изменяющихся условиях границы, отделяющие научное знание от ненаучного. В различных областях современной биомедицины возникают ситуации, в которых, как отмечает Г.Г. Шевелев, «околонаучная мифология не только не утратила свою актуальность, но, напротив, получает всё большее распространение». Наукообразность описания в современных мифах такова, что «без специальных знаний их бывает трудно отличить от подлинной науки» [5].

Технологические инновации в сфере биомедицины открывают новые возможности модификации человеческой природы. Совершенствование природы человека с помощью таких технологий вызывает восторг и энтузиазм у представителей трансгуманистического движения. Критики внедрения новейших технологий, опасаясь неконтролируемого или ложно ориентированного технического прогресса, указывают на угрозу наступления эры технологизированного варварства, где не будет места тем ценностям, которые сегодня придают смысл человеческой жизни.

В современной российской философии В.А. Кутырёв выделяет два наиболее влиятельных течения. Одно из них в виде традиционной метафизики и гуманизма исходит из реалий макромира, человека как личности, находящегося в сознании и мыслящего субъекта. Другое течение представлено пост(транс)модернизмом, которое характеризуется как «идеология изживания человеком самого себя, объявившая о его конце во всех ипостасях, отражающая движение к новой, несоразмерной с природой *Genus homo*, когнитивной онтологии» [2]. В реальности, складывающейся между этими подходами, в перспективе назревает угроза самоуничтожения человека. Но такую перспективу В.А. Кутырёв не считает абсолютной. «Ей предшествует, будет предшествовать человек, который еще мыслит, действует, хотя все больше без рефлексии над тем, для чего, куда и к каким последствиям ведет то, что он делает. Он пока в уме, правда, уже «не в своем». Без (о)сознания и понимания» [2]. В данной позиции выражено неприятие складывающейся под влиянием технологических (в том числе и биомедицинских) инноваций тенденции в развитии человечества и констатация утраты человеком способности адекватно осознавать различные аспекты и последствия собственной деятельности. Проступающее при этом ощущение фатальности происходящего можно истолковать как стремление заострить внимание на угрозах и рисках, связанных с техническим прогрессом, и предостеречь от извращения его

трактовок, ведущих к утрате человеческой идентичности и превращению в зомби.

Медицина является междисциплинарной областью интеграции как естественнонаучных, так и социально-гуманитарных знаний, практическое использование которых с необходимостью предполагает этическое и правовое регулирование. Функционирование социально-гуманитарного знания, влияющего на формирование мотивации и выбор принимаемых решений, амбивалентно и «может использоваться в корыстных целях, служить весьма эффективным средством возвышения одних индивидов (социальных групп) над другими, а также формой манипуляции индивидами, социальными группами, слоями» [1]. Такая амбивалентность нарастает по мере коммерциализации медицины в условиях рыночной экономики. В настоящее время отмечается широкое распространение гипердиагностики и последующего избыточного лечения, которое может выходить далеко за рамки распространенной в поликлиническом звене полипрагмазии (одновременного назначения большого количества и часто несовместимых между собой лекарственных препаратов).

Широкий резонанс вызвали разразившиеся несколько лет назад медицинские скандалы. В Великобритании в 2012 году правоохранительным органом стало известно, что практиковавший с 1994 года в частных и государственных клиниках хирург-онколог Иен Патерсон (Ian Stuart Paterson) несколькими сотням пациенток при отсутствии у них злокачественной опухоли ставил ложный диагноз и производил радикальную резекцию молочной железы. Кроме того, по мнению следователей, Патерсон обманывал не только пациентов, но и государство, получая деньги от министерства здравоохранения также и за фиктивные операции [6]. Еще один резонансный медицинский скандал произошел в США в июле 2013 года. По данным следствия, за шесть лет онколог и успешный бизнесмен Фарид Фага, имевший с десятком дорогих клиник в штате Мичиган, обманул не менее 553 пациентов. Его обвиняли в том, что с целью получения денег от страховых компаний пациентам без злокачественных образований он назначал курсы химиотерапии и увеличенные дозы противораковых препаратов. По мнению обвинения, стоимость процедур, назначенных им на основе ложных диагнозов, составила 225 млн. долларов [7].

Однако при всей значимости рассмотрения возникающих в ходе медицинских научных исследований и врачебной практике этико-правовых коллизий и способов их разрешения оно не может быть достаточным в мировоззренческой подготовке и воспитании будущих врачей в медицинском вузе. Приоритетным становится другое – «экспликация и прояснение фундаментальных смыслов, лежащих в основе медицины и врачевания, а также диагностика и предостережение о последствиях их трансформации в пространстве современного социума и культуры» [1]. Важна самооценочность тех духовных оснований, которые должны закладываться в каждом студенте-медики в процессе его подготовки к будущей профессии.

Пренебрежение формированием и развитием такой внутренней основы, когда в духовном видится лишь средство, а приоритетной становится чистая полезность, препятствует решению задач по совершенствованию не только системы здравоохранения, но и любых других социальных сфер и институтов.

С расширением и углублением духовно-нравственных основ личностного жизненного мира студента-медика непосредственно связано изучение гуманитарных дисциплин, преподаваемых в медицинском вузе, прежде всего философии как главной мировоззренческой науки в образовательной системе светского государства. Знакомство с имеющим глубокие исторические традиции философским осмыслением духовно-нравственной проблематики не ограничивается познавательным-информационным аспектом, а имеет преимущественно воспитательную направленность и ценность.

Список литературы

1. Завьялов Б.М. Биоэтика: коммуникативное обоснование биоэтики // Человек. Культура. Образование. Научно-образовательный и методический журнал. № 4 (10). 2013. С. 87–99.
2. Кутырёв В.А. Здравствуйте, зомби // Вестник Российского философского общества. № 1 (73), 2015. с. 63–67.
3. Михайлов А.Е. Значение философии в гуманитарной подготовке студентов, получающих негуманитарное профессиональное образование // Человек. Культура. Образование. Научно-образовательный и методический журнал. № 4 (10). 2013. С. 142–148.
4. Сахарова Л.Г. Экспериментальное обоснование готовности студентов медицинских вузов к развитию культуры межконфессиональных отношений // Вятский медицинский вестник. № 1, 2014. С. 34–39.
5. Шевелев Г.Г. Институт перспективной медицины или беспредельного обмана? // В защиту науки. Бюллетень № 4. 2008. С. 154–160.
6. В Великобритании разоблачили афериста-онколога. [Электронный ресурс]. URL: <http://alloncology.com/news/4/43/> (Дата обращения: 07.10.2016).
7. Доктор-смерть. Врач-онколог из США ставил ложные диагнозы ради выгоды. [Электронный

ресурс]. URL: <http://www.aif.ru/society/healthcare/> (Дата обращения: 07.10.2016).

8. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 25.06.2012) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Электронный ресурс]. URL: http://www.gp220.ru/upload/File/pmu/files/fz_323_ob_ohrane.pdf (Дата обращения: 06.10.2016).

References

1. Zav'yalov B.M. Bioetika: kommunikativnoe obosnovanie bioetiki. Chelovek. Kul'tura. Obrazovanie. Nauchno-obrazovatel'nyy i metodicheskiy zhurnal, № 4 (10), 2013, pp. 87–99.
2. Kutyrëv V.A. Zdravstvuyte, zombie. Vestnik Rossiyskogo filosofskogo obshchestva, № 1 (73), 2015, pp. 63–67.
3. Mikhaylov A.E. Znachenie filosofii v gumanitarnoy podgotovke, studentov, poluchayushchikh negumanitarnoe professional'noe obrazovanie. Chelovek. Kul'tura. Obrazovanie. Nauchno-obrazovatel'nyy i metodicheskiy zhurnal, № 4 (10), 2013, pp. 142–148.
4. Sakharova L.G. Eksperimental'noe obosnovanie gotovnosti studentov meditsinskikh vuzov k razvitiyu kul'tury mezhkonfessional'nykh otnosheniy. Vyatskiy meditsinskiy vestnik, № 1, 2014, pp. 34–39.
5. Shevelev G.G. Institut perspektivnoy meditsiny – ili bespredel'nogo obmana? V zashchitu nauki. Byulleten', № 4, 2008, pp. 154–160.
6. V Velikobritanii razoblachili aferista onkologa. Available at: URL: <http://alloncology.com/news/4/43/> (accessed 07.10.2016).
7. Doktor-smert'. Vrach-onkolog iz SShA stavil lozhnye diagnozy radi vygody. Available at: URL: <http://www.aif.ru/society/healthcare/> (accessed 07.10.2016).
8. Federal'nyy zakon ot 21.11.2011 № 323-FZ (red. ot 25.06.2012) «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii». Available at: URL: http://www.gp220.ru/upload/File/pmu/files/fz_323_ob_ohrane.pdf (accessed 06.10.2016).

УДК 371.693:61

КОМПЬЮТЕРНЫЕ СИМУЛЯТОРЫ-МАНЕКЕНЫ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ РЕАНИМАЦИИ И ИХ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ОБУЧЕНИИ СТУДЕНТОВ, ОРДИНАТОРОВ И ВРАЧЕЙ

Теплова Н.Н., Зайков А.А., Поздеева Н.В.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: natan971@yandex.ru

COMPUTERISED SIMULATION MANNEQUINS FOR CARDIOPULMONARY RESUSCITATION AND THEIR USE IN TRAINING STUDENTS, INTERNS AND DOCTORS

Teplova N.N., Zaikov A.A., Pozdeeva N.V.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: natan971@yandex.ru

Использование тренажеров и имитаторов стало неотъемлемой частью медицинского образования, подготовки кадров, а также научных исследований. Обучение с помощью тренажеров в настоящее время принято во многих различных областях медицины, выходящих за пределы анестезиологии. Манекены-тренажеры и симуляторы являются лишь инструментами для эффективного обучения. Образование, обучение, подготовка и общая компетентность обучающихся имеют первостепенное значение. Необходимо понимание владения и поддержания врачами независимо от специальности навыков по базовой сер-

дечно-легочной реанимации. Обучение практическим навыкам современной сердечно-легочной реанимации стало одной из важнейших составляющих обучения различных категорий учащихся системы последиplomного образования.

Ключевые слова: инновации, образование, муляжи, манекены, имитаторы.

The use of medical dummies has become an integral part of medical education, training and research. Simulation-based training is now accepted in many different fields of medicine besides anesthesiology. Simulation mannequins and simulators are just tools for effective training. Education, training and general competence of instructors are of great importance. It is necessary for physicians and specialists, to understand the significance of regular training of their basic cardiopulmonary resuscitation skills. Practical skills in training up-to-date CPR has become one of the most important components in training ovarious categories of students in postgraduate education.

Key words: innovations, education, dummies, mannequins, simulators.

Актуальность

В авиации обучение пилотов происходит преимущественно с использованием современных тренажеров (симуляторов-манекенов), которые также применяются для оценки или контроля практических навыков. В подготовке пилотов симуляционный тренинг шел рука об руку с развитием авиационной техники.

Так, симуляционное медицинское обучение в период новейшей истории опиралось на успехи симуляционного тренинга в других отраслях, связанных с риском для жизни практического обучения в реальных условиях, прежде всего в авиации [5].

Возможность обучения врачей с использованием инновационных технологий симуляционного обучения является одновременно и реалиями сегодняшнего образовательного процесса, и перспективным направлением [1].

Состояние проблемы

Одним из главных направлений в сфере высшего медицинского образования является необходимость значительного усиления практического аспекта подготовки будущих врачей при сохранении должного уровня теоретических знаний [4].

Инновационным проектом в Российском медицинском образовании стало создание отдельных структурных подразделений в вузах – Центров практической подготовки, которые позволили использовать междисциплинарный подход в обучении как студентов, так и слушателей системы последиplomной подготовки.

В настоящее время об обязательном этапе симуляционного обучения и/или контроля говорится:

1. для студентов – в приказе МЗСР РФ от 15.01.2007 № 30 «Об утверждении порядка допуска студентов высших и средних медицинских учебных заведений к участию в оказании медицинской помощи гражданам»;
2. для интернов и ординаторов – в приказах Минздравсоцразвития РФ от 05.12.2011 № 1476н «Об утверждении федеральных государственных требований к структуре основной профессиональной образовательной программы послевузовского профессионального образования»;
3. в письме Минздравсоцразвития РФ от 18 апреля 2012 г. № 16-2/10/2-3902 уточняется, что подготовка по программам послевузовского профессионального образования в интернатуре и ординатуре в соответствии с вышеуказанными приказами осуществляется с 2012 по 2013 год, *к практике*

могут быть допущены лица, успешно освоившие дисциплины образовательной программы и завершившие обучающий симуляционный курс;

4. в программных документах МЗ РФ, касающихся реформы последиplomного этапа образования и формирования так называемой системы непрерывного медицинского образования (НМО).

С 2008 года для обучения практическим навыкам в различных областях медицины (анестезиология-реаниматология, хирургия и лапароскопия, травматология и ортопедия, акушерство-гинекология, сестринское дело, педиатрия и т.д.) активно функционирует Центр манипуляционных навыков Кировского ГМУ. На базе центра регулярно проходят обучение студенты 3–6-го курсов, интерны и ординаторы всех специальностей в рамках включенного в Федеральные государственные образовательные стандарты III поколения обязательного обучающего симуляционного курса, слушатели циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки института профессионального образования, врачи г. Кирова и области.

Анестезиология-реаниматология – это наука о жизнеобеспечении, вплоть до временного замещения (протезирования) жизненно важных функций при критических состояниях, и специальность со значимой мануальной составляющей. Каждый анестезиолог-реаниматолог должен обладать широким набором практических навыков и умений. Врачи всех специальностей и прежде всего анестезиологи-реаниматологи должны владеть практическими навыками по сердечно-легочной реанимации (СЛР).

Современная тактика СЛР является предметом международных стандартов, всецело основанных на принципах доказательной медицины и пересматриваемых в США и Европе один раз в пять лет («Guidelines AHA/ACC on CPR», ноябрь 2015 года; полный текст опубликован в журналах «Circulation» и «Resuscitation») [2]. Авторитетные международные рекомендации разрабатываются совместно экспертами Американской ассоциации кардиологов и Европейского совета по реанимации.

Рекомендации по СЛР опираются на регулярно проводимые за рубежом научные исследования в этой области, формирующие современные подходы к технике СЛР. В подготовке международных рекомендаций по СЛР 2015 года принимали участие 250 экспертов из 39 стран, был привлечен Международный согласительный комитет по реанимации (The International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR) [3]. Процедура экспертных оценок проходила по новым протоколам и стандартам системных анализов, предложенным ILCOR. Использована но-

вая система классификации для классов рекомендаций и уровней доказательности.

Можно спасти людей с внезапной остановкой кровообращения или потерей сознания в общественном месте или далеко за городом, если кто-то быстро окажет первую помощь для поддержания жизни, а затем вызовет машину «скорой помощи». Многие жизни могли бы быть спасены, если бы первый человек (очевидец), пришедший на помощь, владел приемами СЛР. Раннее начало реанимации и ранняя дефибриляция (в пределах 1–2 минут) могут повысить выживаемость до 60% и более.

Принципы СЛР нельзя изучать только теоретически, они обязательно должны быть подкреплены практическими навыками. Успех оживления зависит именно от технической (практической) составляющей СЛР. С этой целью для обучения практическим навыкам применяются специальные манекены-тренажеры, позволяющие имитировать весь процесс проведения СЛР.

История обучения СЛР

В 1960 году American Heart Association запустила программу повышения квалификации по СЛР для врачей (обучение непрямому массажу сердца (НМС), дыханию «рот ко рту», наружной дефибриляции) и первые обучающие курсы для широкой публики.

Истоки современной СЛР исходят от Петера Сафара (Peter Safar), заведующего анестезиологической городской больницы г. Балтимора (США), который разработал принципы (азбуку) СЛР и для мнемонического запоминания разбил процесс на три этапа (АВС):

А (Airway) – дыхательные пути;

В (Breathing) – дыхание;

С (Chest compressions) – массаж грудной клетки (НМС).

В 1957 г. Петер Сафар опубликовал книгу «ABC of Resuscitation», где подробно изложил основы СЛР, что буквально перевернуло представления о принципах оказания неотложной помощи. Его работа привлекла всемирное внимание, в том числе и в Норвегии [4].

По настоящее время во всем мире, в том числе и у нас в России, Петер Сафар считается основоположником теоретических и практических основ современной СЛР, сформировавшим концепцию СЛР, а его «азбука» (методика СЛР), дошедшая до рубежа веков, осталась практически неизменной (с 2010 года – САВ).

Врач, не знающий азбуки Сафара, не может считать себя полностью «грамотным», сколько бы вузовских дипломов ни имелось на его счету.

Но залогом успеха СЛР является овладение необходимыми практическими навыками. Именно предприниматель Асмунд Лаэрдал, воодушевленный рассказом о новейшем медицинском открытии своего знакомого, норвежского доктора Бьорну Линду (Bjorn Lind), изготовил первый опытный образец манекена для отработки одного из элементов СЛР – приемов искусственного дыхания. Пособие было представлено медицинской общественности. В 1960 году изобретатель СЛР Петер Сафар дал изделию высокую оценку. В дальнейшем по его предложению в манекен была встроена пружина, имитирующая сопротивление грудной клетки, что позволило отрабатывать полный цикл навыков СЛР.

Поскольку лицо манекена было изготовлено с гипсового слепка лица неизвестной французской девушки, утонувшей в реке Сене в XIX веке, манекен получил торговое название «Ресаски Энн» (англ. Resusci Anne – «Оживленная Анна»). Реаниматологи в шутку называют Ресаски Энн «самой часто целуемой девушкой всех времен».

В соответствии с международными стандартами по проведению СЛР 2010-го и 2015 годов модифицирован основной практический алгоритм (азбука) базовой СЛР Петера Сафара взрослым, пострадавшим от остановки сердца. Он заключается в отказе от первичной дыхательной реанимации (проведения искусственного дыхания). Необученные непрофессиональные спасатели или простые очевидцы внезапной остановки сердца, произошедшей на улице или в госпитале, должны проводить СЛР без искусственных вдохов, следуя методике «Hands only» – «только руки» под руководством диспетчера или самостоятельно не менее 10 минут. Считается, что именно при такой новой последовательности оживления, сокращающей время до первого компрессионного нажатия, большее количество пострадавших от внезапной остановки кровообращения получают помощь от случайных свидетелей.

Важнейшей в триаде А (Airway), В (Breathing) и С (Compressions) является циркуляция (С). Кислород содержится в крови в адекватных количествах как минимум первые десять минут после внезапной остановки сердца. Искусственная циркуляция обеспечивает транспорт этого кислорода, и не наблюдается снижения выживаемости при проведении СЛР посредством только компрессий грудной клетки. Даже полная окклюзия верхних дыхательных путей первые 6 минут не ухудшает выживаемости, если проводится непрямой массаж сердца.

Отказ от проведения СЛР не допустим никогда! В связи с этим программой «минимум» и программой «максимум» для любого человека является практическое овладение в совершенстве ключевым приемом современной базовой СЛР – качественным выполнением непрямого массажа сердца (НМС) под руководством диспетчера или самостоятельно.

Кроме того, если обученный непрофессиональный реаниматор умеет делать искусственное дыхание, он должен чередовать компрессионные сжатия с искусственным дыханием в соотношении 30:2.

Эффективность реанимационных мероприятий в большей степени зависит от правильной техники их проведения. Сделать эту технику безукоризненной можно исключительно в процессе практического освоения комплекса СЛР с использованием специальных обучающих устройств – манекенов.

Характеристика используемых методов обучения

Обучение современной СЛР предполагает теоретическую подготовку в виде лекций и семинарских занятий и овладение практическими навыками на манекенах-имитаторах пациента.

Манекены-имитаторы пациента – сложные механические полноростовые модели человека, снабженные электронными устройствами, которые дают оценку правильности выполнения манипуляции (например, подача звукового и светового сигнала при надлежащем выполнении СЛР).

После теоретической подготовки обучающийся должен знать:

1. принципиальные элементы реанимационного алгоритма (цепь выживания или формулу спасения);
2. причины остановки кровообращения (кардиальные и экстракардиальные);
3. виды остановки кровообращения (асистолия, фибрилляция желудочков, электромеханическая диссоциация), ЭКГ-признаки данных нарушений ритма;
4. диагностические признаки клинической смерти;
5. алгоритм проведения базовых реанимационных мероприятий и использования автоматического наружного дефибриллятора (АНД);
6. алгоритм перемещения пострадавшего без сознания в устойчивое боковое положение;
7. алгоритм первой помощи при обструкции дыхательных путей инородным телом;
8. алгоритм проведения расширенных реанимационных мероприятий (последовательность действий при ритмах, требующих и не требующих нанесения разряда дефибриллятора, лекарственные препараты, методы обеспечения проходимости дыхательных путей);
9. принципы лечения больных в постреанимационном периоде;
10. правила прекращения реанимационных мероприятий.

Для более успешного сохранения и совершенствования полученных навыков обучение СЛР должно быть регулярным – не реже одного раза каждые полгода с использованием манекена-тренажера не менее 20 минут.

Залогом будущих эффективных действий является регулярное освежение знаний по методике СЛР у потенциальных очевидцев реанимационной ситуации.

С терминальным состоянием может встретиться в жизни врач любой специальности, в любых условиях. И здесь требуются не только знания, быстрота реакции, психологическая готовность, известный уровень врачебного мышления, но и быстрое и четкое умение выполнять различные манипуляции при проведении реанимационных мероприятий.

Технические средства обучения являются важнейшим атрибутом освоения элементов комплексной СЛР. Именно симуляционное обучение является действенным и эффективным инструментом при получении технических приемов СЛР и отработки клинических ситуаций.

Обучение практическим навыкам по СЛР у взрослых и детей проводится в условиях специально оснащенного структурного подразделения академии – Центра манипуляционных навыков с использованием современных манекенов-тренажеров, оснащенных системой обратной связи (компьютер).

Практическое занятие на манекенах Resusci Anne – это углубленное изучение раздела общей реаниматологии, протоколов диагностики и реанимации, возможность овладеть практическими навыками, направленными на обеспечение проходимости верхних дыхательных путей, многократной отработки на высококлассном манекене навыков проведения СЛР в различных клинических условиях возникновения терминального состояния: асистолия, электромеханическая диссоциация, фибрилляция желудочков.

Приобретение указанных навыков обучающимися (студентами, интернами/ординаторами, слушателями, населением) способствует развитию клинического мышления и оптимизирует тактику в экстремальных ситуациях.

По нашему мнению, наилучшими образцами для обучения СЛР являются тренажеры и манекены фирмы «Laerdal» (Норвегия), используемые для отработки навыков СЛР в Центре манипуляционных навыков Кировского ГМУ:

1. торс для практики интубации;
2. тренажер реанимации с интерактивным имитатором аритмии;
3. тренажер реанимации «Resusci Anne Skill Reporting, Laerdal»;
4. педиатрический тренажер жизнеобеспечения.

Обучение и тренинг СЛР проводятся в специально оснащенной учебной комнате Центра манипуляционных навыков. Преподаватель излагает и демонстрирует методику проведения СЛР на манекене в соответствии с действующими последними современными стандартами СЛР 2015 года. Обучающегося просят выполнить 5 циклов базовой СЛР на манекене-тренажере Resusci Anne Skill Reporting, Laerdal. Манекен заранее укладывается на кушетке или на полу (соблюдение правила «твердой поверхности»). Проведение СЛР двумя участниками способствует не только улучшению практических навыков СЛР, но и формированию навыков работы в команде. Во время выполнения манипуляций происходит непрерывная инструментальная и визуальная оценка качества работы обучающегося.

Компьютерная система контроля и регистрации навыков Laerdal для обучающихся имеет неоспоримые преимущества:

- обучающиеся могут совершенствовать свои навыки СЛР при помощи визуальных кривых выполнения действий и хронометрии важных реанимационных действий в режиме реального времени;
- после завершения выполнения задания графическое и цифровое заключение можно использовать для сравнения индивидуальной работы обучающегося с рекомендациями.

Особенности манекенов Resusci Anne:

1. реалистичная анатомия, включая наклон головы, выведение подбородка, глубину и силу сжатия грудной клетки;
2. датчик показывает правильное расположение рук;
3. система вентиляции обеспечивает соответствующую экскурсию грудной клетки при ИВЛ методом «рот ко рту» или с помощью маски и мешка Амбу;
4. беспроводная связь с Sim Pad Skill Reporter с помощью программного обеспечения Skill Reporter;
5. проводная связь со Skill Guide;
6. возможность моделировать различное сопротивление грудной клетки: жесткое, приблизительно 60 кг, среднее – примерно 45 кг и малое – примерно 30 кг.

Работа на манекенах позволяет:

1. обеспечить проходимость верхних дыхательных путей (тройной прием Сафара);
2. проводить ИВЛ методом «рот ко рту» и с помощью мешка Амбу;

3. проводить непрямой массаж сердца;
4. определять эффективность СЛР;
5. оценивать результаты выполнения;
6. осуществлять обратную связь обучающегося с преподавателем;
7. осуществлять мониторинг ЭКГ;
8. проводить электрическую дефибрилляцию.

Диагностика практических навыков включает в себя оценку выполнения НМС, искусственной вентиляции легких простейшими экспираторными методами: «рот ко рту», «рот к носу» или мешком Амбу.

Эффективность выполнения НМС включает в себя подсчет частоты компрессий грудной клетки в минуту, определение требуемой глубины компрессий, способ поиска идеального места расположения рук при проведении компрессий, полное расправление грудной клетки или недопущение остаточной компрессии во время проведения компрессий, подсчет количества компрессий в цикле, измерение интервала между циклами компрессий инструментально с помощью имеющегося манекена Resusc Anne. Также во время проведения непрямого массажа сердца визуально оценивается положение обучающегося относительно манекена, количество смещений рук на область ребер, количество смещений рук выше места компрессий, метод выполнения компрессий (пальцами, одной/двумя руками), степень соприкосновения рук с грудной клеткой пациента.

Инструментальная оценка вентиляции легких с помощью манекена Resusc Anne заключается в контроле необходимого объема вентиляции, времени проведения вентиляции, подсчете количества вдуваний в цикле. Визуальная оценка включает метод проведения вентиляции, способ открытия и поддержания проходимости дыхательных путей, закрывание носа во время вдуваний, определение амплитуды экскурсии грудной клетки, количества попыток вдуваний, а также положение рук на голове пациента во время вдуваний.

Таким образом, манекен Resusc Anne имеет четкие анатомические ориентиры и реалистичные ощущения компрессии/вентиляции при обучении правильной технике выполнения СЛР.

Критерии оценки освоения практических умений

1. «Зачтено» – обучающийся демонстрирует мануальные навыки СЛР взрослому пациенту в конкретной ситуации при работе в команде; допускает некоторые неточности (малосущественные ошибки), которые самостоятельно обнаруживает и быстро исправляет; анализирует результаты собственных действий.

2. «Не зачтено» – не владеет техникой выполнения СЛР или делает грубые ошибки при ее выполнении, не знает особенностей СЛР взрослого пациента, не может самостоятельно исправить ошибки.

Обучение основам СЛР включает просмотр учебного видеофильма по основам СЛР «СЛР для граждан» (30 минут), тематических видеороликов по технике СЛР, решение ситуационных задач и процедуру тестирования, что, безусловно, способствует закреплению полученных теоретических знаний и практических навыков по проведению СЛР.

Заключение

Таким образом, в последнее время растет понимание того, что традиционных методов обучения специальности «анестезиология-реаниматология» и соответствующим практическим навыкам становится недостаточно. Компьютерные симуляторы и манекены играют важную роль в заполнении пропасти между теорией и практикой и должны стать неотъемлемой частью обучения. Особенно это очевидно при обучении СЛР.

Компьютерные симуляторы и манекены-тренажеры различных уровней сложности позволяют приобрести навыки и изучить алгоритм действий в различных ситуациях в безопасных условиях для пациента и обучающегося.

Обучение с использованием такой инновационной технологии требует проверки знаний и их контроля, который должен осуществляться либо электронными методами, либо опытными преподавателями-клиницистами.

Однако необходимо понимать и тот факт, что компьютерное обучение лишь дополняет, а отнюдь не заменяет клиническое обучение врача.

Список литературы

1. Балкизов З.З. Непрерывное медицинское образование. Применение симуляционных технологий в ЛПУ // *Здравоохранение*. 2011. № 10. С. 44–49.
2. Методические рекомендации по проведению реанимационных мероприятий Европейского Совета по реанимации (пересмотр 2015 г.) / под ред. чл.-корр. РАН В.В. Мороза. Москва. 2016. 519 с.
3. Обзор рекомендаций Американской ассоциации сердечных заболеваний по СЛР и неотложной помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях от 2015 года / *Guidelines CPR ECH American Heart Association*, 2015. 44 с.
4. Симуляционное обучение по анестезиологии и реаниматологии / сост. М.Д. Горшков, ред. В.В. Мороз, Е.А. Евдокимов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 312 с.
5. Nestel D. et al. Confederates in health care simulations: not as simple as it seems // *Clin. Simul. Nurs.* 2014. Vol. 10. Issue 12. P. 611–616.

References

1. Balkizov Z.Z. *Zdravookhranenie*, 2011, № 10, pp. 44–49.
2. Moroz V.V. (ed) *Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu reanimatsionnykh meropriyatiy Evropeyskogo Soveta po reanimatsii (peresmotr 2015 g.)* [Guidelines for resuscitation the European resuscitation Council (revision 2015)]. Moscow, 2016, 519 p.
3. *Obzor rekomendatsiy Amerikanskoy assotsiatsii serdechnykh zabolevaniy po SLR i neotlozhnoy pomoshchi pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh ot 2015 goda* [Review of the recommendations of the American Association of heart disease for CPR and first aid for cardiovascular disease from 2015. *Guidelines CPR ECH American Heart Association*]. 2015, 44 c.
4. Gorshkov M.D. *Simulyatsionnoe obuchenie po anesteziologii i reanimatologii* [Simulation training in anesthesiology and reanimatology]. Moroz V.V., Evdokimov E.A. (eds). Moscow: GEOTAR-Media, 2014, 312 p.
5. Nestel D. et al. Confederates in health care simulations: not as simple as it seems. *Clin. Simul. Nurs.* 2014. Vol. 10 Issue 12. R. 611–616.

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МАСТЕРСТВА ЛЕКТОРОВ – ОСНОВА УСПЕХА ГЛУБОКОГО ПОЗНАНИЯ ВРАЧЕБНОЙ СПЕЦИАЛЬНОСТИ В МЕДИЦИНСКОМ ВУЗЕ

Шешунов И.В., Колосов А.Е.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf22@kirovgma.ru

IMPROVING LECTURER'S COMMUNICATION SKILLS AS THE BASIS FOR SUCCESSFUL PROFESSIONAL LEARNING IN A MEDICAL SCHOOL

Sheshunov I.V., Kolosov A.E.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf22@kirovgma.ru

Представлена многосторонняя оценка лекторского мастерства заведующих кафедрами и доцентов. Лектор первым сообщает все премудрости будущей специальности и тем самым одновременно обеспечивает формирование высокого профессионализма у выпускников вуза. Администрация учреждения обычно тщательно формирует лекторский корпус и постоянно контролирует не только дидактические способности каждого лектора, но и оценивает объем его навыков и способность общения с аудиторией. Студенты отмечают необходимость чтения лекций и указывают на их ценность при подготовке к занятиям и экзаменам. Поскольку лекторскому искусству негде учиться, мы в этой статье изложили наиболее принятые методы и способы выхода на трибуну и действия в роли оратора, основываясь на собственном опыте и данных литературы.

Ключевые слова: положительные и отрицательные качества лектора, эффективность усвоения учебного материала.

The article below gives a thorough description of the essential skills necessary to become a successful University lecturer. The University lecturer is the first to teach students all the tricks of their future profession and, thus, provides development of high professionalism in graduates. Students find lectures necessary and helpful in preparing for the lessons and exams. As a successful lecturer can be taught nowhere, in this article we describe the general public speaking skills necessary to become an excellent orator basing on our own experience and examples from literature.

Key words: positive and negative qualities of the lecturer, the effectiveness of learning.

Изучая вопросы медицинского образования, однозначно можно заключить, что лекция является главной составляющей в обучении будущих врачей, так как она, в первую очередь, сразу обогащает студентов новыми последними научными сведениями о достижениях в области медицины, помогает квалифицированно ориентироваться в проблемах диагностики и лечения различных заболеваний, развивает клиническое мышление, настраивает на глубокий разбор излагаемой на лекции темы, а при самостоятельной работе побуждает к творчеству студентов.

Проведенное недавно анкетирование студентов с вопросом в анкете «Нужны ли лекции?» показало, что 97,7% студентов отмечают необходимость и обязательность чтения лекции, а 81,5% из них обосновали ценность лекций при подготовке к занятиям и экзаменам [2].

Совершенно очевидно, что высшее учебное заведение призвано обеспечивать полноценное качество знаний, приобретаемых студентами на кафедрах, что осуществляется благодаря профессионализму преподавателей и ораторскому искусству лекторов.

К сожалению, теперь в вузах технику речи (риторику) преподают лишь журналистам, поэтому красноречие, страсть и умение убеждать аудиторию, самоотдача лектора при выступлении во многом за-

висят от индивидуальных способностей и таланта оратора [3].

В связи с тем что лекторскому искусству негде учиться, мы в этой статье представим наиболее принятые методы и способы выхода на трибуну и действия в роли оратора, основываясь на собственном опыте и данных литературы.

Надеемся, что знакомство с изложенными нами характеристиками лекторов поможет преобразованию каждого заведующего кафедрой и доцента в эталон лекторского мастерства среди сотрудников университета.

А.В. Толстых опубликовал в «Медицинской газете» статью «Какой Вы лектор?» и разделил по стилю общения со слушателями всех лекторов на две группы [4].

Относящиеся к первой стараются эмоционально вступительными словами увлечь слушателя и подчинить себе аудиторию, учитывать ее реакцию, но не позволяют вольностей в поведении и речи. Это авторитарный стиль.

Лектор второго типа, «демократичный», идет на поводу у аудитории, не реагирует на шум и отвлеченный разговор студентов, что оборачивается негативными ассоциациями: снижением эффективности выступления и потерей авторитета (престижа лектора).

Учитывая описанное сообщение, мы попросили некоторых студентов оценить наших лекторов и получили 29 письменных оригинальных отзывов. По их мнению, очень мало лекторов, отвечающих авторитарному стилю, которые с первых фраз могут консолидировать внимание и заинтересованность студентов материалом лекции и сохранять такой заданный настрой полтора часа.

Также студенты с горечью замечают, что порой лектор настолько уткнулся в мелкий текст презентации, что его даже не видно. И получается дистанционное общение только с компьютером. При этом монотонность надоедает, усыпляет и одновременно порождает иллюзию, что лектор ждет окончания лекции больше, чем сами студенты.

Всем известно утверждение: «Удача приходит к тому, кто к ней хорошо подготовился». Поэтому, чтобы заслужить авторитет перед каждым выступлением, сперва полагается текст лекции заучить наизусть, а затем повторить его вслух. Подобные репетиции, закрепляющие лекционный материал в памяти в период подготовки к лекциям, обеспечивают уверенность в себе и создают впечатление в аудитории свободного владения лектором учебным материалом.

Перед лекцией надо разместить трибуну ближе к слушателям, наладить компьютерную аппаратуру для презентации и положить перед собой часы, после чего начинать энергично говорить, подчеркнув актуальность встречи.

Главная идея в том, что в отличие от учебника, где познавательный материал напечатан сплошным текстом, талантливый лектор благодаря широкому интеллекту и неиссякаемому запасу слов умеет доступно неторопливо вести диалог с аудиторией, манипулировать голосом, выделить и сделать акцент на самом важном, повторить трудноусвояемые термины и «не проглатывать» их окончания. (Кто ясно мыслит – тот ясно излагает!) [1].

Опытный лектор в своей речи минимизирует тавтологию, повторения одних и тех же слов, помня совет М. Горького: «Избегайте одинаковых слов на близком расстоянии, в русском языке достаточно синонимов».

Подобную манеру чтения лекции позитивно оценивают студенты, поскольку налицо мотивация интереса и уникальная ситуация, легко записывать и запомнить предлагаемый учебный материал.

Будет к месту добавить, что в немалой степени успех лекции дополняется параллельно демонстрируемыми красочными информационными иллюстрациями в виде фотографий больных, макро- и микропрепаратов, схем и таблиц.

Восхищение вызывает такой лектор, который вовремя замечает перегрузку и утомление слушателей, а также спад внимания, и тут же вводит релаксацию, т.е. делает освежающие отступления, кратко рассказывая из области медицинского юмора какую-либо шутку или небольшую анекдот.

Важный аргумент в общении со студентами – внешняя привлекательность выступающего (По одежке встречают, по уму провожают). Создают уважение аккуратно и прилично одетые лекторы с классической прической, в элегантном темном костюме, с белой рубашкой и галстуком. Известные профессо-

ра Д.И. Головин и М.Г. Привес всегда появлялись на лекции с бабочкой. Джинсы и спортивные шаровары для лектора табу. У женщин должен быть неяркий макияж на лице, скромное декольте и минимум бижутерии.

Признак дурного тона и бескультурья – опоздание на лекцию либо задержка студентов из-за затягивания лекции. Кроме того, во время лекции оратору нельзя расхаживать по аудитории, стоять спиной к слушателям при обсуждении слайдов и таблиц, держать руки в карманах, скрещивать их за спиной, на груди или на животе, опираться ими на бедра, энергично жестикулировать. При кашле и чихании принято прикрывать рот рукой, носовым платком и не забывать сказать «извините».

У лектора не должно быть одной какой-то точки, к которой привлекается в период речи его взгляд. Следует всматриваться не в пустоту, в сторону от аудитории, в окно, на потолок и на стены, а в отдельные группы слушателей, отыскивая тех, кто более всех проявляет интерес к лекции [5].

Невыразимо жалко, что до сих пор никто не догадался обобщить значительный позитивный опыт наших профессоров-кумиров, прославленных студентами за их высокое педагогическое качество лекций. Разумеется, еще лучше издать методическое пособие с учетом обмена мнениями таких мастеров, обладающих особым магическим словом и рациональными методами чтения лекций, что вкупе станет весьма полезным для многих лекторов.

Заключение

Как видно, лектор выполняет благородную миссию в системе современного высшего образования, он первый сообщает все премудрости будущей специальности и тем самым одновременно обеспечивает формирование высокого профессионализма у выпускников вуза. На каждой лекции слушатели обогащаются полезными сведениями в области науки и получают разъяснения о ее роли для практической деятельности.

Лектор с признанным авторитетом воодушевляет студентов, призывает их творчески мыслить при анализе обширной медицинской литературы и твердо осваивать дополнительный учебный материал при самостоятельной подготовке к семинарам.

Добросовестный лектор неустанно работает над повышением своих знаний, всегда в курсе достижений в науке, интересуется последними методами ораторского искусства, старается быть предельно квалифицированным специалистом своего дела.

Судя по всему, образованный лектор является наиболее важной фигурой в создании достаточного имиджа вуза, и не зря администрация учреждения обычно тщательно формирует лекторский корпус и постоянно контролирует не только дидактические способности каждого лектора, но и оценивает объем его навыков и способность общения с аудиторией.

Ясно, что недопустимо снижение эффективности образовательного процесса в вузе, поэтому достойна одобрения установка проректора по учебной работе перманентно следить как нельзя лучше за совершенствованием лекторского мастерства на всех кафедрах.

Список литературы

1. Колосов А.Е. Манеры поведения в аудитории при выступлении // Правила вежливости и просвещенность студентов. Санкт-Петербург – Киров, 2002. С. 176–177.
2. Мильчаков Д.Е. Взгляд студентов на патологическую анатомию как на дисциплину, преподаваемую в медицинском вузе // Вятский медицинский вестник. 2010. № 3. С. 69–71.
3. Тимофеев-Европкин Б.Н. Правильно ли мы говорим? Ленинград, 1961. 192 с.
4. Толстых А.В. Какой Вы лектор? // Медицинская газета. 1 февраля 1989 г.
5. Фалькович Э.М. Искусство лектора: Москва, 1960. 263 с.

References

1. Kolosov A.E. Manners in the classroom when speaking. *Rules of civility and enlightenment of students*, Saint Petersburg – Kirov, 2002, pp. 176–177.
2. Milchakov D.E. The opinion of students on pathological anatomy as a discipline taught in medical school. *Vyatka medical Bulletin*, 2010, № 3, pp. 69–71.
3. Timofeev-Europcin B.N. *Pravil'no li my govorim?* [Whether we're talking about?] Leningrad, 1961, 192 p.
4. Tolstykh A.V. What are You a lecturer? *Medical newspaper*, 1 Feb 1989.
5. Fal'kovich E.M. *Iskusstvo lektora* [The art of the lecturer]. Moscow, 1960, 263 p.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 617.542

КИРОВСКИЙ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР: ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ, ИТОГИ 25-ЛЕТНЕЙ РАБОТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Вязников В.А.

ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия (610027, г. Киров, ул. К. Маркса, 112), e-mail: kf18@kirovgma.ru

KIROV CARDIOSURGERY CENTER: EXPERIENCE OF ORGANIZATION, RESULTS OF THE 25 YEARS OF WORK AND PERSPECTIVES OF DEVELOPMENT

Vyaznikov V.A.

Kirov State Medical University, Kirov, Russia (610027, Kirov, K. Marx Street, 112), e-mail: kf18@kirovgma.ru

В работе обобщен опыт создания и организации работы Кировского регионального кардиохирургического центра. Подведены итоги 25-летней деятельности кардиоцентра. Проанализированы его современные технические возможности и кадровый потенциал. Представлены основные направления и отмечены первоочередные задачи дальнейшего развития хирургии сердца на родине ее основоположника академика А.Н. Бакулева. Двадцатипятилетний опыт работы в сердечной хирургии на кировской земле показал, что структурная организация, технические возможности и кадровый потенциал кардиохирургического центра позволяют выполнять ежегодно не менее 500 плановых операций на открытом сердце. Это полностью соответствовало бы потребностям населения Кировской области в проведении специализированной помощи больным с тяжелой сердечной патологией. С открытием Регионального сосудистого центра появилась возможность оказывать своевременную специализированную помощь больным с острой коронарной патологией. Первоочередными задачами остаются вопросы хирургического лечения сложных врожденных пороков сердца у младенцев и осложненных форм ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: кардиохирургия, организация медицинской помощи, кардиохирургический центр, коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца, инфекционный эндокардит, врожденные пороки сердца.

The objective of the current work is to summarize experience of foundation and organization of work of Kirov cardiosurgery center. The results of the 25-year activities of the above regional cardiosurgery center are shown. Its current technical possibilities and personnel are analyzed. The main directions and primary goals of the development of heart surgery in the motherland of Academician A. Bakulev, the founder of heart surgery, are discussed. 25-year work experience in cardiac surgery in Kirov Region has shown that the structural organization, technical capabilities and human capacity of the cardiac center allow to perform not less than 500 planned open heart operations annually. It would completely fit the needs of the population of Kirov region in specialized cardiology care. Thanks to opening of the Regional vascular center there is a possibility to give immediate specialized medical help to patients with acute coronary events. Problems of surgical treatment of severe cases of congenital heart disease in infants and complicated forms of coronary heart disease remain first in priority.

Key words: cardiac surgery, organization of medical care, cardiac surgery center, coronary bypass surgery, prosthetic heart valves, infective endocarditis, congenital heart disease.

Объективные причины для создания кардиохирургического центра на родине основоположника отечественной сердечно-сосудистой хирургии академика А.Н. Бакулева существовали давно. Весной 1988 года

город Киров посетил директор Института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева академик В.И. Бураковский. По его инициативе и при активной поддержке администрации области на базе област-

Таблица 1

Операции с искусственным кровообращением

Характер сердечной патологии	Количество операций	Летальность (сводные данные за 25 лет)
Врожденные пороки сердца	785	7,2%
Приобретенные пороки сердца	1977	9,1%
Ишемическая болезнь сердца	2349	6,2%
Нарушения сердечного ритма и проводимости	78	1,4%
ВСЕГО	5189	7,5%

ной клинической больницы было открыто кардиохирургическое отделение. Около года ушло на решение первоочередных кадровых и организационных проблем, приобретение самого необходимого оборудования и расходных материалов. 10 октября 1989 года в областной клинической больнице были выполнены операции на работающем сердце: перевязка открытого артериального протока и закрытая инструментальная митральная комиссуротомия. Через год (5 октября 1990 года) проведена первая операция на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения – ушивание дефекта межпредсердной перегородки.

Прошло 25 лет. Кировский кардиохирургический центр приобрел статус межобластного. Выполнено более 5000 операций на открытом сердце с применением искусственного кровообращения (табл. 1).

Одним из главных и наиболее интересных направлений в работе кардиохирургического центра было лечение врожденных пороков сердца [1, 5, 7]. К сожалению, техническое оснащение кардиохирургического центра не позволяло выполнять операции на открытом сердце у младенцев, поэтому основной контингент пациентов с этой сложной сердечной патологией – дети старше одного года (табл. 2).

Долгое время основными операциями на открытом сердце были хирургические вмешательства

по поводу приобретенных пороков сердца (табл. 3). [3, 4]. Результаты лечения в этой области кардиохирургии не отличались от показателей летальности в ведущих кардиоцентрах страны, в том числе и при операциях репротезирования клапанов сердца. Основной причиной развития клапанных пороков сердца являлся ревматизм. Другим этиологическим фактором был инфекционный эндокардит. Реже встречались пациенты с приобретенными пороками сердца, причиной которых был атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. При протезировании клапанов сердца использовались в основном механические протезы производства Кирово-Чепецкого химического комбината [2]. Небольшое количество пластических операций на клапанах сердца объясняется тем, что больные поступали на хирургическое лечение в поздних стадиях заболевания. Кроме того, у нас на протяжении длительного времени не было возможности интраоперационного эхокардиографического контроля адекватности выполненного пластического вмешательства. Операции при аневризмах аорты касались в основном восходящего ее отдела. Некоторые больные оперировались на фоне острого расслоения аорты.

Долгое время нас не устраивали результаты хирургического лечения ишемической болезни сердца. После приобретения современной диагно-

Таблица 2

Хирургическое лечение врожденных пороков сердца

Название порока сердца	Количество операций
Дефект межпредсердной перегородки	336
Аномальный дренаж легочных вен	53
Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)	258
Общий атриовентрикулярный канал	38
Тетрада Фалло	67
Триада Фалло	4
Аномалия Эбштейна	7
Стеноз легочной артерии	32
Аортальный стеноз	22

Таблица 3

Хирургическое лечение приобретенных заболеваний сердца

Название оперативного вмешательства	Количество операций
Закрытая митральная комиссуротомия	107
Открытая митральная вальвулопластика	12
Протезирование митрального клапана	1106
Протезирование аортального клапана	527
Протезирование трикуспидального клапана	7
Митрально-аортальное протезирование	157
Репротезирование митрального клапана	44
Репротезирование аортального клапана	20
Репротезирование трикуспидального клапана	1
Операции при аневризмах грудной аорты	55
Пластика посттравматического ДМЖП	8
Удаление опухоли сердца	42

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца

Название оперативного вмешательства	Количество операций
Аортокоронарное шунтирование (АКШ)	1352
Резекция аневризмы левого желудочка и АКШ	58
Протезирование аортального клапана и АКШ	32
Протезирование митрального клапана и АКШ	30
Митрально-аортальное протезирование и АКШ	3

стической аппаратуры, внедрения в практику новых хирургических методик и современных методов защиты миокарда удалось снизить летальность в этой группе пациентов в несколько раз (2,8% за последние 10 лет). В последние годы операция аортокоронарного шунтирования стала самым частым хирургическим вмешательством на открытом сердце, что соответствует мировой статистике (табл. 4). Мы придерживались методики полной, но адекватной реваскуляризации миокарда: шунтировались все пораженные коронарные артерии диаметром более 1 мм [3, 4].

Наряду с использованием традиционных аутовенозных шунтов широко применяли внутреннюю грудную и лучевую артерии, стараясь максимально возможно выполнить аутоартериальную реваскуляризацию. Это соответствует современной методике, принятой в ведущих зарубежных и российских кардиохирургических центрах. При постинфарктных аневризмах сердца в дополнение к коронарному шунтированию выполнялась резекция аневризмы с эндовентрикулопластикой.

В последние годы в лечении ишемической болезни сердца все шире применяются эндоваскулярные методы лечения: выполнено более 2000 баллонных дилатаций коронарных артерий со стентированием.

Двадцатипятилетний опыт работы в сердечной хирургии на Кировской земле показал, что структурная организация, технические возможности и кадровый потенциал кардиохирургического центра позволяют выполнять ежегодно не менее 500 плановых операций на открытом сердце с неплохими результатами. Это полностью соответствовало бы потребностям населения Кировской области в проведении специализированной помощи больным с тяжелой сердечной патологией. Более того, с открытием Регионального сосудистого центра на базе Кировской областной клинической больницы появилась возможность оказывать своевременную специализированную помощь больным с острой коронарной патологией, что является основным фактором снижения летальности от инфаркта миокарда.

Первоочередными задачами остаются вопросы

хирургического лечения сложных врожденных пороков сердца у младенцев и осложненных форм ишемической болезни сердца.

Список литературы

1. Бураковский В.И. Первые шаги. Записки кардиохирурга. М.: Знание, 1988. 240 с.
2. Вязников В.А., Дербенев О.А., Ишимов М.Ю. Семнадцатилетний опыт использования отечественных протезов «ЛИКС-2» и «Карбоникс-1» в хирургии пороков сердца. В кн. «Сердечно-сосудистые заболевания» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, М., 2007, т. 8, № 6, с. 21.
3. Вязников В.А., Пинегин В.Р., Дербенев О.А. Одномоментные операции при сочетании пороков сердца и коронарной патологии. В кн. «Сердечно-сосудистые заболевания» // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, М., 2009, т. 10, № 3, с. 96.
4. Вязников В.А. Двадцатилетний опыт проведения операций на открытом сердце // Сборник докладов «Третьи чтения А.Н. Бакулева-2010» в честь 120-летия со дня рождения, Киров, 2010, с. 27–31.
5. Островский Ю.П. Хирургия сердца. М.: Мед. лит., 2007. 576 с.

References

1. Burakovskiy V.I. Pervye shagi. *Zapiski kardiokhirurga* [First steps. Notes of a heart surgeon]. Moscow: Znanie, 1988, 240 p.
2. Vyaznikov V.A., Derbenev O.A., Ishimov M.Yu. *The Bulletin of A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases*. Moscow, 2007. Vol. 8, № 6, pp. 21.
3. Vyaznikov V.A., Pinegin V.R., Derbenev O.A. *The Bulletin of A.N. Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of Russian Academy of Medical Sciences. Cardiovascular diseases*. Moscow, 2009. Vol. 10, № 3, pp. 96.
4. Vyaznikov V.A. *Sbornik dokladov «Tret'i chteniya A.N. Bakuleva-2010»* (Proc. Sc. Conf. «Third reading of A.N. Bakulev-2010»). Kirov, 2010, pp. 27–31.
5. Ostrovskiy Yu.P. *Khirurgiya serdtsa* [Heart Surgery]. Moscow: Medical literature Publ., 2007. 576 p.

Формат 60x84¹/₈. Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman.

Печать офсетная. Усл. п. л. 9,30. Тираж 150. Заказ 933.

Подписано в печать 24.03.2017. Дата выхода 30.03.2017. Свободная цена.

Для читателей старше 16 лет.

Отпечатано в ООО «Кировская областная типография».

610004, г. Киров, ул. Ленина, 2.

www.printkirov.ru